

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
(Institutsdirektor Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Dynamische MR- Mammografie –  
Prävalenz und Follow- Up von Brustläsionen in der  
Normalbevölkerung**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen  
Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Universität Greifswald

vorgelegt von:  
Conny Kurpchereit  
geb. am: 06.12.1985  
in: Demmin

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachterin: PD Dr. med. Katrin Hegenscheid

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński

Ort, Raum: Greifswald, Uniklinikum Seminarraum J 02.16

Tag der Disputation: 21.11.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>DAS MAMMAKARZINOM</b>	<b>1</b>
1.1.1	INZIDENZ, MORTALITÄT UND ÜBERLEBENS RATEN	1
1.1.2	RISIKOFAKTOREN	3
<b>1.2</b>	<b>DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUR BRUSTKREBSFRÜHERKENNUNG</b>	<b>4</b>
1.2.1	KLINISCHE TASTUNTERSUCHUNG	4
1.2.2	MAMMOGRAFIE	4
1.2.3	MAMMASONOGRAFIE	6
1.2.4	MR-MAMMOGRAFIE (MRM)	7
<b>1.3</b>	<b>BRUSTKREBSSCREENING</b>	<b>10</b>
1.3.1	MAMMOGRAFIE- SCREENING- PROGRAMM (MSP)	10
1.3.2	HOCHRISIKO-SCREENING	13
<b>2</b>	<b><u>FRAGESTELLUNG</u></b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>PROBANDENKOLLEKTIV</b>	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>GANZKÖRPER-MRT-UNTERSUCHUNG</b>	<b>16</b>
<b>3.3</b>	<b>GYNÄKOLOGISCHE ANAMNESE</b>	<b>17</b>
<b>3.4</b>	<b>MR- MAMMOGRAFIE- UNTERSUCHUNG</b>	<b>18</b>
<b>3.5</b>	<b>DATENANALYSE UND BEFUNDERSTELLUNG</b>	<b>19</b>
<b>3.6</b>	<b>PARENCHYMDICHTE</b>	<b>22</b>
<b>3.7</b>	<b>KONTRASTMITTELAUFNEHMENDE LÄSIONEN</b>	<b>22</b>
3.7.1	HERDBEFUND (MASS-LESION)	23
3.7.2	FOCUS	24
3.7.3	NON-MASS-LÄSIONEN / NON-MASS-ENHANCEMENT	24
<b>3.8</b>	<b>MR-BIRADS- KLASSIFIKATION UND BEFUNDMITTEILUNG</b>	<b>26</b>
<b>3.9</b>	<b>NACHVERFOLGUNG MITGETEILTER BEFUNDE AUS DER MR- MAMMOGRAFIE</b>	<b>28</b>
3.9.1	ABFRAGE DER HAUS- UND FACHÄRZTE	28
3.9.2	ABFRAGE DER PROBANDINNEN	28

<b>3.10 STATISTIK.....</b>	<b>29</b>
<b><u>4 ERGEBNISSE.....</u></b>	<b><u>30</u></b>
<b>4.1 STUDIENPOPULATION.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2 INTERREADER-VARIABILITÄT .....</b>	<b>32</b>
<b>4.3 BI-RADS KLASSIFIKATION UND RECALL-RATE .....</b>	<b>34</b>
<b>4.4 KONTRASTMITTELAUFNEHMENDE LÄSIONEN.....</b>	<b>34</b>
4.4.1 HERDBEFUND (MASS-LÄSIONEN) .....	35
4.4.2 FOCUS.....	37
4.4.3 NON-MASS-LESION (NML) .....	38
<b>4.5 ERGEBNISSE DER BEFUNDABKLÄRUNG .....</b>	<b>40</b>
4.5.1 NACHVERFOLGUNGSRATE .....	40
4.5.2 METHODEN DER ABKLÄRUNGSDIAGNOSTIK.....	40
4.5.3 ERGEBNISSE DER ABKLÄRUNGSDIAGNOSTIK.....	40
<b><u>5 DISKUSSION.....</u></b>	<b><u>57</u></b>
<b>5.1 TEILNEHMERRATE.....</b>	<b>57</b>
<b>5.2 METHODISCHE ASPEKTE.....</b>	<b>58</b>
<b>5.3 RECALL-RATE / WIEDEREINBESTELLUNGSRATE.....</b>	<b>59</b>
<b>5.4 BIOPSIERATE .....</b>	<b>60</b>
<b>5.5 KARZINOMRATE .....</b>	<b>61</b>
<b>5.6 DETEKTIERTE KARZINOME UND WEITERE LÄSIONSTYPEN .....</b>	<b>64</b>
<b>5.7 BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG.....</b>	<b>66</b>
<b>5.8 STÄRKEN UND LIMITATIONEN.....</b>	<b>67</b>
<b><u>6 ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b><u>69</u></b>
<b><u>7 LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>72</u></b>



## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
B	Biopsie
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System des American College of Radiology
CC	cranio-caudal
DCIS	Ductales Carcinoma In Situ
GK- MRT	Ganzkörper- MRT
FA	Fibroadenom
LK	Lymphknoten
MG	Mammografie
ML	Mass Lesion- Herdbefund
MLO	mediolateral oblique
NML	Non-Mass Lesion
NST	Invasives Mammakarzinom Non- Specific- Type
MRM	Magnetic- Resonance- Mammografie
MSP	Mammografie- Screening- Programm
SHIP	Study of Health in Pommerania
US	Ultraschall

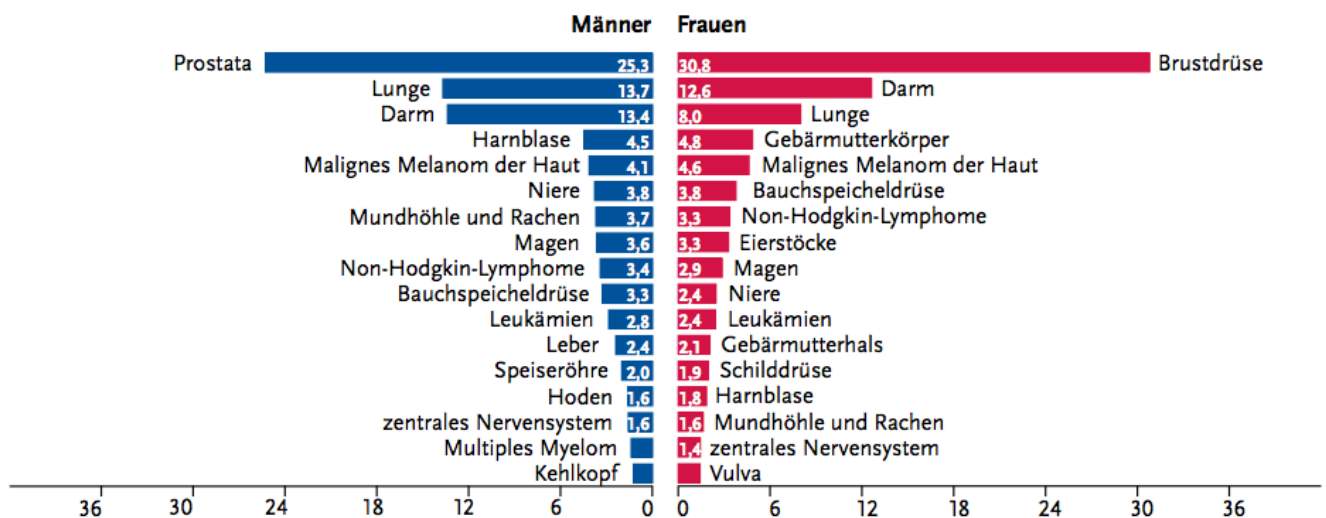
# 1 Einleitung

## 1.1 Das Mammakarzinom

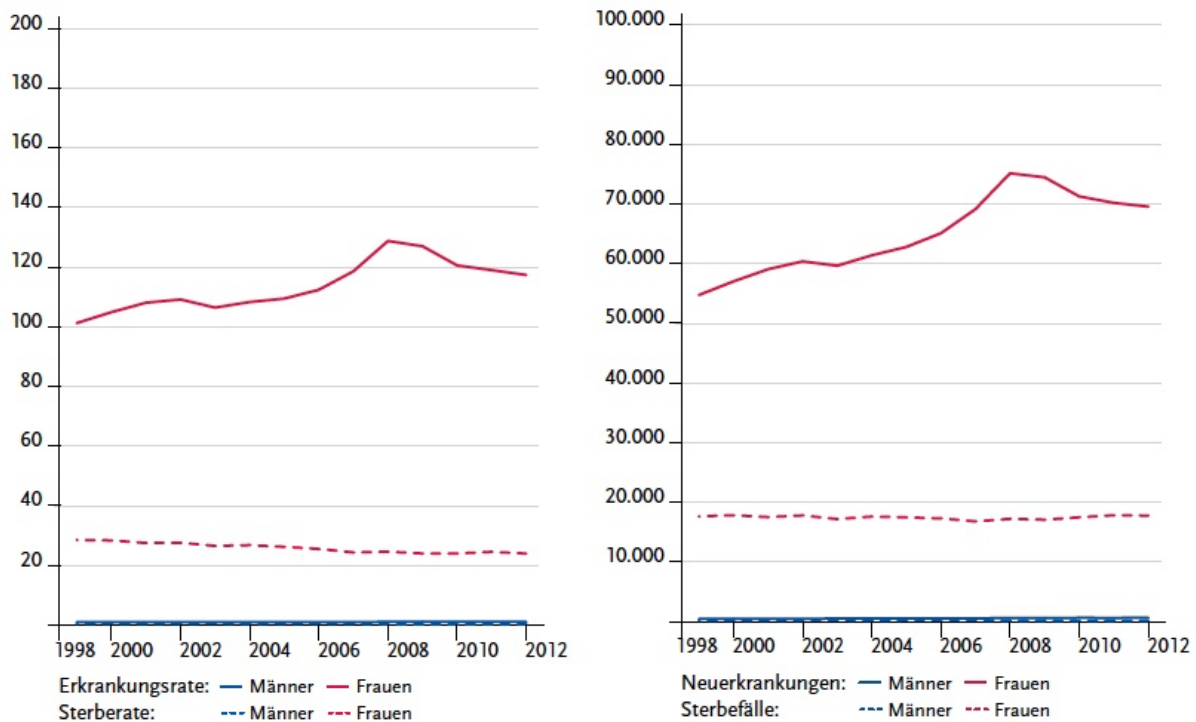
### 1.1.1 Inzidenz, Mortalität und Überlebensraten

Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch- Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. sind im Jahr 2012 259.090 Männer und 229.720 Frauen in Deutschland an Krebs erkrankt.

Mit einem Prozentsatz von 70 % bilden vom Drüsengewebe ausgehende Adenokarzinome die Mehrheit aller Tumorerkrankungen (Abb. 1). Während der größte Anteil der Krebserkrankungen beim Mann durch das Prostata- Karzinom (63.710) und das Lungen- Karzinom (34.490) hervorgerufen wird, stellen Tumoren der Brustdrüse (69.550) bei Frauen die mit Abstand häufigste Tumorentität dar [1].



**Abb. 1:** Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht- melanotischen Hautkrebs) [1]



**Abb. 2:** Erkrankung- und Sterberate an Tumorerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr in Deutschland von 1999-2010 [1]

Mit zuletzt rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich ist der Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 5.500 in situ Tumoren. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren. Seit 2006 kam es in Deutschland zu einem sprunghaften Anstieg der absoluten Inzidenzrate bei gleichbleibender Anzahl an Sterbefällen (Abb. 2). Dies ist gegebenenfalls eine Begleiterscheinung des Mammografie-Screening-Programms (MSP), das zwischen 2005 und 2009 in Deutschland eingeführt wurde und ist somit als Folge der ersten Screeningphase zu sehen, in der eine Reihe an Tumoren in klinisch asymptomatischen Stadien diagnostiziert wurden.

Trotz gestiegener Zahl der Neuerkrankungen ist die Brustkrebsmortalität seit Mitte der 1990er Jahre in Deutschland rückläufig. Die Überlebenschancen haben sich durch Fortschritte in der Therapie deutlich verbessert. Erst in einigen Jahren wird erkennbar sein, ob das MSP eine weitere Reduktion der Brustkrebssterblichkeit bewirken kann. Zuletzt deutet sich jedoch ein Rückgang der Erkrankungsrate an fortgeschrittenen Tumoren in der betreffenden Altersgruppe an, was als Voraussetzung für eine spätere Senkung der Sterblichkeit gesehen werden kann. Aktuell beträgt die

Brustkrebsmortalität 43,2 auf 100.000 Frauen. Die relativen 5-Jahresüberlebensraten in Deutschland werden mit 83 bis 89 % angegeben [2].

Im geografischen Vergleich zeigen sich deutliche Unterschiede. Inzidenz und Mortalität sind in den industrialisierten Nationen höher als in den weniger entwickelten Ländern. 2002 betrafen etwa die Hälfte der Brustkrebserkrankungen die westlichen Industrienationen. So waren es in Europa 361.000 Frauen und in Nordamerika 230.000. Auch innerhalb Europas zeigen sich Unterschiede. Die Rate der Brustkrebsfälle liegt in den nord- und westeuropäischen Ländern höher als in den süd-, mittel- und osteuropäischen. Innerhalb der EU liegt Deutschland im Mittelfeld. Dabei gilt zu beachten, dass eine höhere Inzidenz häufig mit der diagnostischen Intensität und dem Vorhandensein von Screeningprogrammen korreliert [3]. Zum Teil existieren aber auch „echte“ Inzidenzunterschiede durch die Ungleichverteilung von Risikofaktoren.

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Schon seit Mitte des 20. Jahrhunderts (1940) ist bekannt, dass Überernährung und Übergewicht Risikofaktoren in der Mammakarzinomentstehung darstellen [4,5]. Bei postmenopausalen Frauen erhöht sich mit steigendem Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) bzw. abdominellem Fettanteil das Mammakarzinomrisiko [6–8]. Weitere Risikofaktoren sind eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Nulliparität oder auch eine späte Geburt des ersten Kindes (nach dem 35. Lebensjahr). Ab dem 40. Lebensjahr ist das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken erhöht, genauso wie bei Erkrankung eines Verwandten ersten Grades [9–12]. Des Weiteren erhöhen vorbestehende Läsionen der Brust, wie atypische duktale bzw. lobuläre Hyperplasien, die fibrozystische Mastopathie oder ein kontralaterales Mammakarzinom das Risiko, im Laufe des Lebens zu erkranken [13].

Obwohl nur 5 bis 10 % aller malignen Tumorerkrankungen der weiblichen Brust infolge von hereditären Mutation der BRCA 1- bzw. BRCA 2- Gene entstehen, werden sie als der stärkste Risikofaktor angesehen, da sich das Mammakarzinomrisiko bei Mutationsträgern auf 40-80 % beläuft [14–16].

Auch die mammografisch ermittelte Brustdichte, also das durch Röntgenstrahlung erkennbare Verhältnis von Parenchym zu Fettgewebe in der Brust, wird neben den BRCA1/2- Mutationen als höchster individueller Risikofaktor ebenfalls mit dem Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht [17–21]. Epithel und Stroma, welche mehr

Röntgenstrahlung absorbieren, stellen sich mammografisch hell dar, im Vergleich zum dunklen, wenig absorbierenden Fettgewebe [18,22]. Altersunabhängig besteht ein bis zu 2,2- bis 5- fach höheres relatives Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken für Frauen mit hoher Brustdichte im Vergleich zu Frauen mit geringer Brustdichte [23–25].

## **1.2 Diagnostische Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung**

### **1.2.1 Klinische Tastuntersuchung**

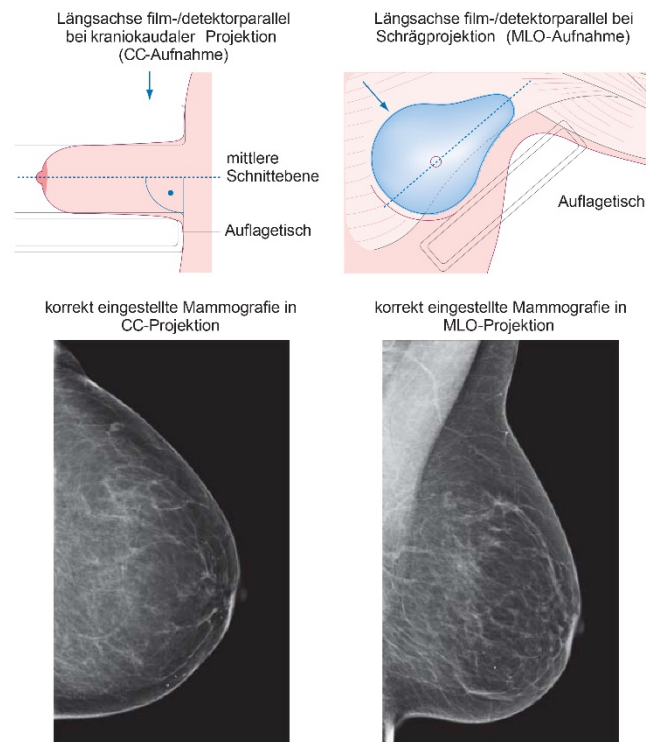
Für die Tastuntersuchung der weiblichen Brust existieren sowohl für die Selbstuntersuchung als auch für die Untersuchung durch den Arzt verschiedenste Techniken. Fast genauso variabel wie die Untersuchungsmethoden selbst sind die Ergebnisse zahlreicher Studien zur Sensitivität und Spezifität der ärztlichen Tastuntersuchung. Die Sensitivität der ärztlichen Tastuntersuchung wird mit 50 % bis 54 % angegeben [26,27]. Kolb et al [27] fanden eine Sensitivität von nur 27,6 %. Speziell für die Detektion invasiv-lobulärer Karzinome schwanken die Angaben zur Sensitivität der Tastuntersuchung zwischen 65 % und 98 % [28–31]. Mehrheitlich wird die Spezifität der Tastuntersuchung relativ hoch eingeschätzt. Sie beträgt für die Screening- Tastuntersuchung 92 % bis 99,4 % [26,27].

Studien zeigen, dass Informationen zur Selbstuntersuchung, insbesondere bei jüngeren Frauen, zu einer reduzierten Tumordetektionsgröße führen [32–38], weshalb die Tastuntersuchung der Brust durch den Gynäkologen in Deutschland ab dem 30. Lebensjahr eine Kassenleistung ist. Eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeit wird weder durch die Selbstuntersuchung noch durch die ärztliche Untersuchung erreicht [39].

### **1.2.2 Mammografie**

Die Röntgenmammografie ist eine weit verfügbare und standardisiert durchführbare Methode in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Sie wird als primäres bildgebendes Verfahren eingesetzt bei symptomatischen Patientinnen ab dem 40. Lebensjahr, in der Nachsorge des Mammakarzinoms und im MSP, sowohl bei Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko als auch bei Hochrisikopatientinnen [39]. Standardisiert erfolgen zwei Röntgenaufnahmen mit 25-35 kV (Kilovolt) der jeweiligen Brust im craniocaudalen sowie mediolateral- obliquen Strahlengang unter

Kompression ( $>10$  kPa) (Abb. 3). Zur Auswertung der Untersuchung wird der aktuelle ACR BI-RADS Atlas® aus dem Jahr 2013 herangezogen [40].



**Abb. 3:** Schematische Darstellung der Durchführung einer Mammografie der linken Mamma im craniocaudalen und mediolateral-obliquen Strahlengang [41]

Die Mammografie, mit einer Sensitivität zwischen 67,8 % und 88 % und einer Spezifität zwischen 75 % und 98 %, gilt zurzeit als die einzige anerkannte wirksame Methode zur Erkennung von Karzinomvorstufen bzw. frühen Tumorstadien, bereits ab Tumorgrößen von  $<10$  mm [42–48]. Hierbei ist die Sensitivität stark abhängig vom morphologischen Phänotyp des Tumorgewebes: Invasiv ductales Karzinom 81 %, Ductales Carcinoma in situ 55 %, Invasiv lobuläres Karzinom 34 % [26].

Die Sensitivität der Mammografie ist einerseits stark abhängig von der mammografischen Brustdichte; je höher der Anteil an Drüsengewebe in der Brust desto geringer ist die Sensitivität der Mammografie für die Detektion des Mammakarzinoms [42,49,50]. Die Brustdichte wird anhand des ACR BI-RADS® Atlas seit 2013 in die Grade A-D unterteilt (ehemals ACR 1-4) [40]. Als Grad A (almost entirely fatty) werden fast vollkommen fetthaltige Brüste bezeichnet, als Grad B (scattered areas of fibroglandular density) Brüste mit vereinzelt Arealen von fibroglandulärer Dichte, Grad C beschreibt (heterogeneously dense which may obscure small masses) heterogene Brustdichten, welche kleine Raumforderungen

verschleiern können und Grad D (extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography) bezeichnet extrem hohe Dichtewerte, die die mammografische Sensitivität einschränken [40]. So beträgt diese bei einem Dichtetyp ACR A 100 %, ACR B 79 %, ACR C 70 % und bei einem Dichtetyp ACR D nur noch 45 % [26]. Das hat zur Folge, dass trotz Screening nicht alle Karzinome identifiziert werden.

Andererseits wird eine Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität der Mammografie vom histologischen Typ des Mammakarzinoms beschrieben [51]. Während die Sensitivität und Spezifität für invasive Tumoren in der Mammografie relativ hoch sind, so ist die Detektionsrate nicht-invasiver Tumoren z.B. des DCIS geringer [26,51,52]. Auch zeigen sich geringere Detektionsraten, zwischen 57 % und 81 %, für das invasiv lobuläre Karzinom [26,42,53]. Diese haben die Tendenz, zwischen Kollagenfasern oder diffus zu wachsen und erzeugen nur eine geringe desmoplastische Reaktion. Sie weisen daher eine relativ geringe mammografische Dichte auf und präsentieren sich seltener als klassische noduläre Raumforderung (42 - 64,5 %) [29,30,53–55]. Häufig erscheinen invasiv lobuläre Karzinome in der konventionellen Mammografie allein als Architekturstörungen [55]. In 1 bis 28 % präsentieren sie sich in der Mammografie mit typischen Mikroverkalkungen [29,53,54,56]. 12 bis 29 % der invasiv lobulären Karzinome sind mammografisch negativ [29,30,54].

### **1.2.3 Mammasonografie**

Die Mammasonografie ist ein klinisch etabliertes Verfahren für die primäre apparative Untersuchung der weiblichen Brust bei Patientinnen jünger als 40 Jahre, als ergänzendes Verfahren zur Mammografie bei Auffälligkeiten oder mammografisch dichter Brust, als wertvolle Zusatzuntersuchung zur Differenzierung zwischen soliden und zystischen Raumforderungen, zur Verlaufskontrolle benigner Läsionen und zur Nachsorge des Mammakarzinoms [39,57–59]. Eine gleichzeitige Untersuchung der Axilla wird obligat durchgeführt. Außerdem wird sie zur bildgesteuerten Biopsie abklärungsbedürftiger Befunde eingesetzt. Für die Mammasonografie sollten Linearschallköpfe mit einer Frequenz von 7 – 13 MHz verwendet werden [60].

Die Auswertung erfolgt ebenfalls nach dem neuen ACR BI-RADS® Atlas von 2013 in Bezug auf die Gewebezusammensetzung, das Vorhandensein von Herdbefunden und deren Form, Begrenzung, deren Abgrenzbarkeit und deren Schallmuster. Des Weiteren wird der Einfluss eines Herdbefundes auf sein Umgebungsgewebe beurteilt und auf das Vorhandensein von Kalzifikationen untersucht [61].

Mit einer Sensitivität zwischen 70 bis 90 % für die Detektion des Mammakarzinoms ist die Sonographie sensitiver im Vergleich zur Mammografie (Sensitivität 68 %) [62,63]. Insbesondere bei hoher Brustdichte ACR D zeigt die Mammasonografie eine bessere Sensitivität (83 %) im Vergleich zur Mammografie (45 %). Hingegen ist bei einer Brustdichte ACR B die Sensitivität beider Verfahren gleich und bei einer Brustdichte ACR A die Sonographie der Mammografie unterlegen ist (88 % im Vergleich zu 100 %) [26]. Dies begründet die Empfehlung zum ergänzenden Einsatz der Mammasonografie bei hoher mammografischer Brustdichte.

Laut Dummin wird in der Mammasonografie allerdings bei 52 % der Fälle die Tumorgöße als zu klein eingestuft [64]. Problematisch ist auch die Beurteilung von Läsionen mit einer Größe kleiner 1 cm, die Detektion von Mikroverkalkungen und die Untersuchervarianz [31,65–67]. Da insgesamt die Spezifität der Mammasonografie nur bei 34 % liegt, ist sie als alleinige Früherkennungsmethode nicht geeignet. Eine Ausnahme bilden hierbei Hochrisikopatientinnen, bei denen die Mammasonografie alle 6 Monate als Teil eines Hochrisikoscreenings ab dem 25. Lebensjahr durchgeführt wird [21,39].

#### **1.2.4 MR-Mammografie (MRM)**

Die Magnetresonanz-Mammografie (MRM) wurde erstmals 1984 von El Yousef beschrieben [68]. Damals wurde sie noch als native Untersuchung ohne Kontrastmittel durchgeführt. Eine entscheidende Verbesserung dieses Verfahrens erfolgte Mitte der 1980er Jahre durch die Einführung des paramagnetischen Gadolinium-DTPA, welches nach intravenöser Applikation zu einer Signalsteigerung in T1-gewichteten Sequenzen führt [69]. Hierdurch werden morphologische Informationen und funktionelle Aspekte der Kontrastmittelanreicherung und –kinetik in einer Untersuchung kombiniert [70–72]. 1999 entwickelten Fischer et al. [73] den „Göttinger-Score“, ein standardisiertes Schema zur Auswertung von MRM, basierend auf morphologischen Informationen und der Auswertung der Kontrastmittelanreicherung und –dynamik. Weitere Parameter und Einflussfaktoren auf die Auswertung von MRM wurden in der ersten multizentrischen Studie von Heywang-Köbrunner et al. [74] im Jahr 2001 ergänzt. Das American College of Radiology veröffentlichte 2003 den BI-RADS-MRI Atlas, ein international einheitlicher Standard zur Befundung von MRM in Anlehnung an die Guidelines für die konventionelle Mammografie [75].



Die kontrastmittelgestützte MRM wird an MRT- Geräten mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla durchgeführt, da die Sensitivität bei geringeren Magnetfeldstärken abnimmt [26,72]. Sie wird in Bauchlage mit einer speziellen Brustspule durchgeführt. Das Standardprotokoll beinhaltet transversale oder koronare Schnittführungen mit einer T2- gewichteten Sequenz, häufig mit Fettunterdrückung zur Detektion zystischer Läsionen und T1- gewichtete Sequenzen vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe, die anschließend voneinander subtrahiert werden, um eine Kontrastmittelanreicherung im Gewebe besser erkennen zu können. Als Kontrastmittel wird standardmäßig Gadolinium-DTPA in einer Dosierung von 0,1 bis 0,2 mmol/kgKG verwendet [72,73]. Die Detektion von malignen Läsionen in der MRM basiert auf dem Nachweis einer Neovaskularisation und gesteigerten Gefäßpermeabilität von Tumorgewebe. Aufgrund einer hohen metabolischen Tumoraktivität sowie einem erhöhten Nährstoff- und Sauerstoffbedarf kommt es zu einer Zunahme von proangiogenetischen Faktoren, z.B. einer vermehrten VEGF-Freisetzung, die sowohl das endotheliale Zellwachstum als auch die Gefäßpermeabilität steigern [76–78]. Verstärkt vaskularisiertes Gewebe erscheint somit auf T1- gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelgabe hyperintens im Vergleich zur Umgebung, da sich mehr Kontrastmittel im Gewebe anreichert. Vermehrte Kontrastmittelanreicherung ist jedoch nicht pathognomonisch für malignes Wachstum, sondern kommt auch in benignen Läsionen und normalem Drüsengewebe vor, da dieses nicht nur durch die Gefäßdichte sondern auch von anwesenden Hormonen beeinflusst wird [72,79]. Durch eine serielle Anfertigung mehrerer T1- gewichteter Sequenzen in einem Abstand von ca. 1 Minute nach Kontrastmittelgabe lässt sich eine Kontrastmitteldynamik von Gewebe analysieren und typische Zeit- Signalintensitäts- Kurvenverläufe für verschiedene Brusttumoren bestimmen (Abb. 5) [72,80,81]. Die Kontrastmittelkinetik wird zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen herangezogen. Malignome zeigen einen höheren und steileren Anstieg in der frühen post- KM- Phase (bis 2 min nach KM- Gabe). In der späten post- KM- Phase ist häufig ein charakteristisches Auswaschphänomen (83 %) bzw. ein Plateauphänomen (12 %) zu beobachten. Benigne Läsionen zeichnen sich vor allem durch einen stetigen Anstieg (57 %) im Kurvenverlauf aus.

Zahlreiche Studien belegen eine hohe Sensitivität der MRM, zwischen 71 und 100 %, gegenüber der Röntgenmammografie für die Detektion des Mammakarzinoms [26,72,82–89] . Sie ist mit einer durchschnittlichen Sensitivität von 94 % sowohl der Mammografie (68 %) als auch der Sonographie (83 %) überlegen [26]. Daher empfiehlt die S3- Leitlinie für das Mammakarzinom eine jährliche MR- Mammografie für Hochrisikopatientinnen [39,90]. Aufgrund ihrer geringen Spezifität, 26 % im Vergleich zu 75 % für die Mammografie, wird sie zur routinemäßigen Diagnostik nach aktueller Leitlinie noch nicht empfohlen [26]. Ursächlich hierfür ist die Überlappung der Enhancementprofile benigner und maligner Läsionen. Derzeitige Indikationen für eine MRM mit Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen sind die Differenzierung zwischen Narbengewebe und Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie eines Mammakarzinoms und die Tumorsuche beim Cancer-of-unknown-primary-Syndrom [91]. Darüber hinaus ist die MRM geeignet zur präoperativen lokalen Ausbreitungsdiagnostik, insbesondere beim invasiv-lobulären Mammakarzinom und beim DCIS, bei Befunddiskrepanz zwischen Mammografie, Sonografie und klinischer Untersuchung, zur ergänzenden Befundbeurteilung bei hoher Drüsendichte, zur Verlaufskontrolle unter neoadjuvanter Chemotherapie und zur Implantatbeurteilung [90,92]. Aus diesem sich stetig erweiternden Indikationsspektrum resultiert eine wachsende Anzahl an durchgeführten MRM [93]. Die Sensitivität der MRM wird erheblich durch die physiologische Aufnahme von Kontrastmittel durch normales Drüsengewebe, das sogenannte Brustparenchymenthancement oder Hintergrundenhancement, beeinflusst [94]. Dieses wurde in der aktuellen Version des ACR MR-BI-RADS Atlas erstmals aufgrund seiner hohen diagnostischen Relevanz berücksichtigt und wird anhand der Stärke der Signalintensität in die Kategorien minimal, mild, moderat bzw. stark eingeteilt [75]. Mit steigender Intensität des Hintergrundenhancements nimmt die Nachweisempfindlichkeit der MRM, insbesondere für die Detektion kleiner kontrastmittelaufnehmender Läsionen, ab und kann zu falsch- negativen Befunden führen [72,95].

## **1.3 Brustkrebsscreening**

Ziel von Brustkrebsscreening ist es, unter asymptomatischen Frauen diejenigen herauszufiltern, die malignitätsverdächtige Veränderungen in der Brust aufweisen, um langfristig die Brustkrebsmortalität und –morbidity zu senken. Derzeit gibt es zwei Formen des Brustkrebsscreenings; das staatliche Mammografie- Screening- Programm (MSP) für Frauen mit einem durchschnittlichen Mammakarzinomrisiko und das intensivierete multimodale Brustkrebsscreening für Hochrisikopatientinnen.

### **1.3.1 Mammografie- Screening- Programm (MSP)**

International wurden Screeningprogramme zur Früherkennung von Brustkrebs bereits in den 1970er Jahren eingeführt. Orientiert am Vorbild anderer europäischer Staaten wurde im Jahre 2002 im Bundestag parteiübergreifend die Einführung des organisierten, bevölkerungsbezogenen, bundesweiten MSP beschlossen. Der Auftrag, ein solches Programm zu erstellen, erging an die Kassenärztliche Bundesvereinigung sowie die Spitzenverbände der Krankenkassen. Die ersten der 94 Screening- Einheiten nahmen 2005 in Nordrhein- Westfalen, Niedersachsen und Bayern ihre Tätigkeit auf. Bis Ende 2007 schlossen sich bundesweit 73 weitere Einheiten an. Etwa 10 Millionen Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren sind anspruchsberechtigt. 6 von 7 randomisierten Studien zeigten schon in den 1980er und 1990er Jahren die Effektivität eines MSP für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren [44,47,48,96–99]. Es wurde eine Reduktion der Mortalität als Folge des MSP von 20 bis 44 % in der Zielpopulation nach 5 bis 6 Jahren beschrieben (Tab. 1) [100–105]. Nach 10-14 Jahren zeigte eine Auswertung aller Studien eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch das Screening um 16 % [102].

Tab. 1: Übersicht zu Mammografie-Screening Studien

<b>Name</b>	<b>Beginn</b>	<b>Land</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Mortalitätsreduktion (%)</b>
HIP-Studie	1963	USA	40-64	29
Two-County-Studie	1977	Schweden	40-74	18-32
Malmö-Studie	1976	Schweden	45-69	36
Stockholm-Studie	1981	Schweden	40-64	20
Göteborg-Studie	1982	Schweden	40-59	44
Edinburgh-Studie	1978	Großbritannien	45-64	21
TEDBC	1979	Großbritannien	45-64	27
BCDDP	1973	USA	35-74	20

Dem positiven Nutzen der Früherkennung, der als erwiesen betrachtet werden darf, steht das Schadenspotential gegenüber. Hierbei sind vor allem Strahlenbelastung, falsch-positive Befunde sowie Überdiagnose und -therapie zu nennen.

In Deutschland werden hohe Anforderungen an die Organisation und Durchführung des MSP gesetzt [92,106]. Gemäß Strahlenschutzverordnung setzt die Anwendung von Röntgenstrahlung die durch einen fachkundigen Arzt gestellte rechtfertigende Indikation voraus [107]. Der Einsatz von Röntgenstrahlen bei Reihenuntersuchungen zur Früherkennung setzt wiederum die Zulassung durch die zuständigen obersten Landesbehörden voraus, was die individuelle rechtfertigende Indikation ersetzt. Das MSP in Deutschland orientiert sich an den Empfehlungen der European guidelines for quality assurance in mammography screening [92,106]. Darin wird jeder Screeningeinheit mindestens ein programmverantwortlicher Arzt zugeordnet. Diesem unterliegt die Organisation und Durchführung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung. Alle 30 Monate erfolgt die Rezertifizierung der Einheiten. Jede Screeningeinheit deckt ein Gebiet mit ca. 1 Mio. Einwohnern ab, was etwa 120.000 anspruchsberechtigten Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren entspricht. Der Bezug zur Bevölkerung wird durch ein termin- und ortsbezogenes Einladungssystem gewährleistet. Basierend auf den Daten der Einwohnermeldeämter werden alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im Abstand von zwei Jahren zum MSP eingeladen. Dazu bekommen sie eine eindeutige lebenslange Screening-ID. Nach der Anamnese erfolgt die Mammografie

standardisiert im craniocaudalen und mediolateral-obliquen Strahlengang. Die Aufnahmen werden dann einer Doppelbefundung durch zwei Ärzte unabhängig voneinander zugeführt. Die Befundung erfolgt anhand der ACR BI-RADS-Klassifikation [61]. Befunde der BI-RADS Kategorie  $\geq 4$  werden in einer Konsensuskonferenz aller Befunder besprochen. Die Ergebnismitteilung soll binnen sieben Tagen stattfinden. Suspekte Befunde werden einer weiteren Diagnostik zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss und die Kooperationsgemeinschaft Mammografie veröffentlichten im „Jahresbericht Evaluation 2020“ Ergebnisse des MSP in Deutschland [108]. Gemäß EU-Leitlinien wird eine Teilnahmerate von mehr als 70 % angestrebt. 2020 lag die gesamtdeutsche Teilnahmerate bei 49 %. Nach zunächst steigender Tendenz in der Anfangszeit war von 2014 bis 2017 ein Rückgang der Teilnahmerate zu beobachten. 2018 stieg die Teilnahmerate erstmalig wieder an. Zwischen den einzelnen Bundesländern unterschieden sich die Teilnahmeraten erheblich zwischen 44 % und 58 %. Die niedrigsten Teilnahmeraten wurden in Bayern und Berlin gemessen, die höchsten in Mecklenburg-Vorpommern. Anhand des Screenings lassen sich auch epidemiologische Rückschlüsse ziehen. Mit der Einführung des MSP von 2005 bis 2008 in den alten Bundesländern und von 2007 bis 2009 in den neuen Bundesländern wurde zunächst erwartungsgemäß ein Anstieg der Mammakarzinom-Inzidenz verzeichnet. Seit 2010 nimmt diese wieder deutlich ab und liegt seit 2015 nur noch 10 % über der mittleren Inzidenz invasiver Karzinome vor Einführung des MSP. Sie beträgt derzeit ca. 330 Fälle (invasive und In-situ Karzinome) pro 100.000 anspruchsberechtigte Frauen in den alten Bundesländern und ca. 280 Fälle pro 100.000 Frauen in den neuen Bundesländern. Was die Brustkrebsmortalität betrifft, wird seit 2000 ein geringer, kontinuierlicher Rückgang beobachtet. Sie beträgt in den alten Bundesländern ca. 50 Sterbefälle pro 100.000 Frauen und ca. 40 Sterbefälle pro 100.000 Frauen in den neuen Bundesländern. 2020 lag die Brustkrebsentdeckungsrate für alle Screeningeinheiten bei 5,7 Fällen je 1.000 untersuchte Frauen. Sie beträgt bei Erstuntersuchung 7,9 pro 1.000 Frauen. Ohne MSP wird erfahrungsgemäß bei 2 bis 3 von 1.000 Frauen ein Karzinom entdeckt. Von den 12.528 detektierten Karzinomen, waren 3.021 (18 %) In-situ Karzinome und 13.414 (79 %) invasive Karzinome. Vor Einführung des MSP lag die Quote bei 7 % In-Situ-Karzinomen und 93 % invasiven Karzinomen. Ebenso zeigt das MSP eine Verbesserung der Detektion kleiner Tumoren (max. 10 mm Größe) von

14 % vor Einführung des MSP und 34 % im MSP. Gleiches trifft auf die Verbesserung des axillären Lymphknotenstatus zu, vor Einführung waren 57 % der invasiven Karzinome nicht axillär metastasiert, aktuell sind es 82 % im MSP. 2020 betrug die Gesamtrate zur Abklärung auffälliger Befunde 2,9 %, bei Erstteilnahme 10,7 %. Bei ca. der Hälfte zur Abklärung einbestellter Frauen wurde eine Biopsie vorgenommen. Bei der Hälfte der durchgeführten Biopsien bestätigte sich der Verdacht eines Mammakarzinoms, d.h. bei durchschnittlich 14 % der Frauen, die zur Abklärung eingeladen werden, bestätigte sich am Ende der Untersuchungskette der Verdacht auf Brustkrebs.

### **1.3.2 Hochrisiko-Screening**

Im Jahr 2007 hat die American Cancer Society eine neue Richtlinie herausgegeben, in der für Hochrisikopatientinnen ein jährliches MRM- Screening empfohlen wird [109]. Die MRM hat eine hohe Sensitivität bei mäßiger Spezifität [110] [110].

Zahlreiche Studien belegen die höchste Sensitivität der MRM gegenüber der Mammografie oder Sonografie für die Detektion invasiver und nicht invasiver Tumoren [83,85,87,111–114]. Sie kann das klinische Management eines Teils der Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium verändern und helfen, die optimale lokale Behandlung zu finden [82,115–117]. Durch eine verbesserte Ausdehnungsdiagnostik und die Identifizierung multifokaler und multizentrischer Läsionen beeinflusst die MRM die Behandlungsstrategien [118–122].

Überdiagnose und Übertherapie sind Probleme jeder Anwendung von Screeninguntersuchungen. Im Mammografie- Screening gehen Schätzungen von einer Rate von 10 bis 52 % überdiagnostizierten Brustkrebsfällen aus [123,124]. Ob durch ein MRM- Screening tatsächlich prognostische relevante Tumoren gefunden werden oder lediglich mehr Tumore mit der Gefahr von Überdiagnose und Übertherapie haben Kuhl et al. [52] an 7319 Frauen untersucht. Von insgesamt 193 detektierten DCIS waren 89 high- grade DCIS. Von diesem waren 48 % in der Mammografie nicht sichtbar und 98 % wurden in der MRM gefunden. Mit MRM könnten somit prognostisch relevante DCIS, insbesondere high- grade DCIS früh diagnostiziert werden. Sung et al. [125] haben 18.064 Hochrisikopatientinnen mit Mammografie und MRM untersucht und zeigten, dass invasive Tumoren häufiger mit MRM erkannt werden, wohingegen die meisten mit Mammografie erkannten Tumoren

DCIS waren. Es zeigte sich, je höher der Malignitätsgrad eines Tumors war, umso besser war die Nachweisempfindlichkeit in der MRM im Vergleich zur MG.

Weitere Studien haben untersucht, ob bei Hochrisikopatientinnen die Kombination von MRM mit Mammografie und/ oder Sonografie zu einer weiteren Steigerung der Detektionsrate führen. Kuhl et al. [112] zeigten in einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie, dass weder die jährliche ergänzende Mammografie noch die Sonografie zu einer signifikanten Steigerung der allein durch die MRM erzielten Brustkrebsrate beitragen. Auch van Zelst et al. [126] und Lo et al. [127] belegten, dass BRCA- Mutationsträgerinnen bzw. Hochrisikopatientinnen nicht von einer zusätzlich zur jährlich MRM durchgeführten Mammografie profitieren und empfehlen, derzeit bestehende Empfehlungen diesbezüglich anzupassen. Inzwischen gibt es auch erste Hinweise darauf, dass sich ein MRM- Screening bei Frauen mit familiärem Brustkrebs in einem Überlebensvorteil niederschlägt [128,129].

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse über den Nutzen der MRM beim Screening von Hochrisikopatientinnen und von Risikopatientinnen wurde der Einsatz der MRM bei Frauen einer Normalbevölkerung bzw. bei Frauen mit einem durchschnittlichen Brustkrebsrisiko zu Beginn unserer Studie bisher nicht evaluiert.

## 2 Fragestellung

Die kontrastmittelgestützte, dynamische MR- Mammografie (MRM) hat von allen bildgebenden Verfahren die höchste Sensitivität für die Detektion des Mammakarzinoms und nicht invasiver Vorstufen. Daher wird sie zum Screening von Patientinnen mit stark erhöhtem Brustkrebsrisiko (Hochrisikopatientinnen) als jährlich durchgeführte Untersuchungsmethode eingesetzt. Zu Beginn dieser Untersuchungen existierte keine Studie, die den Nutzen der MRM zum Screening bei Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko untersucht hat.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einsatz der MRM für die Detektion des Mammakarzinoms innerhalb einer Normalbevölkerung zu untersuchen. Die Study of Health in Pomerania (SHIP)- Studie ist eine populationsbasierte Bevölkerungsstudie und repräsentativ für eine deutsche Normalbevölkerung. Im Rahmen der SHIP- Studie durchgeführte, kontrastmittelgestützte, dynamische MRM wurden unter Verwendung des MR-BI-RADS Atlas des American College of Radiology standardisiert ausgewertet. Ziel war es, folgende Fragen zu klären:

- I. Mit welcher Reliabilität ist eine standardisierte Befundung von MRM nach dem MR-BI-RADS Atlas des American College of Radiology innerhalb einer Bevölkerungsstudie durchführbar?
- II. Mit welcher Prävalenz treten unterschiedliche Brustläsionen in der MRM in der Normalbevölkerung auf?
- III. Wie hoch sind die Raten an abklärungsbedürftigen Befunden (Recall- Rate), die Biopsierate und die Karzinomrate?
- IV. Wie verhalten sich diese Parameter im Vergleich zu aktuellen Daten aus dem MRM- Hochrisikoscreening und dem deutschen Mammografie- Screening- Programm?



## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Probandenkollektiv**

Die SHIP-Studie ist eine seit 1997 im Raum Vorpommern durchgeführte epidemiologische Bevölkerungsstudie mit dem Ziel, die Prävalenz und Inzidenz von Risikofaktoren, subklinischen Befunden und manifesten Krankheiten in der Normalbevölkerung zu erfassen und die Zusammenhänge zwischen diesen Parametern zu analysieren. Ausführliche Informationen zum Studienablauf und zum Studiendesign finden sich in der Publikation von H. Völzke et al. „Cohorte Profil: The Study of Health in Pomerania“ [130]. Die Baseline-Erhebung, die die Bevölkerung von Vorpommern umfasste, wurde von 1997 bis 2001 (SHIP-0) durchgeführt. Es folgten zwei Follow-Up-Studien in den Jahren 2002 bis 2006 (SHIP-1) und 2008 bis 2012 (SHIP-2). Hierbei dienten die Daten von SHIP-2 der Erhebung von Langzeitprognosen subklinischer Befunde und deren prognostischem Wert. Des Weiteren wurden Daten einer zweiten Kohorte zwischen 2008 und 2014 (SHIP-TREND) erhoben. Diese werden im Vergleich mit den SHIP-0-Daten zur Analyse von Langzeittrends von subklinischen Befunden und klinisch manifesten Krankheiten und ihrer Relevanz in Hochrisiko-Bevölkerungen herangezogen. In die Studienpopulation einbezogen wurden Männer und Frauen der Bevölkerung von Vorpommern zwischen 20 und 79 Jahren. Studienbestandteil waren u.a. ein Interview zur persönlichen Lebenssituation und Erkrankungen, Blut- und Urin-Untersuchung, Untersuchung des Herzens, der Leber und der Galle (Echo und EKG), Blutdruckmessung, Untersuchung der Hand-, Knie- und Hüftgelenke, verschiedene Ultraschalluntersuchungen, eine zahnärztliche Untersuchung, Lungenfunktion und Spiroergometrie zur Erfassung verschiedener Organfunktionen [130]. SHIP-2 und SHIP-TREND waren die ersten Kohorten weltweit, in deren Untersuchungsprogramm eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung integriert wurde.

### **3.2 Ganzkörper-MRT-Untersuchung**

SHIP-2 und SHIP-TREND waren die ersten Bevölkerungsstudien, in die eine GK-MRT-Untersuchung integriert wurde [131]. Ziele waren die Etablierung populationsbasierter MRT-Referenzwerte für verschiedene Organsysteme und die Korrelation von MRT-Befunden mit klinischen Befunden, Laborparametern und Genomdaten. Probanden mit allgemeinen Kontraindikationen für eine

MRT- Untersuchung, wie Herzschrittmacher bzw. ICDs, ferromagnetische Gelenkprothesen, Fremdkörper oder Gefäßclips, Cochlea- Implantate, Schmerz- oder Insulinpumpen oder Schwangerschaft wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Teilnehmer mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), bekannter Kontrastmittel- oder Medikamentenallergie sowie stillende Frauen wurden von den kontrastmittelgestützten Modulen ausgeschlossen. Eine Sedation bei bekannter oder neu aufgetretener Klaustrophobie war nicht gestattet.

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT (Magnetom Avanto, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das GK- MRT- Untersuchungsprotokoll war standardisiert und beinhaltete einen Ganzkörperscan und detaillierte Untersuchungen des Kopfes, Halses, Thorax, Abdomens, Beckens und der Wirbelsäule. Auf Wunsch konnten Probanden an zusätzlichen kontrastmittelgestützten Modulen teilnehmen. Männern wurde ein kontrastmittelgestützte Kardio- MRT und eine MR- Angiografie angeboten, Frauen eine kontrastmittelgestützte Kardio- MRT und MR- Mammografie. Im Durchschnitt wurden hierbei Untersuchungszeiten von ca. 90 min bzw. 143 min erreicht [131].

### **3.3 Gynäkologische Anamnese**

Bei Frauen, die in die MR- Mammografie- Untersuchung eingeschlossen wurden, wurde im Vorfeld eine gynäkologische Anamnese erhoben. Diese beinhaltete Fragen zu bereits bekannten Brustbefunden, stattgehabten Erkrankungen oder Operationen an der Mamma, familiäre Belastung mit Mamma- oder Ovarialkarzinom, Menopausen- Status, aktueller Zyklustag bei prämenopausalen Frauen, Einnahme von Hormonpräparaten wie z.B. eine orale Kontrazeption oder eine postmenopausale Hormonersatztherapie, vorhandene intrauterine Implantate wie Spiralen. Zusätzlich wurden die Probandinnen bezüglich der Geburtenanzahl und der Stilldauer befragt. Als Menopause wurde das Aussetzen der Monatsblutung um mehr als 12 Monate definiert. Abschließend wurde bei anspruchsberechtigten Frauen erfasst, ob diese bereits zuvor eine Screening- Mammografie erhalten haben und ob diese einen abklärungsbedürftigen Befund ergab.

### 3.4 MR- Mammografie- Untersuchung

Für die Kontrastmittelapplikation wurde vor Untersuchungsbeginn jeder Probandin ein peripherer venöser Zugang (Introcan Safety®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer Cubitalvene platziert. Anschließend wurden alle Probandinnen in Bauchlage mit einer herkömmlichen Brustspule (Siemens Medical Solutions) gelagert. Tabelle 2 zeigt das standardisierte MRM- Protokoll [132,133]. Die Gesamtdauer der MRM- Untersuchung betrug pro Probandin ca. 17 Minuten.

**Tab. 2:** MR- Mammografie- Studienprotokoll im Rahmen der SHIP- Studie. TR = time to repetition, TE = time to echo, TIRM = turbo inversion recovery magnitude, ax = axial, TSE = turbo spin echo, DWI = diffusion weighted imaging, TWIST = time-resolved angiography with interleaved stochastic trajectories

<b>Sequenz</b>	<b>TR (ms)</b>	<b>TE (ms)</b>	<b>Flipwinkel</b>	<b>Voxelgröße (mm)</b>	<b>Messzeit (min)</b>
TIRM	5800	56	150°	1,1x1,1x4,0	3:01
T2 TSE ax	4660	67	180°	0,9x0,9x4,0	3:17
DWI ax	7900	91		1,8x1,8x4,0	4:05
T1 TWIST ax	8,86	4,51	25°	0,9x0,7x1,5	0:58
i.v. Kontrastmittelgabe (Gadovist® 0,1 ml/kg KG, Injektionsgeschwindigkeit 1,0 ml/s)					
5 x T1 TWIST ax	8,86	4,51	25°	0,9x0,7x1,5	5:00

Initial wurden native Sequenzen in T1- und T2- Wichtung sowie eine Diffusionsbildgebung durchgeführt. Anschließend wurde das MRT- Kontrastmittel Gadolinium (Gadovist®, Bayer-Healthcare, Leverkusen, Deutschland) sowie daraufhin eine isotone NaCl- Lösung 0,9 % als Spüllösung mittels eines Infusionsperfusors (Injektron 82 MRT, Medtron, Saarbrücken, Deutschland) appliziert. Die Dosierung des Kontrastmittels betrug 0,1 ml/kg Körpergewicht bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 1,0 ml/s. Im Anschluss wurden fünf weitere axiale T1- gewichtete Sequenzen in einem Abstand von 1 Minute durchgeführt und automatische subtrahierte Rekonstruktionen zu jedem Zeitpunkt nach Kontrastmittelgabe angefertigt.

### 3.5 Datenanalyse und Befunderstellung

Mit zunehmendem Einsatz der MR- Mammografie in der klinischen Routine und insbesondere zum Screening von Hochrisikopatientinnen wurde eine Standardisierung der Befundung, ähnlich der Befundung von Mammografie- und Sonografieaufnahmen, notwendig. Das American College of Radiology (ACR) veröffentlichte im Jahr 2003 zusammen mit der 4. Edition des BI-RADS Atlas [75] die erste Version eines MR-BI-RADS Atlas. Diese erste Version war Grundlage für die Auswertung der MRM im Rahmen der SHIP- Studie. Im Jahr 2013 folgte die Veröffentlichung der derzeit gültigen Aktualisierung, der BI-RADS Atlas in der 5. Edition [40].

Für eine einheitliche Datenanalyse und Befunderstellung wurde zu Beginn der Studie im Jahr 2008 ein standardisierter MRM- Befundungsbogen entworfen, der auf den Kriterien des ersten MR-BI-RADS Atlas aus 2003 [40] [40] des ACR basiert und durch Ergänzung des Göttingen-Score gering modifiziert wurde (Tabelle 3). Dieser standardisierte MRM- Befundungsbogen umfasst die im Folgenden detailliert beschriebenen Parameter: Operationen, Parenchymdichte, Focus, Herdbefunde, Non-Mass- Läsionen, Göttingen-Score und BI-RADS-Score.

Zur besseren Standardisierung der BI-RADS- Klassifizierung für Herdbefunde mit hohen positiven prädiktiven Werten (PPW) für Malignität wurden die MR-BI-RADS Kriterien für Herdbefunde mit dem Göttingen-Score kombiniert [134–136]. Das von der Göttinger Arbeitsgruppe unter Leitung von Professor Fischer 1999 entwickelte Punktsystem zur Einschätzung der Dignität eines Herdbefundes in der MRM berücksichtigt morphologische Kriterien, Kontrastmittelanreicherung und – kinetik [135]. Jedem Kriterium wird ein Punktwert von 0 bis 2 zugeordnet (Tabelle 3). Je höher der Punktwert eines Herdes desto stärkerer ist der Malignitätsverdacht.

Tab. 3: Der Fischer Score [135] ordnet jedem Kriterium eines Herdbefundes in der MRM einen Punktwert zu.

<b>Kriterium</b>	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>
Form	rund, oval	irregulär/ spikuliert	
Begrenzung	glatt	unscharf	
Kontrastmittelanreicherung	homogen	inhomogen	randständig
Initiale Kinetik	langsam (< 50 %)	mittel (50 % bis 100 %)	schnell (>100 %)
Postinitiale Kinetik	kontinuierlicher Anstieg	Plateau	Washout

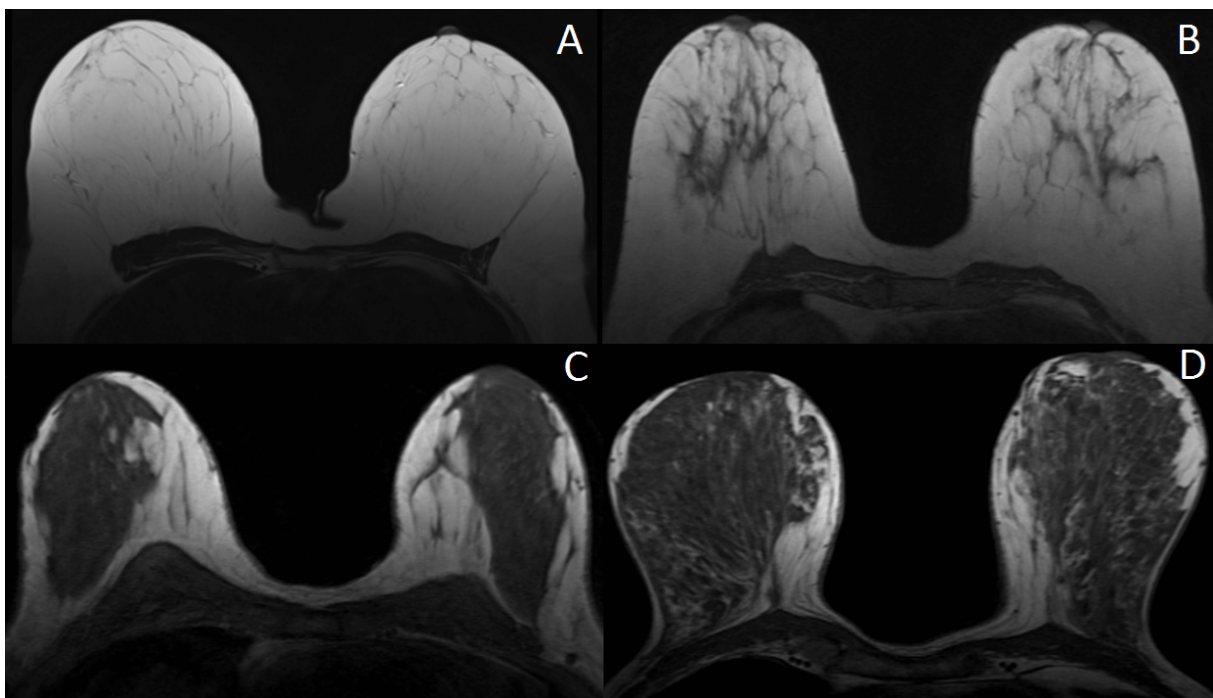
Alle MRM-Untersuchungen wurden mittels dieses Befundungsbogens (Tab. 4) von zwei Befundern unabhängig voneinander ausgewertet. Befunddiskrepanzen wurden in einem anschließenden Konsensusreading geklärt. Alle Auswertungen erfolgten an einem digitalen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (IMPACS ES 5.2, AGFA Healthcare, Mortsel, Belgien).

Tab. 4: standardisierter MRM- Befundbogen modifiziert nach dem ACR BI-RADS Atlas, 4. Edition von 2003 [75]

<b>Probanden-ID</b>	<b>rechts</b>	<b>links</b>
<b>BET / Ablatio mammae</b>		
<b>Parenchymdichte</b> (ACR-analog A – D)		
<b>Focus (&lt; 5 mm)</b>		
<b>Herd (≥ 5 mm)</b>		
Herdgröße (mm)		
Lokalisation (Uhrzeit)		
Form rund, oval irregulär (1 Punkt)		
Begrenzung Glatt irregulär, spikuliert (1 Punkt)		
Internes Enhancement homogen, dunkle Septen inhomogen (1 Punkt) randständig (2 Punkte)		
Initiale Kinetik (bis 2 min) gering (<50 %) mäßig (50-100 %) (1 Punkt) stark (>100 %) (2 Punkte)		
Postinitiale Kinetik (> 2 min) Anstieg (> 10 %) Plateauphase (1 Punkt) Washout (> 10 %) (2 Punkte)		
<b>Non-mass-Läsionen</b>		
Morphologie (homogen, heterogen, kopfsteinpflasterartig, dendritisch)		
Verteilung (fokal, linear, ductal, segmental, regional, multiple Regionen, diffus)		
<b>Göttingen-Score</b>		
<b>MR-BI-RADS</b>		

### 3.6 Parenchymdichte

Die Parenchymdichte gibt das prozentuale Verhältnis von Parenchym zu Fettgewebe in der Brust an. Die subjektive Einschätzung der Parenchymdichte erfolgte nach Durchsicht aller Schichten der nativen T1- gewichteten TWIST- Sequenz anhand der Kategorisierung des aktuellen ACR BI-RADS Atlas [40] in folgende Kategorien: A) fast vollständig fetthaltige Brust, B) fibroglanduläre Dichte, C) heterogene Dichte und D) extrem hohe Dichte. Bei Seitendifferenzen wurde grundsätzlich die höhere Kategorie gewählt. Auf der Abbildung 4 ist je ein Beispiel für die Kategorien ACR A bis D nach dem ACR BI-RADS Atlas gezeigt.



**Abb. 4:** Kategorisierung der Parenchymdichte nach dem ACR BI-RADS Atlas, 4. Edition von 2003 [75] in A) fast vollständig fetthaltige Brust, B) fibroglanduläre Dichte, C) heterogene Dichte und D) extrem hohe Dichte.

### 3.7 Kontrastmittelaufnehmende Läsionen

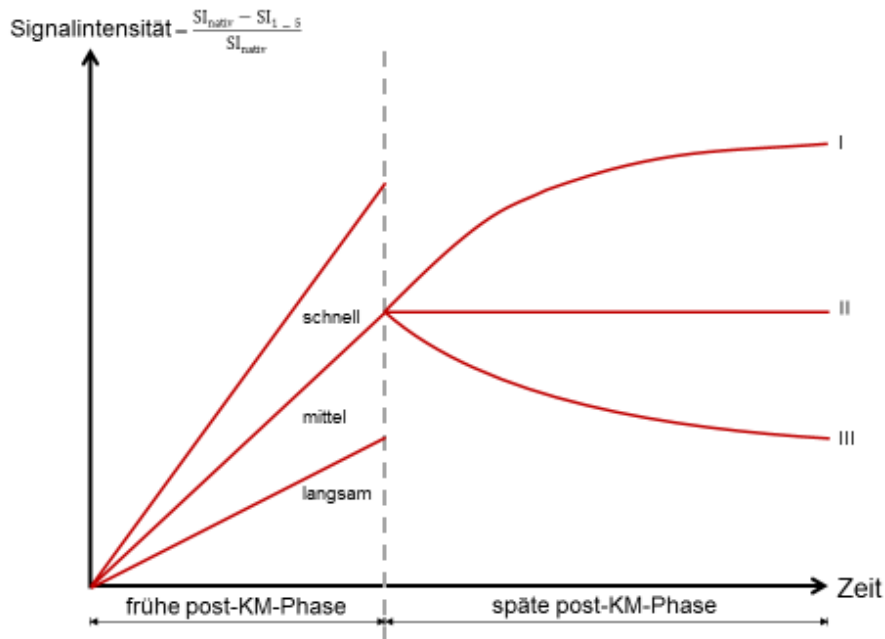
Zunächst wurden die subtrahierten Sequenzen nach Kontrastmittelinjektion auf das Vorhandensein kontrastmittelaufnehmender Läsionen ausgewertet. Anschließend wurden diese Läsionen anhand ihrer Größe und Morphologie nach dem ACR MR-BIRADS Atlas in „Mass- Lesion“ (Herdbefund), „Non- Mass- Lesion“ (Non- Mass- Enhancement) und Focus unterteilt.

### 3.7.1 Herdbefund (Mass-Lesion)

Läsionen, die gleich oder größer als 5mm sind, werden als Mass-Lesion (Herdbefunde) eingestuft. Bei allen Herdbefunden wurden Anzahl, Größe und Lokalisation ermittelt. Die Beschreibung der Lokalisation erfolgte analog dem in der Klinik üblichen System nach Uhrzeiten. Herde wurden weiterhin anhand ihrer Morphologie (Form und Begrenzung) und ihres Kontrastmittelverhaltens (internes Enhancement und Kontrastmittelkinetik) beschrieben. Die erhobenen Parameter wurden mit Punktwerten versehen (Tab. 3 und 4).

Die irreguläre Form eines Herdes wurde mit einem Punkt bewertet, die übrigen Formvarianten mit null Punkten. Die irreguläre oder spikuliert begrenzte Begrenzung eines Herdes wurde mit einem Punkt bewertet, glatt begrenzte Läsionen dagegen mit null Punkten. Auffälliges internes Enhancement wie das inhomogene oder randständige Enhancement eines Herdes wurden jeweils mit einem bzw. zwei Punkten bewertet. Die übrigen Enhancementstypen, homogenes Enhancement oder dunkle interne Septen, werden bei eher benignen Läsionen beobachtet und mit null Punkten bewertet. In der initialen Phase der Kontrastmittelkinetik, die ersten beiden Minuten nach Kontrastmittelgabe, wurde ein mäßiger Anstieg der Kinetikkurve von 50 bis 100 % gegenüber dem Ausgangswert mit einem Punkt bewertet. Ein starker Anstieg mit einer Zunahme von über 100 % wurde mit zwei Punkten bewertet. In der postinitialen Phase, der 3. bis 5. Minute nach Kontrastmittelgabe, wurde ein Plateauphänomen, eine Änderung des Enhancement zwischen +10 und -10 %, mit einem Punkt bewertet. Dagegen wurde ein Washout-Phänomen, ein Abfall der Kinetikkurve um mehr als 10 %, mit 2 Punkten bewertet. Ein kontinuierlicher Anstieg um über 10 % des Wertes am Ende der Initialphase ist eher nicht suspekt und wurde mit 0 Punkten bewertet (Abb. 5) [137].





**Abb. 5:** Schematische Darstellung der möglichen Kontrastmittelkinetik-Typen modifiziert nach Kuhl [137,138]. Unterteilung der frühen post- KM- Phase bis 2 min nach Kontrastmittel- Gabe und späten post- KM- Phase mit I: kontinuierlich steigender Signalanstieg, II: Plateauphänomen und III: Auswaschphänomen.

### 3.7.2 Focus

Ein Focus ist eine auffällige, isolierte Kontrastmittelanreicherung mit einer Größe < 5mm. Durch die geringe Größe ist eine genauere Beschreibung der Morphologie nicht möglich.

### 3.7.3 Non-Mass-Läsionen / Non-Mass-Enhancement

In der hier verwendeten 4. Edition des ACR BI-RADS Atlas bezeichnet man Non-Mass-Läsionen (NML) als Kontrastmittelanreicherungen im Parenchym, die weder einem Herdbefund entsprechen, noch raumfordernden Charakter haben oder sich eindeutig von der parenchymalen Umgebung abgrenzen. NML werden hinsichtlich ihrer Morphologie und Verteilung innerhalb des Parenchyms näher kategorisiert.

Anhand der Morphologie unterscheidet vier verschiedene Anreicherungsmuster: homogenes, heterogenes, kopfsteinpflasterartiges (clumped) und gruppiert ringförmiges (clustered ring) Enhancement. Das kopfsteinpflasterartige (clumped) Anreicherungsmuster ist eine Anreicherung, die aus miteinander konfluierenden Flecken besteht und kann häufig bei Malignom z.B: DCIS oder ILC beobachtet werden [139].

Anhand des Verteilungsmusters werden sieben verschiedene Muster unterschieden: fokales, lineares, duktal, segmental, regionales, diffuses Enhancement und multiple

anreichernde Regionen.

Fokales Enhancement ist ein kontrastmittelanreicherndes Areal, welches weniger als  $\frac{1}{4}$  eines Quadranten einnimmt und von Drüsen- und Fettgewebe durchsetzt ist. Lineare Anreicherungen verlaufen entlang einer Linie und linear verzweigte Anreicherungen verlaufen entlang eines oder mehrerer Milchgänge auf die Areola ausgerichtet. Dieses Verteilungsmuster ist als suspekt zu werten mit einem positiven prädiktiven Wert (PPW) für das Vorliegen eines Malignoms zwischen 26-59 % [140–143]. Es findet sich besonders häufig beim DCIS mit einem Anteil bis zu 62 % aller DCIS, weshalb ein solcher Befund als BIRADS 4 eingestuft werden sollte.

Segmentale NML sind dreieckige oder kegelförmige Verteilungsmuster, die mit ihrer Spitze in Richtung Areola ausgerichtet sind. Diese haben von allen NML den höchsten PPW für das Vorliegen von Karzinomen zwischen 67-100 % [139,142,144–146]. Auch wenn die Prävalenz dieses Verteilungsmusters eher niedrig ist, ist es hochspezifisch für das Vorliegen intraduktaler Neoplasien und gleichzeitig die häufigste Manifestation des DCIS [139,146].

Bei der NML vom regionalen Typ bzw. multiple anreichernde Regionen handelt es sich um eine oder mehrere große Flächen, die Kontrastmittel aufnehmen. Bei symmetrischer Verteilung handelt es sich höchst wahrscheinlich um benigne Veränderungen bei fibrozystischer Mastopathie oder um hormonelle Veränderungen. Van den Bosch und Kollegen [147] zeigten in einer kleinen Studie, dass bei 43 % der Patientinnen mit einer Mastopathie NML mit regionaler Verteilung bzw. NML in multiplen Regionen auftreten können. Dagegen haben andere Publikationen gezeigt, dass es sich bei einer unilateralen regionalen NML in bis zu 21 % der Fälle um ein Malignom handeln kann, vorzugsweise um DCIS, ILC oder multifokales Mammakarzinom [56,142,148].

Diffuse NML sind in allen Quadranten der Brust verteilt, weit verstreute Anreicherungen. Bei symmetrischer Verteilung handelt es sich auch hier höchst wahrscheinlich um benigne Veränderungen. Unilaterale, d.h. asymmetrische diffus verteilte NML findet man dagegen bei ausgedehnten multizentrischen Befunden eines nicht- invasiven oder auch invasiven Karzinoms [56,142,147,148].

### 3.8 MR-BIRADS- Klassifikation und Befundmitteilung

Die Kombination der Kriterien des MR-BI-RADS Lexikons mit dem Göttingen-Score ermöglicht es, jedem Punktwert des Göttingen-Scores eine entsprechende BI-RADS-Kategorie zuzuordnen [134–136] (Tab. 5).

Tab. 5: Kategorisierung von Herdbefunden in der MR- Mammografie nach dem MR-BI-RADS Lexikon [40] des American College of Radiology und modifiziert nach Fischer U. und Baum F [149].

<b>BI-RADS- Kategorie</b>	<b>Göttingen- Score</b>	<b>Bedeutung</b>	<b>Karzinom- risiko</b>	<b>Konsequenz</b>
<b>I</b>	0-1	Negativ	0 %	Keine
<b>II</b>	2	Benigne	0 %	Keine
<b>III</b>	3	Wahrscheinlich benigne	< 2 %	Second- Look- Sonografie; wenn negativ, Follow- Up MRM in 6 Monaten
<b>IV</b>	4-5	Suspekt	2-90 %	Histologische Sicherung
<b>V</b>	6-8	hochgradig malignom- verdächtig	> 90 bis 100 %	Histologische Sicherung
<b>VI</b>		histologisch gesichertes Karzinom	100 %	definitive Therapie

Kategorie BI-RADS I bedeutete, dass keine Läsionen in der MR-Mammografie vorhanden waren. Die Untersuchung war negativ und es ergab sich keine Konsequenz.

Der Kategorie BI-RADS II wurden eindeutig benigne Veränderungen zugeordnet, wie Zysten, Ölzysten, Lipome, Hamartome, intramammäre Lymphknoten oder der Probandin bekannte, histologisch gesicherte benigne Befunde, z.B. Fibroadenome. Herde mit einer maximalen Punktzahl von 2 oder weniger im Göttingen-Score wurden ebenfalls als BI-RADS II eingestuft. Es bestand kein Anhalt für Malignität und es ergab sich keine Konsequenz aus der Untersuchung.

Befunde der Kategorie BI-RADS III wurden als wahrscheinlich benigne eingestuft. Hier wurden zur Kontrolle eine ergänzende Second- Look- Sonografie und ggf. MRM- Verlaufskontrolle in 6 Monaten empfohlen. Herde mit 3 Punkten im Göttinger-

Score wurden als BI-RADS III kategorisiert. Im Sommer 2010 wurden die Ergebnisse des Konsensustreffens der Kursleiter in der Mammadiagnostik, welches am 09.05.2009 in Frankfurt am Main stattfand, veröffentlicht [150]. Gemäß diesen Empfehlungen wurden solitäre Foci mit unscharfer oder spikulierter Begrenzung oder suspekter Kontrastmittelkinetik als BI-RADS 3 kategorisiert.

Befunde der Kategorie BI-RADS IV waren suspekte Veränderungen, die nicht die klassischen Charakteristika eines Mammakarzinoms erfüllten. Die Wahrscheinlichkeit für Malignität war gering bis moderat. Neben ergänzender Bildgebung mittels Second- Look- Sonografie und ggf. Mammografie wurde eine histologische Sicherung durch perkutane Biopsie empfohlen. Herde mit 4-5 Punkten im Göttingen-Score und NML mit asymmetrischer linearer, segmentaler oder regionaler Verteilung oder einem kopfsteinpflasterartigen bzw. gruppiert ringförmigen Enhancement wurden als BI-RADS IV gewertet.

Der Kategorie BI-RADS V wurden Läsionen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Malignität zugeordnet. Dies waren Herde mit 6-8 Punkten im Göttingen-Score. Für die Abklärung galten die gleichen Empfehlungen wie für die Kategorie BI-RADS IV.

Probandinnen mit Befunden der Kategorie III bis V erhielten unverzüglich eine schriftliche Befundmitteilung, die gleichzeitig die oben genannten Empfehlungen zum weiteren diagnostischen Vorgehen enthielten.

### **3.9 Nachverfolgung mitgeteilter Befunde aus der MR- Mammografie**

Eine Direktzuweisung von Probanden/innen mit abklärungsbedürftigen Befunden an die Kliniken und Institute der Universitätsmedizin Greifswald zur weiteren Abklärung wurde seitens der Ethikkommission untersagt. Die Abklärung auffälliger Befunde sollte stattdessen über die Haus- und Fachärzte erfolgen.

Um eine möglichst hohe Abklärungsrate zu erreichen, erfolgte die Nachverfolgung mitgeteilter Befunde aus der MRM in zwei Schritten:

#### **3.9.1 Abfrage der Haus- und Fachärzte**

Zunächst wurden 6 Monate nach Befundmitteilung die behandelnden Hausärzte und Fachärzte, z.B. Gynäkologen, schriftlich kontaktiert und gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Dieser enthielt folgende Fragen:

Hat sich der/die Proband/in aufgrund eines Befundes bei dem Hausarzt/ Facharzt vorgestellt?

Wann hat sich der/die Proband/in zur weiteren Abklärung vorgestellt?

Welche weitere Diagnostik wurde durchgeführt?

Was war die endgültige Diagnose?

Sind Komplikationen aufgrund weiterer Diagnostik aufgetreten?

#### **3.9.2 Abfrage der Probandinnen**

Nach Abschluss der SHIP- Studie, im Oktober 2012, wurden alle Probanden, unabhängig davon, ob ein auffälliger Befund mitgeteilt wurde, schriftlich kontaktiert und gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Dieser enthielt unter anderem folgende Fragen:

Haben Sie eine Befundmitteilung aufgrund der Teilnahme an der SHIP GK- MRT- Untersuchung erhalten?

Wenn ja, haben Sie aufgrund dieses Befundes einen Arzt kontaktiert?

Wurde bei Ihnen seit der GK- MRT- Untersuchung Krebs diagnostiziert, z. Brustkrebs?

War die Diagnose ein Ergebnis der GK- MRT- Untersuchung?

Welche medizinischen Untersuchungen wurden seit der GK- MRT- Untersuchung bei Ihnen durchgeführt?

Die Nachverfolgung von Befunden aus der MRM- Untersuchung wurde im Dezember 2013 abgeschlossen.

### **3.10 Statistik**

Nominale Daten wie demografische Daten (Menopausenstatus, Partus, Stillstatus, Vorerkrankungen, Hormoneinnahme), die Verteilung der Brustdichte, die Anzahl und Verteilung von Herdbefunden, NML und Foci, die Verteilung der BI-RADS Kategorien und die Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik wurden als absoluter Wert und Prozent angegeben.

Metrische Daten wie Alter, Body-Mass-Index und die Läsionsgrößen wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Die Berechnung der Interreader- Variabilitäten erfolgte mittels gewichtetem kappa nach Fleiss für nominale Daten. Bei einem kappa  $< 0,2$  bestand keine, bei einem kappa zwischen 0,2 bis 0,4 bestand schlechte, bei einem kappa zwischen 0,41 bis 0,6 bestand moderate, bei einem kappa zwischen 0,61 bis 0,8 bestand gute und bei einem kappa zwischen 0,81 bis 1,00 bestand exzellente Übereinstimmung zwischen den Readern. Als Maß für gute Inter- Reader- Variabilität wurde für diese Studie ein kappa  $> 0,61$  erachtet.

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS (SPSS, Version 20.0, SPSS Chicago, Illinois, U.S.A.)

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von Juni 2008 bis Oktober 2012 haben insgesamt 6.755 Probanden an SHIP-2 und SHIP-Trend teilgenommen. Von diesen hatten 2.579 (38,2 %) kein Interesse an einer GK- MRT- Untersuchung und 404 (11,9 %) mussten aufgrund oben genannter Kontraindikationen von der GK- MRT- Untersuchung ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden 3.368 (49,9 %) der SHIP-2/ SHIP-TREND Probanden (mittleres Alter  $53 \pm 13,8$  Jahre, Range 20 bis 83 Jahre), in die GK- MRT- Untersuchung eingeschlossen. Von den 1717 (51 %) Frauen haben sich 774 (45,1 %) einer dynamischen MRM unterzogen. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug  $51 \pm 12,9$  Jahre (Umfang 20 - 83 Jahre). Von diesen waren 320 (41,3 %) prämenopausal und 454 (58,7 %) postmenopausal. 19 (2,5 %) Frauen gaben an, an einem Mammakarzinom erkrankt gewesen zu sein, davon erhielten 15 eine brusterhaltende Therapie und 4 eine Mastektomie. Keine Probandin berichtete von Nebenwirkungen nach der Gabe von Gadobutrol. Weitere demografische Daten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tab. 6: Demografische Daten der 774 Frauen mit MR- Mammografie

<b>Gesamte Studienpopulation (N=774)</b>	<b>Anzahl (%) / Mittelwert (SD)</b>
Prämenopausal / postmenopausal	320 (41,3) / 454 (58,7)
Alter (Jahre)	51 (12,9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 (4,2)
Zyklustag	12,7 (8,0)
Partus	628 (81,1)
Kind gestillt	540 (69,8)
Mammakarzinom-Vorerkrankung	19 (2,5)
Familienanamnese bzgl. Mamma- oder Ovariakarzinom	108 (14)
Orale Kontrazeptiva	100/ 320 (31,3)
Spirale	77/ 320 (24,1)
Postmenopausale Hormonersatztherapie	56/ 454 (12,3)
Brustdichte nach ACR	
ACR A	299 (38,8 %)
ACR B	244 (31,5 %)
ACR C	122 (15,9 %)
ACR D	106 (13,8 %)



## 4.2 Interreader-Variabilität

Was die finale Einstufung einer Untersuchung in die BI-RADS Klassifikation betrifft, war die Übereinstimmung zwischen den beiden Befundern mit einem gewichteten Kappa von 0,828 für die rechte Brust und 0,857 für die linke Brust exzellent. (Tab. 7, 8).

Tab. 7: Interreader-Variabilität für die BI-RADS-Kategorie der rechten Mamma

<b>BIRADS rechts</b>	<b>Observer A</b>					
<b>Observer B</b>	1	2	4	5	Ablatio	
<b>1</b>	377	16	1	0	0	394 (50,9 %)
<b>2</b>	44	245	13	0	0	302 (39,0 %)
<b>4</b>	2	13	60	0	0	75 (9,7 %)
<b>5</b>	0	0	0	2	0	2 (0,3 %)
<b>Ablatio</b>	0	0	0	0	1	1 (0,1 %)
	423 (54,7 %)	274 (35,4 %)	74 (9,6 %)	2 (0,3 %)	1 (0,1 %)	774
<b>gewichteter Kappa</b>						<b>0,828</b>
<b>Standardfehler</b>						<b>0,018</b>
<b>95 % CI</b>						<b>0,793 – 0,862</b>

Tab. 8: Interreader-Variabilität für die BI-RADS-Kategorie der linken Mamma

<b>BIRADS links</b>	<b>Observer A</b>					<b>Ablatio</b>	
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>			
<b>Observer B</b>							
<b>1</b>	389	10	1	0	0	400	(51,7 %)
<b>2</b>	36	272	14	0	0	322	(41,6 %)
<b>4</b>	1	8	35	1	0	45	(5,8 %)
<b>5</b>	0	0	0	4	0	4	(0,5 %)
<b>Ablatio</b>	0	0	0	0	3	3	(0,4 %)
	426	290	50	5	3	774	(55,0 %) (37,5 %) (6,5 %) (0,6 %) (0,4 %)
<b>gewichteter Kappa</b>							<b>0,857</b>
<b>Standardfehler</b>							<b>0,017</b>
<b>95 % CI</b>							<b>0,824 – 0,889</b>

### 4.3 BI-RADS Klassifikation und Recall-Rate

Bei der Mehrzahl der Frauen wurden keine Auffälligkeiten (BI-RADS I, N=326, 42,2 %) oder eindeutig gutartige Befunde (BI-RADS II, N=335, 43,2 %) diagnostiziert. 113 Frauen hatten mindestens einen mitteilungsbedürftigen Befund der Kategorie BI-RADS IV (N=106, 13,7 %) oder BI-RADS V (N=7, 0,9 %). Die Recall-Rate bzw. Wiedereinbestellrate betrug somit 113/ 774 (14,6 %).

Von den insgesamt 128 suspekten Läsionen waren 84 (65,6 %) Herdbefunde, 29 NML (22,7 %) und 15 Foci (11,8 %). Mitteilungen aufgrund von BI-RADS IV oder V Befunden waren rechts häufiger links: rechts 62 (55,4 %) Frauen, links 36 (32,1 %) Frauen und beidseits 14 (12,5 %) Frauen. Details zu den einzelnen Läsionstypen werden im Folgenden beschrieben.

### 4.4 Kontrastmittelaufnehmende Läsionen

Es wurden insgesamt 953 kontrastmittelaufnehmende Läsionen detektiert (Tab. 9). Die Mehrzahl der Läsionen (825/953, 86,6 %) wurde als gutartig (BI-RADS II) klassifiziert. 121 (12,7 %) Läsionen wurden als suspekt (BI-RADS IV) eingestuft, davon 77 (60,2 %) Herde, 29 (22,7 %) NML und 15 (17,1 %) Foci. Hochgradig malignomsuspekt (BI-RADS V) waren insgesamt 7 (0,7 %) Läsionen, allesamt Herdbefunde.

Tab. 9: Aufteilung der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen auf die Läsionstypen nach dem ACR BI-RADS Atlas, 4. Edition von 2003 [75]

Läsionen	Gesamt N (%)	Rechts N (%)	Links N (%)
Herdbefunde (Mass- Läsion)	209 (21,9)	114 (54,5)	95 (45,5)
Non- Mass- Läsion	615 (64,5)	314 (51)	301 (49)
Foci	129 (13,6)	62 (48)	67 (52)

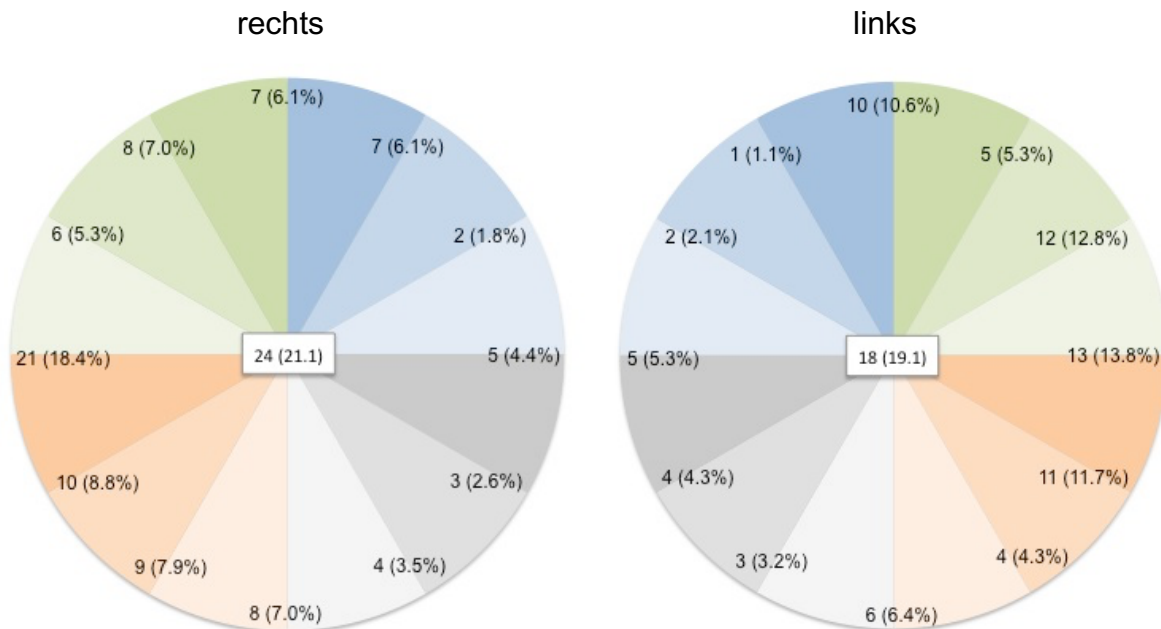
#### **4.4.1 Herdbefund (Mass-Läsionen)**

Bei 161 (20,8 %) Frauen wurden Herdbefunde beschrieben (Tab. 10). Bei 22 (2,8 %) Frauen wurden mehrere Herde gefunden. 19 (2,5 %) Frauen hatten beidseits Herdbefunde. Insgesamt wurden 209 Herdbefunde detektiert. Es fanden sich vornehmlich ovale, glatt begrenzte Herde mit homogener Kontrastmittelanreicherung und monophasischer Kontrastmittelkinetik, was sich in der hohen Häufigkeit (125/209; 59,9 %) benigner Befunde (BI-RADS II) widerspiegelt. 77 (36,8 %) Herde wurden als suspekt (BI-RADS IV) und 7 (3,3 %) als malignitätsverdächtig (BI-RADS V) eingestuft.

Tab. 10: Charakteristika der Herdbefunde nach dem ACR BI-RADS Atlas, 4. Edition von 2003 [75]

	<b>Total</b>	<b>Rechte Brust</b>	<b>Linke Brust</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Anzahl</b>	209 (100 %)	114 (54,5 %)	95 (45,5 %)
<b>Maximale Größe der Läsion</b> (mm)	9,5 (4,9 SD) (6-40)	9,5 (4,7 SD) (6-33)	9,5 (5,3 SD) (6-40)
<b>Form</b>			
rund	53 (25,4)	28 (24,6)	25 (26,3)
oval	66 (31,5)	45 (39,4)	21 (22,1)
lobuliert	56 (26,8)	26 (22,8)	30 (31,6)
irregulär	34 (16,3)	15 (13,2)	19 (20,0)
<b>Begrenzung</b>			
glatt	174 (83,2)	99 (86,8)	75 (79,0)
irregulär	24 (11,5)	13 (11,4)	12 (12,6)
spikuliert	11 (5,3)	2 (1,8)	8 (8,4)
<b>Internes Enhancement</b>			
homogen	145 (69,4)	82 (71,9)	63 (66,3)
heterogen	41 (19,6)	19 (16,7)	22 (23,2)
Ring	5 (2,4)	1 (0,9)	4 (4,2)
dunkle interne Septen	18 (8,6)	12 (10,5)	6 (6,3)
<b>Kontrastmittelkinetik</b>			
<b>initiale Phase</b>			
gering	86 (41,1)	37 (32,5)	49 (51,6)
stark	123 (58,9)	77 (67,5)	46 (48,4)
<b>postinitiale Phase</b>			
Anstieg	164 (78,4)	89 (78,1)	75 (79,0)
Plateau	30 (14,4)	16 (14,0)	14 (14,7)
Wash-Out	15 (7,2)	9 (7,9)	6 (6,3)
<b>BI-RADS Kategorie</b>			
II	125 (59,9)	65 (57,0)	60 (63,1)
IV	77 (36,8)	47 (41,2)	30 (31,6)
V	7 (3,3)	2 (1,8)	5 (5,3)

Abbildung 6 zeigt die schematische Verteilung der Herdbefunde in der rechten und linken Brust entsprechend der üblichen Uhrzeitangabe. Die meisten Herde sind in den äußeren Quadranten und zentral lokalisiert.



**Abb. 6:** Schematische Verteilung von Herdbefunden in der Brust nach üblicher Uhrzeitangabe

#### 4.4.2 Focus

Bei 82 (10,6 %) Frauen wurde mindestens ein Focus gefunden (Tab. 11). Diese traten meist (70, 85,4 %) einseitig auf. Bei 23 (3,0 %) Frauen wurden multiple Foci in einer Brust gefunden. Insgesamt wurden 129 Foci detektiert. Die Mehrzahl der Foci (114, 88,4 %) wurde als benigne (BI-RADS II) kategorisiert. 15 (11,6 %) Foci wurden als suspekt (BI-RADS IV) eingestuft.

Tab. 11: Charakteristika der Foci nach dem ACR BI-RADS Atlas, 4. Edition von 2003 [75]

	<b>Total</b>	<b>Rechte Brust</b>	<b>Linke Brust</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Anzahl</b>	129 (100)	62 (48,1)	67 (51,9)
<b>Größe (mm)</b>	4,01 (0,6 SD) (2-5 mm)	4,00 mm (0,6 SD) (2-5 mm)	4,02 mm (0,6 SD) (2-5 mm)
<b>BI-RADS</b>			
<b>Kategorie</b>			
<b>2</b>	114 (88,4)	53 (85,5)	61 (91,0)
<b>4</b>	15 (11,6)	9 (14,5)	6 (9,0)

#### 4.4.3 Non-Mass-Lesion (NML)

Bei 329 (42,5 %) Frauen wurden NML beschrieben (Tab. 12). In 86,6 % der Fälle (N=285) traten sie beidseits auf. Insgesamt wurden 615 NML gefunden. Am häufigsten waren sie gepunktet und über mehrere Quadranten oder diffus verteilt. Die meisten der NML (586, 95,3 %) wurde als benigne (BI-RADS II) eingestuft. 29 (4,7 %) wurden dagegen als suspekt (BI-RADS IV) bewertet.

Tab. 12: Charakteristika der Non-Mass-Läsionen nach dem ACR BI-RADS Atlas, 4. Edition von 2003 [75]

	<b>Total</b>	<b>Rechte Brust</b>	<b>Linke Brust</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Anzahl</b>	615 (100 %)	314 (51,1 %)	301 (48,9 %)
<b>Distribution Pattern</b>			
fokal	32 (5,2)	19 (6,1)	13 (4,3)
linear	14 (2,3)	8 (2,5)	6 (2,0)
duktal	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)
segmental	1 (0,2)	1 (0,3)	0
regional	20 (3,3)	12 (3,8)	8 (2,7)
multiple Regionen	338 (55,0)	168 (53,5)	170 (56,5)
diffus	207 (33,7)	104 (33,1)	103 (34,2)
<b>internes Enhancement</b>			
homogen	140 (22,8)	74 (23,6)	70 (23,3)
heterogen	134 (21,8)	69 (22,0)	67 (22,3)
gepunktet	306 (49,8)	153 (48,7)	153 (50,8)
clumped	26 (4,2)	16 (5,1)	10 (3,3)
dendritisch	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>BI-RADS Kategorie</b>			
2	586 (95,3)	296 (94,3)	290 (96,3)
4	29 (4,7)	18 (5,7)	11 (3,7)



## **4.5 Ergebnisse der Befundabklärung**

Die Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik sind in Tabelle 13 und 14 zusammengefasst.

### **4.5.1 Nachverfolgungsrate**

Bei 92 von 113 Frauen (81,4 %) konnten über die Hausärzte und Frauenärzte Informationen zur Befundabklärung eingeholt werden (Tab. 13). Bei weiteren 19 (16,8 %) Probandinnen konnten Informationen über die Fragebögen der Community Medicine eingeholt werden (Tab. 14). Somit betrug die effektive Nachverfolgungsrate 111/113 (98,2 %) Frauen bzw. 124/128 (96,9 %) Läsionen. Bei 2 Probandinnen wurde keine Abklärungsdiagnostik veranlasst. Eine Probandin hat keinen Arzt kontaktiert. Keine dieser Probandinnen gab im Verlauf ein neu diagnostiziertes Mammakarzinom an. Das Nachuntersuchungsintervall variierte von 1 - 50 Monate, Median 28 Monate.

### **4.5.2 Methoden der Abklärungsdiagnostik**

Bei 21/111 (18,9 %) Frauen bzw. 23/124 (18,5 %) Läsionen erfolgte eine histologische Sicherung mittels Biopsie. Die Biopsierate über die gesamte Studienpopulation betrug 21/ 774 (2,7 %). Bei 9 dieser Frauen wurde zusätzlich eine Operation durchgeführt. Bei 101/124 (81,5 %) Läsionen erfolgte eine bildgebende Kontrolle ohne histologische Sicherung. Dabei wurde bei neun Frauen von unserer Empfehlung zur weiteren Abklärungsdiagnostik abgewichen: bei sechs Frauen mit Herdbefunden (BI-RADS IV- V) wurde nur eine Mammographie durchgeführt, kein ergänzender Ultraschall oder Biopsie. Eine Frau mit Herdbefund (BI-RADS IV) und mammografisch hoher Drüsendichte (ACR IV) erhielt nur einen Ultraschall. Zwei Frauen mit NML (BI-RADS IV) erhielten nur eine Mammographie. Keine dieser Probandinnen berichtete jedoch später über ein neu diagnostiziertes Mammakarzinom.

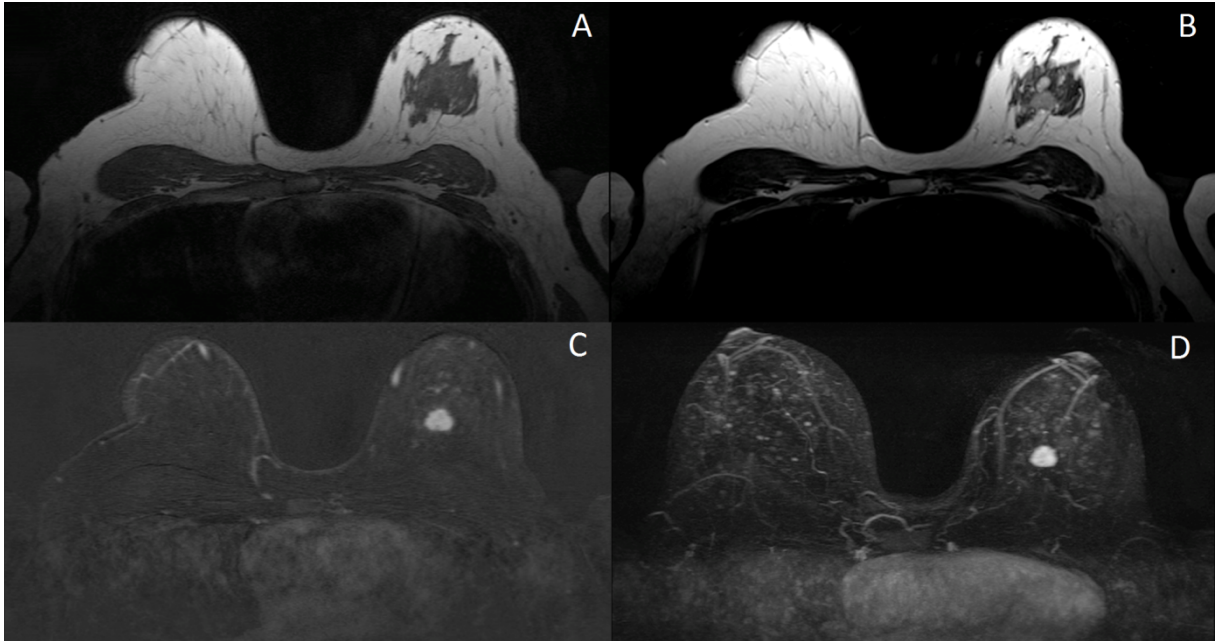
### **4.5.3 Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik**

Bei 7/774 Frauen (Karzinomrate 0,9 %) wurde histologisch ein Malignom gesichert: sechs invasive Mammakarzinome zwischen 9 und 22 mm Größe (mittlere Größe 13,7 mm) (Abb. 7 bis 14) und ein Duktales Carcinoma in situ (DCIS) (Abb. 15). Von diesen Frauen waren vier Frauen jünger als 50 Jahre, hatten drei Frauen eine mammografisch hohe Drüsendichte (ACR C oder D), hatte eine Frau eine positive Familienanamnese und war eine Frau berechtigt zur Teilnahme am Mammographie-Screening. Drei Frauen wurden aufgrund eines papillären Tumors, eines Papilloms

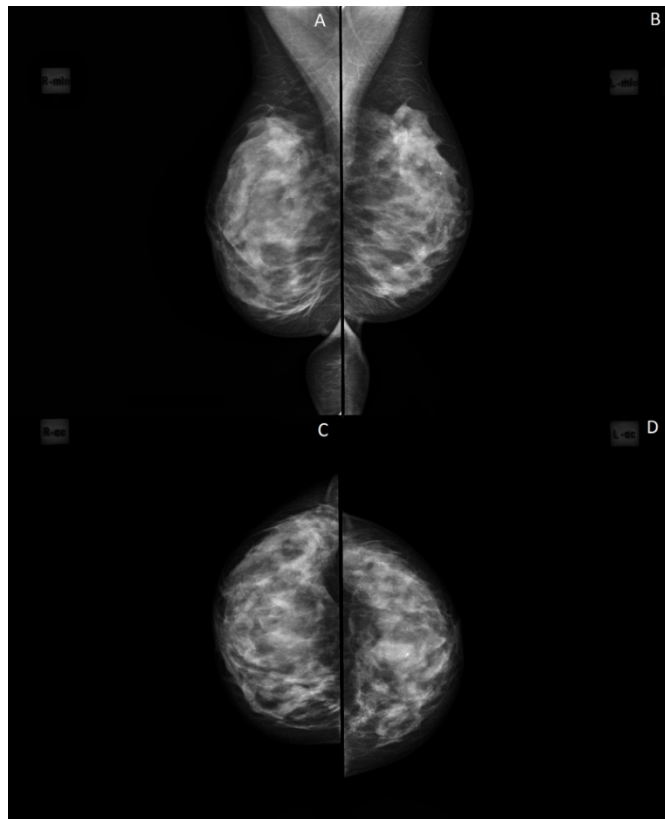
und einer radiären Narbe operiert. Die übrigen 13 Läsionen waren histologisch benigne: sieben Fibroadenome, ein Lymphknoten, eine atypische apokrine Metaplasie, eine fibrozystische Veränderung, eine Fibrose, eine sklerosierende Adenose und ein lipophages Granulom.

93/124 (75,0 %) der bildgebend kontrollierten Läsionen waren abschließend benigne (BI-RADS II) und 8/124 (6,5 %) Läsionen ergaben keinen Befund (BI-RADS I).

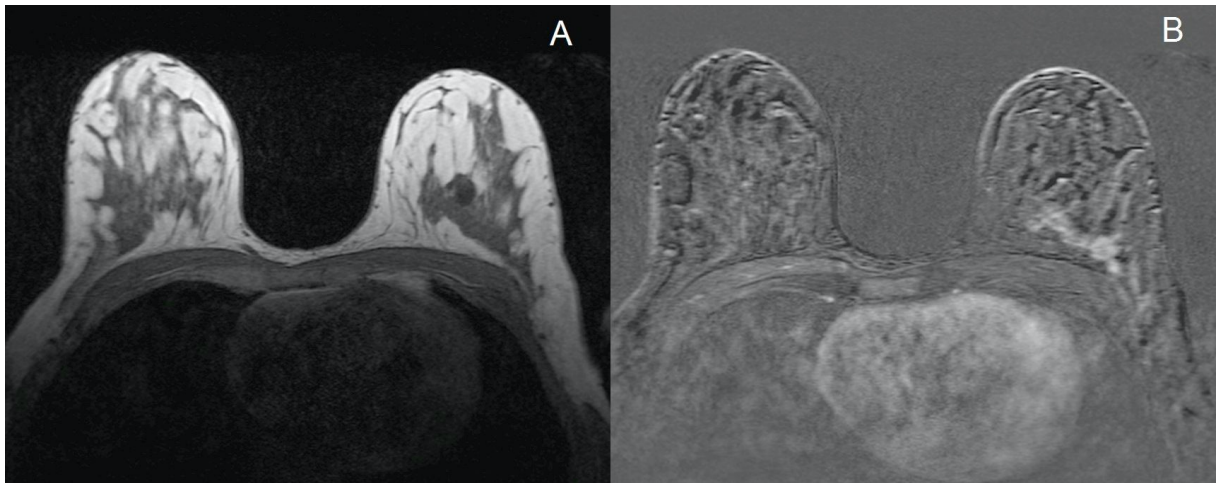
Die Auswertung aller Fragebögen ergab ein falsch negatives Ergebnis. Bei dieser Probandin wurde eine kleine NML in der rechten Mamma fälschlicherweise als BI-RADS II eingeschätzt (Abb. 16 und 17).



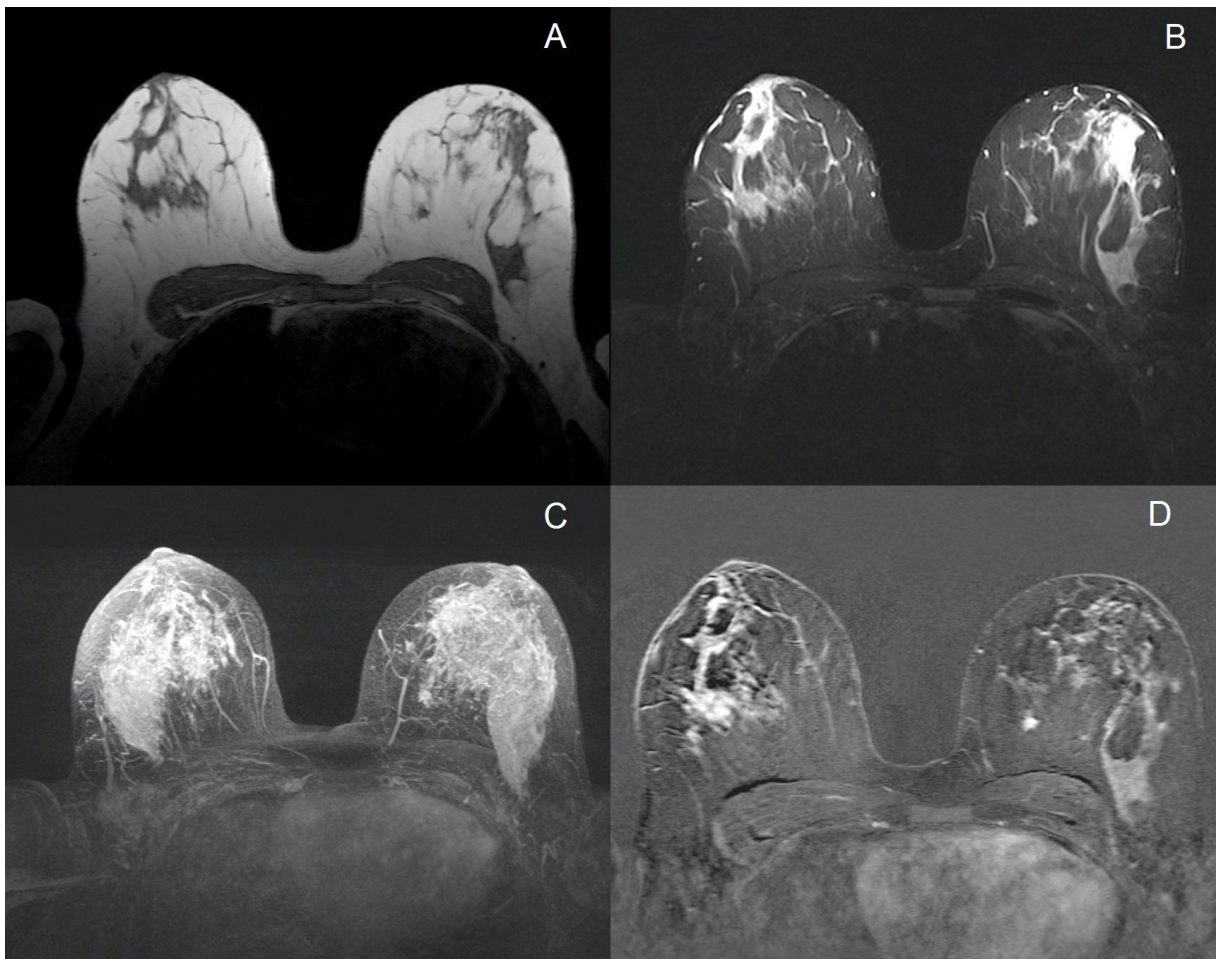
**Abb. 7:** 42-jährige Probandin mit 17 mm großen Herd links oben außen, BI-RADS V. (A: TSE T1w, B: TSE T2w, C: TSE T1w fettgesättigt post KM, D: TSE T1w fettgesättigt MIP). Histologie: invasives Mammakarzinom (NST).



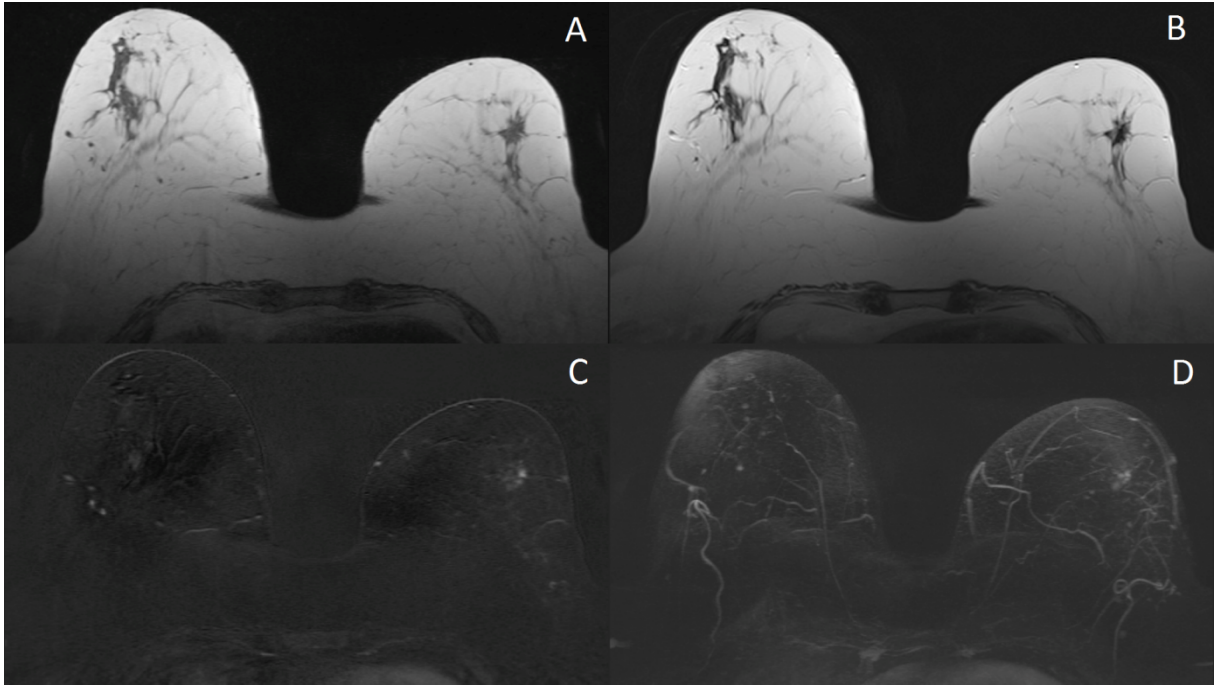
**Abb. 8:** Die Mammografie derselben Patientin im mlo (A, B) und cc Strahlengang (C, D) zeigt eine Verdichtung links zentral in cc.



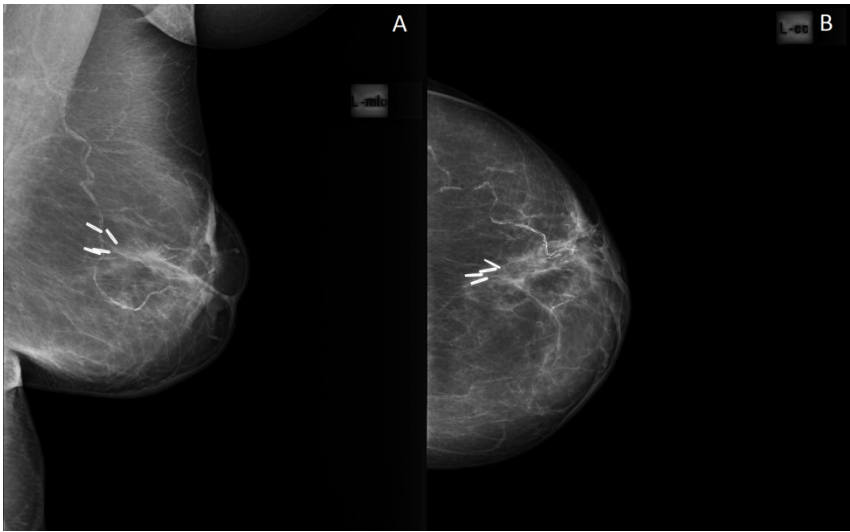
**Abb. 9:** 45-jährige Probandin mit einem 12 mm großen Herd links oben außen (BI-RADS IVb). (A: TSE T1w, B: TSE T1w fettgesättigt post KM). Histologie: invasives Mammakarzinom (NST).



**Abb. 10:** 47-jährige Probandin mit einem 9 mm großen Herd links innen unten, BI-RADS B4b. (A: TSE T1w, B: T2 STIR, C: TSE T1w fettgesättigt MIP, D: TSE T1w fettgesättigt post KM). Histologie: invasives Mammakarzinom (NST).

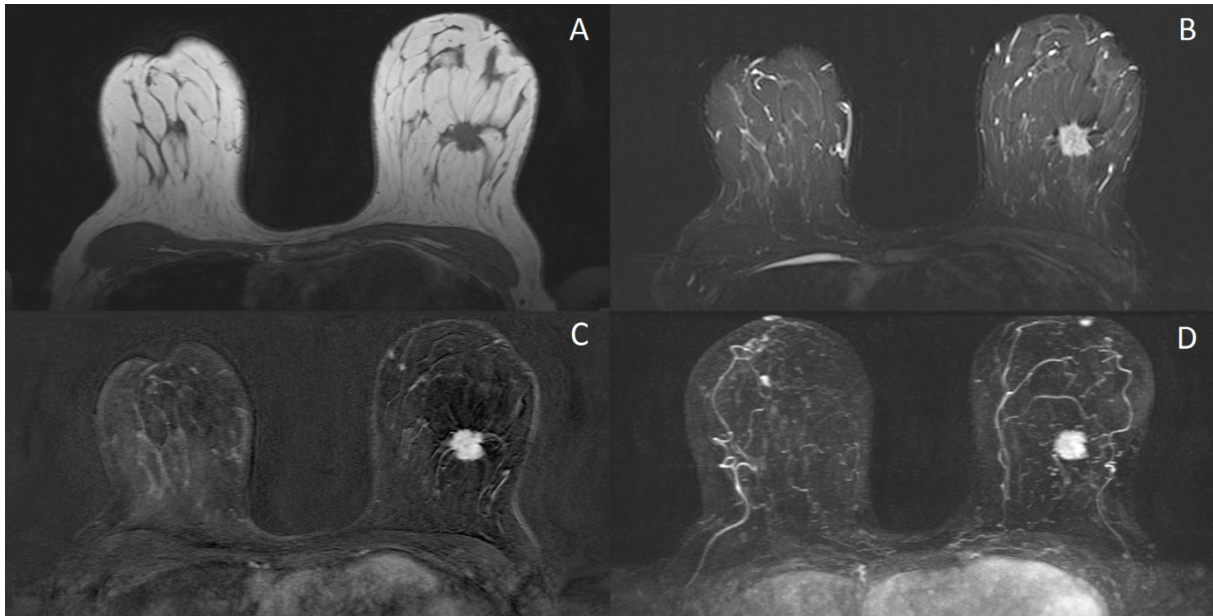


**Abb. 11:** 70-jährige Probandin mit einem 22 mm großem Herd links oben außen, BIRADS 5 links. (A: TSE T1w, B: TSE T2w, C: TSE T1w fettgesättigt post KM, D: TSE T1w fettgesättigt MIP). Histologie: invasives Mammakarzinom (NST).

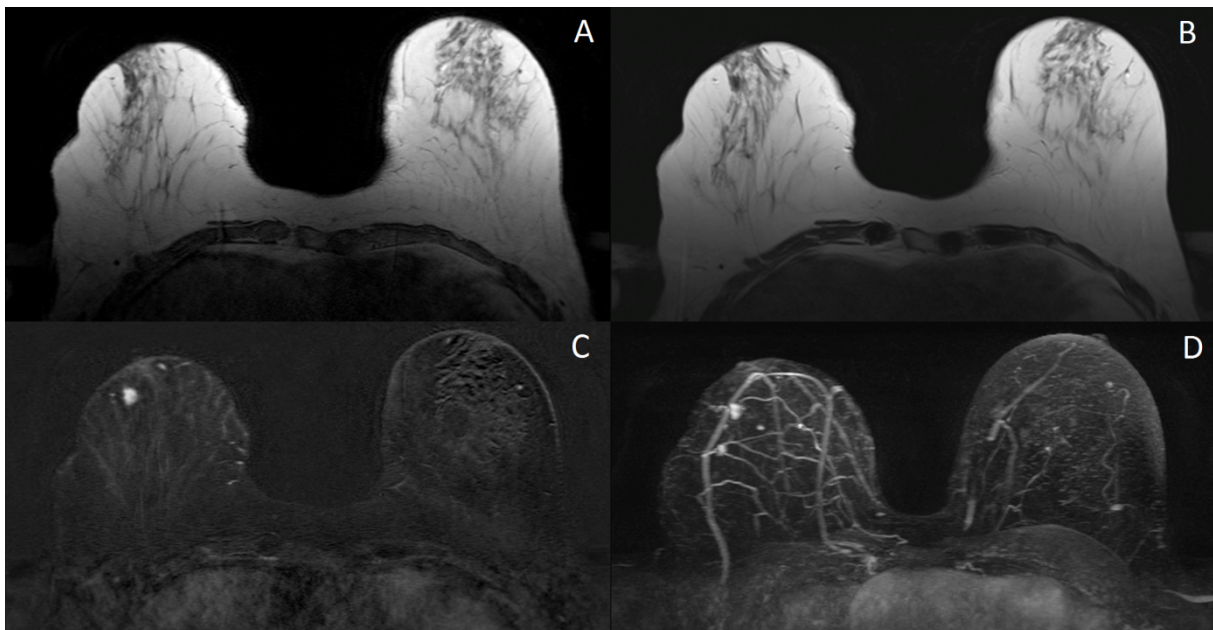


**Abb. 12:** Kontrolle mittels konventioneller Mammografie nach BET, Clips sind im mlo (A) und cc (B) Strahlengang zu erkennen.

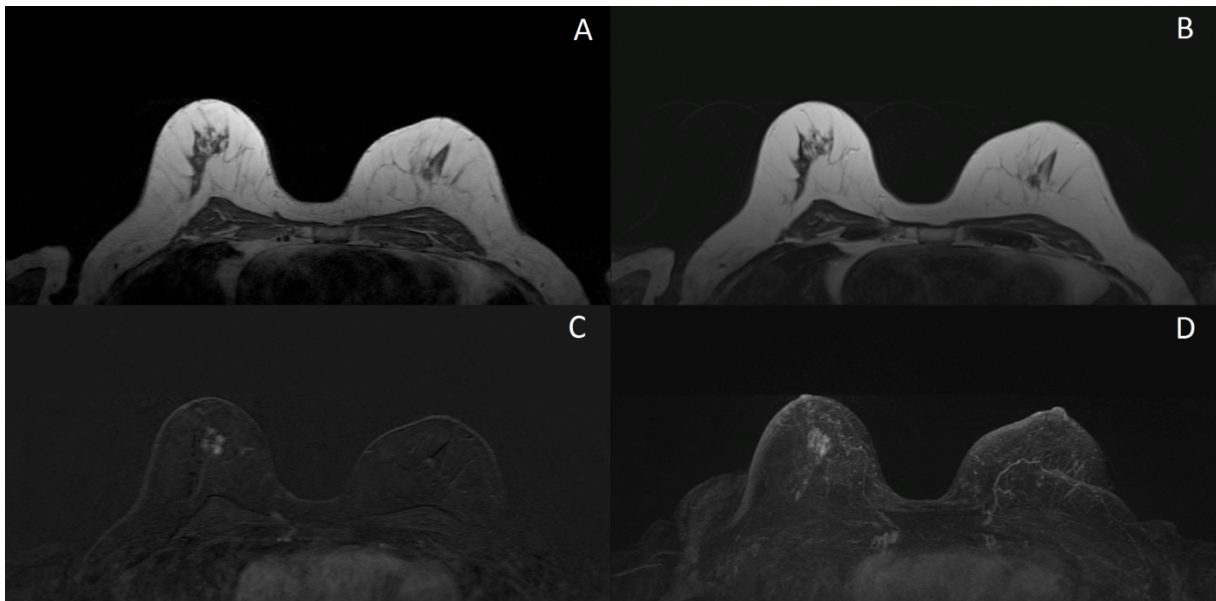




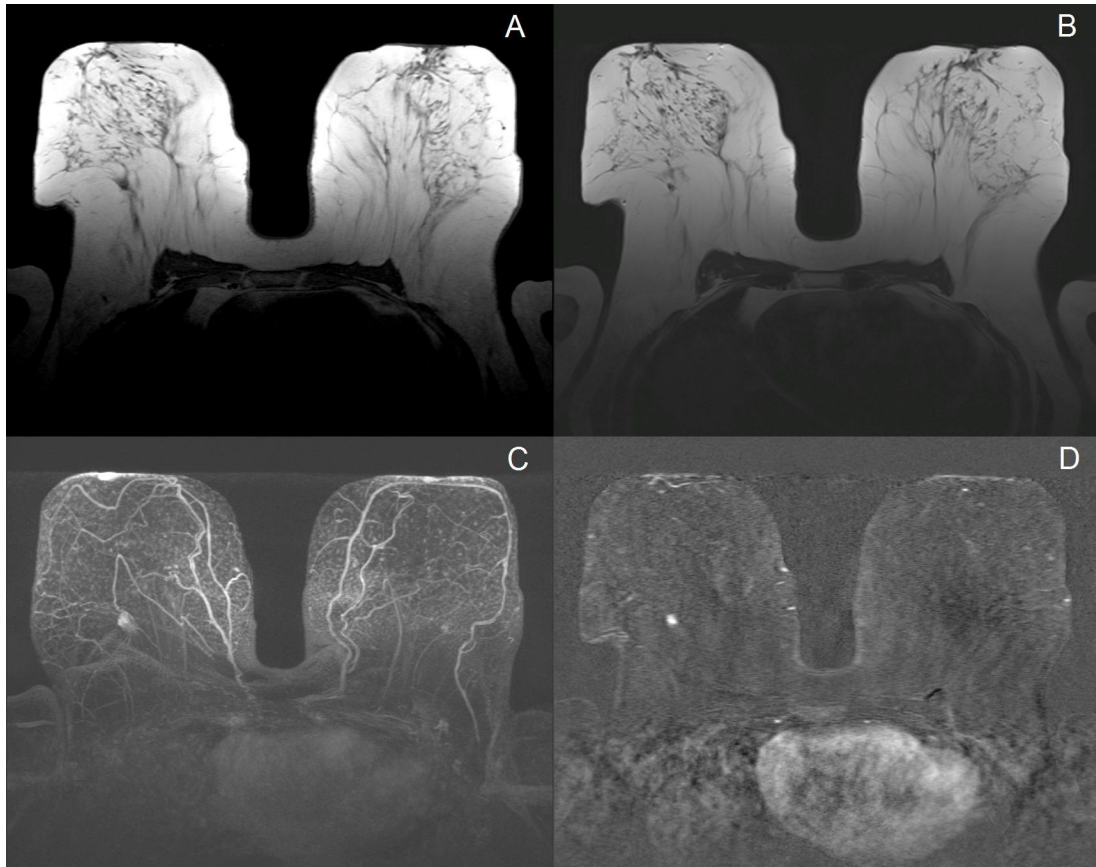
**Abb. 13:** 47-jährige Probandin mit einem hochgradig malignomsuspekten Herdbefund links oben außen, BI-RADS V. (A: TSE T1w, B: T2 STIR, C: TSE T1w fettgesättigt post KM, D: TSE T1w fettgesättigt MIP) Histologie: invasives Mammakarzinom (NST).



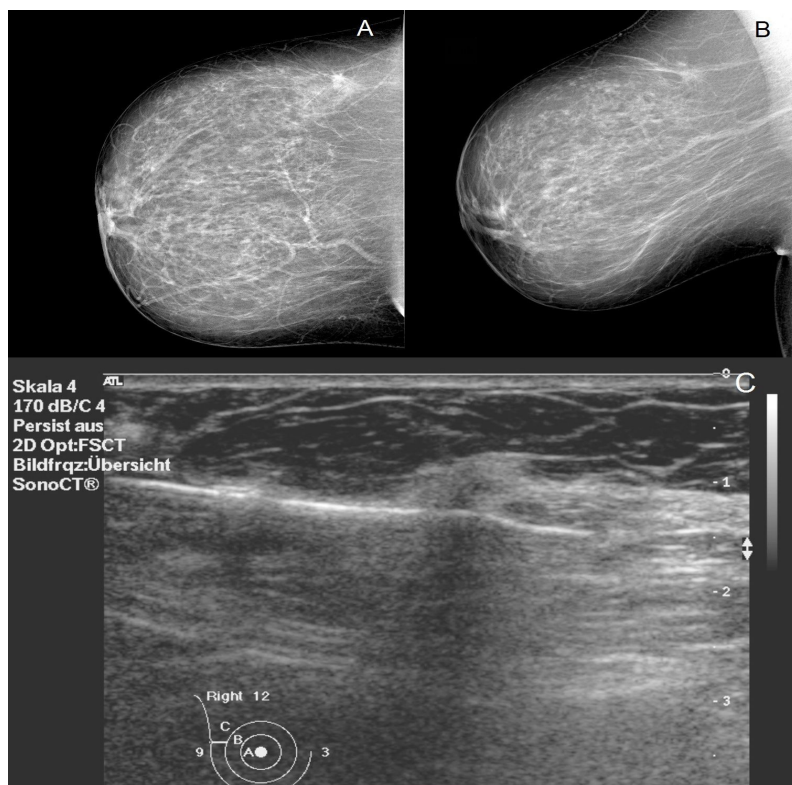
**Abb. 14:** 62-jährige Probandin mit 13 mm großem Herd rechts zentral etwas außen, BI-RADS 5. (A: TSE T1w, B: TSE T2w, C: TSE T1w fettgesättigt post KM, D: TSE T1w fettgesättigt MIP). Histologie: invasives Mammakarzinom (NST).



**Abb. 15:** 70-jährige Probandin mit einer ca. 20 mm großer Non-Mass-Lesion rechts oben zentral, BI-RADS 4b. (A: TSE T1w, B: TSE T2w, C: TSE T1w fettgesättigt post KM, D: TSE T1w fettgesättigt MIP). Histologie: DCIS.



**Abb. 16:** 61-jährige Probandin mit einem kleinen Befund rechts oben zentral, BI-RADS II. (A: TSE T1w, B: TSE T2w, C: TSE T1w fettgesättigt MIP, D: TSE T1w fettgesättigt post-KM).



**Abb. 17:** Mammografie- (A, B) und Sonografiebefund (C) derselben Patientin zeigt den Herdbefund rechts oben außen im axillären Ausläufer 3 Monate später. Histologie: invasives Mammakarzinom (NST).



Tab. 13: Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik aus Rückmeldung durch Ärzte und Probandinnen

Nr. = fortlaufende Probandinnennummer; ACR = Brustdichte nach dem American College of Radiology; BI-RADS = Breast Imaging and Reporting System des American College of Radiology; ML = Mass lesion, Herdbefund; NML = Non Mass Lesion, US = Ultraschall, MG = Mammografie, MR = MR Mammografie, B = Biopsie, OP = Operation, FA = Fibroadenom, LK = Lymphknoten, NST = invasives Mammakarzinom Non-Specific-Type, DCIS = Ductales Carcinoma in Situ

<b>Nr.</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Familien- anamnese (+ / -)</b>	<b>ACR (I-IV)</b>	<b>Läsion</b>	<b>Größe (mm)</b>	<b>BI- RADS (I-V) initial</b>	<b>Methode</b>	<b>Zeit (Monate)</b>	<b>Diagnose</b>	<b>B-Kategorie/ BI-RADS abschließend</b>
1	47	-	II	2 ML	9 / 11	5/4a	US, MG, B, OP	22	NST / FA	B5b / pB2
2	70	-	I	ML	22	5	US, MG, B, OP	26	NST	B5b
3	72	+	I	ML	16	5	MG°	32	unspezifisch	2
4	39	-	I	ML	40	5	US, MG, B, OP	35	Radiäre Narbe, Fibrose, Adenose	B3
5	42	+	III	ML	17	5	US, MG, B, OP	28	NST	B5b
6	62	-	II	ML	13	5	US, MG, B, OP	27	NST & DCIS	B5b
7	71	-	I	ML	9	5	US, MG, B	26	Lipophages Granulom	B2
8	42	-	III	2 ML	8 / 14	4a/4b	US, MG, MR, B	31	LK / FA	B2 / B2
9	58	-	I	ML	13	4b	MG°	22*	fibrozystische Veränderungen	2
10	45	-	IV	ML	12	4b	US, MG, B, OP	27	multifokales NST	B5b
11	58	-	IV	ML	11	4b	MG, MR	35	FA	2

12	62	-	I	ML	7	4b	US, MG	31	LK	2
13	47	-	III	ML	9	4b	US, MG, MR, B, OP	28	NST	B5b
14	41	-	IV	2 ML	8 / 8	4a/4a	US, MG	29	fibrozystische Veränderungen	2
15	66	-	II	2 ML	16 / 5	4a/4a	MG	21	FA / FA	2 / 2
16	45	-	III	ML	30	4a	MG°	1*	unspezifisch	1
17	58	+	II	ML	8	4a	US, MG	4*	LK	2
18	42	-	II	ML	8	4a	US, MG	2*	FA	2
19	42	+	II	ML	6	4a	US, MG, B	25	FA	B2
20	75	-	III	ML	6	4a	MG	50	FA	2
21	65	-	I	ML	8	4a	US, MG, MR	27	Fettnekrose	2
22	47	-	I	ML	10	4a	US, MG	19	FA	2
23	43	-	II	ML	10	4a	US, MG	28	FA	3
24	42	+	II	ML	10	4a	US, MG	26	Zyste / FA	2
25	22	-	IV	ML	16	4a	US, MG, B	31	FA	B2
26	58	-	I	ML	13	4a	US, MG	25	LK	2
27	54	-	I	ML	12	4a	MG	30	FA	2
28	71	-	I	ML	8	4a	US, MG, MR	29	unspezifisch	1
29	56	+	IV	ML	6	4a	US, MG	26	FA	2
30	53	-	II	ML	6	4a	US, MG	29	unspezifisch	2

31	39	-	IV	ML	11	4a	US, MG, B	29	FA	B2
32	50	-	III	ML	6	4a	US, MG	24	fibrozystische Veränderungen	2
33	50	-	II	ML	6	4a	US, MG, B, OP	31	Papillom	B3
34	56	-	I	ML	8	4a	MG°	30	unspezifisch	1
35	58	-	II	ML	13	4a	US, MG	39	FA	2
36	56	-	II	ML	13	4a	US, MG	25	Zyste / LK	2
37	45	-	III	ML	33	4a	US, MG	36	FA	2
38	39	-	IV	ML	9	4a	US, MG, MR, B, OP	39	Papillärer Tumor	B4
39	45	-	III	ML	8	4a	US, MG	29	FA	2
40	49	-	I	ML	9	4a	US, MG, B	28	FA	B2
41	66	-	I	ML	7	4a	US, MG	39	Radiäre Narbe	2
42	56	-	II	ML	6	4a	MG	30	FA	2
43	65	-	I	ML	6	4a	MG	28	FA	2
44	60	-	III	ML	6	4a	MG°	28	unspezifisch	1
45	34	-	II	ML	22	4a	US	27	FA	2
46	52	-	II	ML	10	4a	US, MG	12*	fibrozystische Veränderungen	2
47	61	-	I	ML	6	4a	MG	24	FA	2

48	42	-	II	ML	6	4a	MG	26	fibrozystische Veränderungen	2
49	39	+	II	ML	8	4a	US, MG, B	34	FA	B2
50	63	-	II	ML	10	4a	MG	32	FA	2
51	42	+	IV	ML	11	4a	US°	26	unspezifisch	1
52	47	-	II	ML	18	4a	MG, B	27	Sklerosierende Adenose	B2
53	60	-	I	ML	7	4a	US, MG	28	fibrozystische Veränderungen	2
54	38	-	IV	ML	6	4a	US, MG	29	Zysten	2
55	54	-	II	ML	7	4a	US, MG	32	FA	2
56	54	-	II	ML	7	4a	US	30	FA	3
57	58	-	I	ML	6	4a	MG	20	fibrozystische Veränderungen	2
58	60	-	II	ML	13	4a	US, MG	30	FA	2
59	62	-	I	ML	5	4a	MG°	22	unspezifisch	2
60	70	-	I	ML	6	4a	US	27	FA	2
61	71	-	III	ML	8	4a	US, MG	32	LK	2
62	55	-	I	ML	12	4a	MG	28	FA	2
63	57	+	II	ML	7	4a	US, MG	28	FA / Radiäre Narbe	2

64	36	+	IV	ML & Focus	7	4a/4a	MR	3*	FA / konstanter Fokus	2 / 2
65	70	-	II	NML	19 x 12	4b	US, MG, B, OP	23	DCIS	B5a
66	81	-	II	2 NML	17 x 10 / 16 x 9	4a/4a	MG°	31	benigne Verkalkungen	2 / 2
67	38	-	I	NML	27 x 17	4a	US, MG	3*	fibrozystische Veränderungen	2
68	61	-	I	NML		4a	US, MG	31	benigne Asymmetrie	2
69	41	-	IV	NML	10 x 11	4a	US, MG	30	unspezifisch	1
70	47	-	III	NML	42 x 46	4a	US, MG	36	benigne Asymmetrie	2
71	54	-	I	NML	27 x 6	4a	US, MG, MR, B	21	atypische apokrine Metaplasie	B3
72	53		I	NML	16 x 6	4a	MG°	27	fibrozystische Veränderungen	2
73	63	-	II	NML	10 x 3	4a	US, MG	29	unspezifisch	2
74	38	-	III	NML	13 x 7	4a	US, MG	33	FA / fibrozystische Veränderungen /	2

										benigne Verkalkungen	
75	26	-	IV	NML	16 x 14	4a	MR	40	Hormonal related enhancement	2	
76	64	-	II	NML	14 x 6	4a	US, MG, MR, B	27	fibrozystische Veränderungen	B2	
77	35	-	II	NML	36 x 13	4a	US, MR	25	Hormonelles Enhancement	2	
78	61	-	I	NML	17 x 6	4a	US, MG, MR	32	unspezifisch	1	
79	45	-	I	NML	21 x 5	4a	US, MG, B	28	Fibrose / Adenose	B2	
80	63	-	I	NML	14 x 7	4a	US, MG	30	Benigne Verkalkungen	2	
81	38	+	III	2 Foci	4 / 4	4a/4a	MR	27	konstanter Focus	2	
82	40	-	II	Focus	4	4a	MR	30	Hormonelles Enhancement	2	
83	50	-	I	Focus	4	4a	MR	29	Hormonelles Enhancement	2	
84	72	-	II	Focus	4	4a	US, MG, MR	24	konstanter Focus	2	
85	63	+	III	Focus	3	4a	US, MG	26	unspezifisch	2	
86	62	-	II	Focus	4	4a	US, MG, MR	30	konstanter Focus	2	
87	57	-	II	Focus	4	4a	MR	24	konstanter Focus	2	

88	51	-	I	Focus	4	4a	MR	22	fibrozystische Veränderungen	2
89	51	-	I	Focus	4	4a	MR	24	konstanter Focus	2
90	65	-	II	Focus	4	4a	MR	27	konstanter Focus	2
91	63	-	I	Focus	4	4a	US, MG, MR	29	konstanter Focus	2
92	54	+	II	Focus	4	4a	MR	5*	unspezifisch	1

Tab. 14: Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik aus Rückmeldung durch Probandinnen (keine Rückmeldung durch Ärzte erhalten)

Nr. = fortlaufende Probandinnennummer; ACR = Brustdichte nach dem American College of Radiology; BI-RADS = Breast Imaging and Reporting System des American College of Radiology; ML = Mass lesion, Herdbefund; NML = Non Mass Lesion, US = Ultraschall, MG = Mammografie, MR = MR Mammografie, B = Biopsie, OP = Operation, FA = Fibroadenom, LK = Lymphknoten, NST = invasives Mammakarzinom Non-Specific-Type, DCIS = Ductales Carcinoma in Situ

<b>Nr.</b>	<b>Alter (J)</b>	<b>Familien-anamnese (+ / -)</b>	<b>ACR (I-IV)</b>	<b>Größe (mm)</b>	<b>Läsion</b>	<b>BI-RADS (I-V) initial</b>	<b>Methode</b>	<b>Zeit (Monate)</b>	<b>Diagnose</b>
93	42	-	IV	6	ML	4b	keine	30	kein Brustkrebs
94	40	+	II	8 / 10	2 ML	4a/4a	US, MG	27	kein Brustkrebs
95	48	-	IV	21 / 12	2 ML	4a/4a	US, MG	29	kein Brustkrebs
96	49	-	III	12 / 9	2 ML	4a/4a	keine	24	kein Brustkrebs
97	36	+	III	8	ML	4a	MG	30	kein Brustkrebs
98	64	-	II	10	ML	4a	MG	27	kein Brustkrebs
99	47	-	II	9	ML	4a	kein Arztkontakt	29	kein Brustkrebs
100	37	-	II	12	ML	4a	MG	28	kein Brustkrebs
101	41	+	III	26	ML	4a	MG	25	kein Brustkrebs
102	62	-	II	8	ML	4a	MG	27	kein Brustkrebs
103	44	-	II	15	ML	4a	US, MG	29	kein Brustkrebs
104	47	+	III	17	ML	4a	US	26	kein Brustkrebs
105	66	-	I	8	ML	4a	MG	26	kein Brustkrebs
106	39	-	II	11 x 4 / 27 x 6	2 NML	4b / 4b	n.a.	n.a.	kein Brustkrebs
107	44	-	III	24 x 5 / 30 x 12	2 NML	4a/4a	US, MG	26	kein Brustkrebs
108	45	+	III	22 x 5 / 13 x 8	2 NML	4a/4a	MG	24	kein Brustkrebs



<b>109</b>	32	+	IV	24 x 12	NML	4a	n.a.	n.a.	kein Brustkrebs
<b>110</b>	51	-	III	8 x 5	NML	4a	US, MG, MR	31	kein Brustkrebs
<b>111</b>	45	-	III	20 x 9	NML	4a	MG	31	kein Brustkrebs
<b>112</b>	42	-	II	8 x 4	NML	4a	US, MG	41	kein Brustkrebs
<b>113</b>	52	-	II	4	Focus	4a	MG	26	kein Brustkrebs

## 5 Diskussion

In der vorliegenden populationsbasierten Beobachtungsstudie haben von 6755 Teilnehmern aus den Kohorten SHIP-2 und SHIP-Trend 3379 an einer Ganzkörper- MRT- Untersuchung teilgenommen, davon 1717 Frauen. Die vorliegende Arbeit untersuchte eine Subpopulation von 774 Frauen, die sich zusätzlich zur Ganzkörper- MRT- Untersuchung einer kontrastmittelgestützten MR- Mammografie unterzogen. Die standardisierte Auswertung der Bilddaten anhand des modifizierten MR-BI-RADS Lexikons des American College of Radiology von 2003 [75] führte zu einer exzellenten Inter- Reader- Übereinstimmung für die abschließende BI-RADS- Klassifikation (gewichteter kappa 0,828 bzw. 0,857). 113/ 774 Frauen (Detektionsrate 14,6 %) hatten einen mitteilungsbedürftigen Befund der Kategorie BI-RADS IV (N=106, 13,7 %) oder BI-RADS V (N=7, 0,9 %). Von den insgesamt 128 suspekten Läsionen waren 84 (65,6 %) Herdbefunde, 29 NML (22,7 %) und 15 Foci (11,8 %). Die Mehrzahl der kontrastmittelanreichernden Läsionen (825/ 953, 86,6 %) wurde dagegen als gutartig (BI-RADS II) beschrieben.

Da eine Direktzuweisung von Probandinnen mit abklärungsbedürftigen Befunden an die Kliniken und Institute der Universitätsmedizin Greifswald zur weiteren Abklärung seitens der Ethikkommission untersagt wurde, erfolgte diese über die Haus- und Fachärzte. Die Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik wurden mittels Fragebogen bei den Haus- und Fachärzten und bei den Probandinnen selbst angefragt. Die gesamte Nachverfolgungsrate betrug 111/113 (98,2 %) Frauen bzw. 124/128 (96,9 %) Läsionen. Bei 21/111 (18,9 %) Frauen bzw. 23/124 (18,5 %) Läsionen erfolgte eine histologische Sicherung (Biopsierate 21/ 774, 2,7 %). Ein Malignom wurde bei 7/774 Frauen (Karzinomrate 0,9 %) histologisch gesichert: sechs invasive Mammakarzinome (zweimal Stadium T1b, dreimal Stadium T1c, einmal Stadium T2) und ein duktales Carcinoma in situ (DCIS). Bei einer Probandin (0,13 %) wurde eine NML fälschlicherweise als benigne eingestuft (falsch negativ).

### 5.1 Teilnehmerrate

45,1% der Frauen, die an der GK- MRT Substudie teilgenommen haben, unterzogen sich auch einer MRM. Dabei unterschied sich die MRT-Population nicht von der Basispopulation der SHIP-Studie [133].

Obwohl es sich bei der SHIP-Studie explizit nicht um eine Vorsorgeuntersuchung handelt, sondern um eine epidemiologische Bevölkerungsstudie, nehmen dennoch viele Probanden an der Studie teil, um Informationen über ihre Gesundheit zu erfahren [151]. Sie verstehen diese Studie häufig als Gesundheits- Check- up. Ein Vergleich der Teilnahmerate an der MRM mit der Teilnahme am MSP ist daher prinzipiell möglich. Die Teilnahmerate in der weiblichen MRT- Subpopulation ist etwas niedriger als im MSP. Hier beträgt sie laut letztem Evaluationsbericht aus dem Jahr 2020 49 % [152].

Gründe für die etwas geringere Teilnahmerate an der MRM gegenüber der Teilnahme am MSP könnten Kontraindikationen oder eine ablehnende Haltung gegenüber der MRT- Untersuchung, Platzangst, Kontraindikationen oder eine ablehnende Haltung gegenüber der intravenösen Gabe von Kontrastmittel oder die lange Untersuchungszeit sein, da sich die MRM an die 60-minütige Ganzkörper- MRT- Untersuchung anschloss.

Der Altersdurchschnitt in der MRM-Subpopulation war mit 53 Jahren aufgrund eines hohen Anteils prämenopausaler Frauen (41 %) geringer als im MSP [152]. Da der prozentuale Anteil von Frauen mit familiärer Belastung durch Mammakarzinome oder Ovarialkarzinome mit insgesamt 14 % nicht höher als in der Normalbevölkerung (10- 30 %) [153] war, ist davon auszugehen, dass es sich bei der MRM- Subpopulation nicht um eine Gruppe mit erhöhtem Risiko und erwartungsgemäß höherer Befundquote handelt.

## **5.2 Methodische Aspekte**

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Methoden zur qualitativen Analyse der Brustdichte und zur Beschreibung von Brustläsionen sind etabliert. Diese sind im MR-BI-RADS® Atlas des American College of Radiology schriftlich verankert [75]. Als Maß für die Reproduzierbarkeit und Untersucherunabhängigkeit der Ergebnisse und somit als Qualitätsmarker für die Bildanalyse wurde das Maß an Übereinstimmungen zwischen den Readern mittels gewichtetem kappa nach Fleiss ermittelt. Dieser ergab für den Parameter BI-RADS Klassifikation eine exzellente Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern. Das bedeutet, dass die Verwendung des ACR MR-BI-RADS Lexikons zur standardisierten Beurteilung der MRM sehr gut geeignet ist.

Kim et al. [154] kommen in ihrer Studie an 82 Patientinnen zu ähnlichen Ergebnissen. Zwei erfahrene Radiologen beurteilten Herdbefunde nach ihrer Form, Begrenzung und Kontrastmittelanreicherung und vergaben ebenfalls eine abschließende BI-RADS-Kategorie. Für diese betrug der Kappa  $0,45 \pm 0,03$ .

### **5.3 Recall-Rate / Wiedereinbestellungsrate**

Bei 113/774 Frauen wurde ein auffälliger Befund der Kategorie BI-RADS IV oder V gefunden. Die Rate, die in der Literatur häufig als Recall-Rate oder im MSP als Wiedereinbestellrate angegeben wird, betrug 14,6 %. Die standardisierte Auswertung der MRM und das Management von Brustläsionen in dieser Studie wurde aus dem ACR BI-RADS MRI-Lexikon [75] und dem von Fischer et al. [73] entwickelten Göttinger-Score-System übernommen. Brustläsionen der Kategorie BI-RADS IV haben eine Malignitätswahrscheinlichkeit von bis zu 95 % und Läsionen der Kategorie BI-RADS V haben eine Malignitätswahrscheinlichkeit von  $> 95$  % [75]. Diese Läsionen wurden sofort zur weiteren Abklärung mit Mammasonografie, Mammographie und ggf. Biopsie überführt.

Angaben zur Häufigkeit von Läsionen in der MRM variieren in der Literatur stark und sind abhängig vom Populationsalter, vom Brustkrebsrisiko der untersuchten Population und von der Erfahrung des Untersuchers. Unsere Daten sind nur bedingt mit anderen MRM-Screening-Studien vergleichbar, die mehrheitlich Frauen mit einem erhöhten familiären Brustkrebsrisiko eingeschlossen haben. Kuhl et al. [52] hatten eine ähnliche Rate an BI-RADS IV und V Befunden von 15 %, wobei der Anteil an Frauen mit vorangegangener Brustkrebserkrankung in deren Studienpopulation mit 28 % mehr als zehnmal höher als in unserer Population (2,5 %) war. Sung et al. [125] fanden bei Frauen im Alter von 25 bis 75 Jahren, bei denen eine MRM aufgrund eines erhöhten Brustkrebsrisikos durchgeführt wurde, Läsionen in etwa 25 % der Fälle. In einer weiteren Studie, in der Frauen im Alter von 40 bis 75 Jahren aufgrund eines erhöhten Brustkrebsrisikos oder aufgrund eines bereits diagnostizierten Mammakarzinoms untersucht wurden, fand man Läsionen in etwa 33 % der Fälle [155]. Beide Studien untersuchten jedoch Risikopopulationen, was die höhere Detektionsrate erklärt.

Unsere Recall-Rate übersteigt deutlich die Vorgaben für die Wiedereinbestellung von 5 %, die in den europäischen Leitlinien für die Brustkrebsvorsorge mit konventioneller Mammographie festgelegt ist [106]. Verglichen mit dem deutschen MSP, wo die

Wiedereinbestellungsrate laut letztem Evaluationsbericht 10,7 % betrug, ist sie dagegen etwas höher. Dies dürfte in der höheren Sensitivität der kontrastmittelgestützten MRM gegenüber der Mammografie begründet sein [156–158].

Die MRM ist bekannt für eine hohe Sensitivität für die Detektion von invasiven und nicht-invasiven Karzinomen von durchschnittlich 90 %, die in der Literatur zwischen 85 % bis 95 %, je nach Studienpopulation, Tumorgröße, Tumorart und Läsionstyp angegeben wird [52,159]. Dagegen zeigt die Mammografie laut einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2021, die insgesamt 9 Studien mit 2249 Patientinnen mit Brustkrebs einschloss, eine durchschnittliche Sensitivität von nur 73 % für die Mammografie allein [160]. Durch den Einsatz der Tomosynthese kann die Sensitivität auf 91,1 % verbessert werden [161]. Kuhl et al. [52] zeigten, dass die MRM insbesondere die Sensitivität für nicht-invasive Karzinome, dem Ductalen Carcinoma, erhöhen kann. Vorteile der MRM gegenüber der Mammografie sind die überlagerungsfreie, schichtweise Untersuchung der Brust mit dünner Schichtdicke von 1 mm und insbesondere die intravenöse Gabe von Kontrastmittel. Hierdurch kann bereits die frühe arterielle Neovaskularisation einer Läsion sichtbar gemacht werden, die auf MRT-Bildern als Enhancement erscheint und die bereits sichtbar ist, bevor morphologische Veränderungen im Gewebe stattfinden [72].

## 5.4 Biopsierate

Bei 21/774 (2,7 %) Frauen bzw. 23/124 (18,5 %) Läsionen erfolgte eine histologische Sicherung.

Analog zur Recall-Rate variieren Angaben zu Biopsieraten erheblich zwischen den verschiedenen Studien von 8,8 % [162] bis 13 % [163]. Einige Studien geben die Rate an Biopsien bezogen auf die Gesamtpopulation an. Andere Studien beziehen sich nur auf die Anzahl von Frauen mit abklärungsbedürftigem Befund oder die Anzahl der abklärungsbedürftigen Läsionen.

Weinstein et al. [162] geben bezogen auf die Gesamtpopulation eine Biopsierate von 8,8 % nach MRM bei Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko aber hoher Drüsendichte an. Hierbei wäre zu berücksichtigen, dass es sich bei Frauen mit hoher Drüsendichte auch um eine Risikopopulation handelt mit erwartungsgemäß mehr auffälligen Befunden, da eine hohe Drüsendichte mit einem gesteigerten Brustkrebsrisiko assoziiert ist [164].

Sung et al. [165] geben eine Biopsierate von 9 % an bei Frauen, die eine MRM aufgrund eines Carcinoma lobulare in situ (CLIS) erhalten haben. Auch das Vorhandensein atypischer Brustläsionen wie die atypische Hyperplasie oder das CLIS sind mit einem gesteigerten Risiko für Brustkrebs assoziiert [166], weshalb es sich auch in dieser Studie um eine Risikopopulation handelte.

Onega et al. [167] berichten über eine Biopsierate von 11 % in einer Studie von 5411 Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs, die sich einer präoperativen MRM unterzogen. Dabei wurden bei Frauen mit präoperativer MRM viermal mehr Biopsien (22,6 %) durchgeführt als bei Frauen ohne präoperative MRM (5,1 %). Hierbei wäre jedoch zu berücksichtigen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Läsionen in der kontralateralen Brust bei Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom erhöht ist mit einer Inzidenz für eine kontralaterales Zweitmalignom von 3,1 % [168] bis 4,1 % [169]. Sie beschrieben ebenfalls eine höhere Biopsierate bei Frauen mit hoher Drüsendichte (27,4 %) als bei Frauen mit geringer Drüsendichte (16,2 %). In unserer Studienpopulation war dagegen der Anteil von Frauen mit geringer Drüsendichte (ACR A und B insgesamt 70,3 %) wesentlich höher als der Anteil mit hoher Drüsendichte (ACR C und D insgesamt 29,7 %).

Die einzige derzeit vorliegende Studie, welche die MRM zum Brustkrebsscreening bei Frauen mit durchschnittlichem Risiko durchführte, gibt die Anzahl durchgeführter Biopsien in der Studienpopulation nicht an [170].

Im Vergleich zum deutschen MSP, wo die Indikation zur Biopsie zuletzt bei 1,2 % der untersuchten Frauen gestellt wurde, ist die Biopsierate in unserer Studie doppelt so hoch, was in erster Linie wieder mit der hohen Sensitivität der MRM gegenüber der konventionellen Mammografie begründet werden kann.

## **5.5 Karzinomrate**

Die Rate an Karzinomen in unserer Studie betrug 7/774 (0,9 %) bzw. 9/1000. Damit ist die Karzinomrate erwartungsgemäß höher als im deutschen MSP, wo sie laut letztem Evaluationsbericht von 2020 bei 0,79 % bei den Erstuntersuchungen und 0,57 % bei den Folgeuntersuchungen lag. Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme einer höheren Sensitivität der kontrastmittelgestützten MRM auch bei Frauen in einer Normalpopulation mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko. Der Vergleich unserer Population mit dem deutschen MSP ist jedoch nur eingeschränkt möglich. Unsere Population hat eine größere Altersspanne von 20 bis 83 Jahren. Die Mehrzahl unserer

Probandinnen (N=409, 52,8 %) war altersbedingt nicht teilnahmeberechtigt am MSP. Dagegen waren 365 (47,2 %) unserer Probandinnen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren und somit anspruchsberechtigt für die Teilnahme am MSP. Wie viele Frauen tatsächlich am Screening teilgenommen haben und wie weit die letzte Screening-Mammografie zurücklag, wurde im Rahmen dieser Studie nicht erhoben. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Teilnahme am MSP bereits eine Vorselektion in der Altersgruppe der 50 bis 69-Jährigen erfolgte. Bei Probandinnen mit negativer Screening-Mammografie ist ein Malignom weniger häufig als bei Probandinnen ohne regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen, was durch die niedrigere Karzinomrate bei den Folgeuntersuchungen im Vergleich zu den Erstteilnehmern im MSP belegt wird [152]. So betrug in unserer Studie die Rate an Karzinomen in der Gruppe der Screening-Berechtigten nur 1/365 (0,27 %), wohingegen die Rate an Karzinomen bei den nicht anspruchsberechtigten Frauen bei 6/409 (1,47 %) lag. Von diesen waren zwei Frauen älter als 69 Jahre und vier Frauen jünger als 50 Jahre.

Diese Ergebnisse unterstützen aktuelle Forderungen nach einer Ausweitung des deutschen MSP für jüngere und ältere Frauen. Im März 2021 hat die Europäische Kommission die europäische Brustkrebsleitlinie aktualisiert [171]. Die EU-Leitlinie empfiehlt jetzt, auch Frauen zwischen 45 und 49 Jahren sowie zwischen 70 und 74 Jahren in ein Brustkrebs-Früherkennungsprogramm einzubeziehen [171]. Vor diesem Hintergrund hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Überprüfung der Altersgrenzen auch im deutschen MSP beauftragt [172].

Verschiedene Studien konnten eine Reduktion der Brustkrebsmortalität auch für Frauen zwischen 40 und 49 Jahren nachweisen [173–176]. Hellquist et al. [177] zeigten in einer schwedischen Langzeitstudie im Zeitraum von 1986 bis 2005, dass durch die Teilnahme MSP die Brustkrebsmortalität auch in der Gruppe der 40-49-Jährigen signifikant reduziert wurde, ohne dass es zu einer signifikanten Überdiagnose kam [178]. Dagegen berichten Nelson et al. [179], dass die Gefahr der Überdiagnose, also die Häufigkeit falsch positiver Befunde, unter anderem bei jüngeren Frauen zwischen 40 und 49 Jahren höher sei als bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr. Auch konnte der Anteil fortgeschrittener Karzinome durch das MSP zwar bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr, nicht jedoch bei jüngeren Frauen reduziert werden [180].

Eine Ausweitung der Altersgrenzen für das MSP ist bereits in den USA, den Niederlanden und in Österreich erfolgt [3,174,181]. In den USA erfolgt das Brustkrebsscreening bis einschließlich 74 Jahre, ebenso in den Niederlanden [3,174,181]. In Österreich erfolgt die Screening-Mammographie bei Frauen zwischen 45 und 69 Jahren. Frauen von 40-44 Jahren und ab 70 Jahren können sich aber zusätzlich zum Screening anmelden [182–184].

Die Karzinomrate in unserer Studie ist erwartungsgemäß etwas niedriger als in Studien, welche Hochrisikopatientinnen mit MRM untersucht haben [85,112,114]. Leach et al. [85] fanden 19 Karzinome in 1881 MRM- Untersuchungen bei Frauen mit starker familiärer Belastung oder hoher Wahrscheinlichkeit für eine BRCA1/2- oder TP53 Mutation, was einer Karzinomrate von 1,01 % entspricht. Weinstein et al. [114] fanden 12 Karzinome bei 571 Frauen einer Hochrisikopopulation allein durch MRM- Untersuchungen, was einer Karzinomrate von 2,1 % entspricht. In einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie unter 687 Frauen mit einem Lebenszeitrisiko von > 20 % betrug die Karzinomrate für die MRM allein 1,49 % [112]. Zu Beginn unserer Untersuchungen gab es nach unserem Wissen keine Studie, die die Effektivität der MRM zum Screening von Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko untersucht haben. Im Jahr 2017 veröffentlichten Kuhl et al [185] die erste Studie, in der 2120 asymptomatische Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren mit einem Lebenszeitrisiko von 6-12 % und mit negativer Screening-Mammografie mittels MRM untersucht wurden. Während der ersten 2120 MRM- Untersuchungen wurden 48 Karzinome gefunden (22,6 pro 1000, Prävalenzrate 2,26 %) und während der folgenden 1741 MRM- Untersuchungen wurden weitere 13 Karzinome (6,9 pro 1000, Inzidenzrate 0,69 %) gefunden. Die beschriebene Prävalenzrate ist somit deutlich höher als in unserer Studie (0,9 %) aber auch höher als in Studien mit Hochrisikoklientel (1,01 bis 2,1 %). Ein Problem, das zu einer niedrigeren Karzinomrate in unserer Population geführt haben könnte, ist die Auslagerung der Abklärungsdiagnostik an die Haus- und Fachärzte. Dies hat einerseits dazu geführt, dass Läsionen nicht entsprechend unseren Empfehlungen überprüft wurden. So wurde bei neun Frauen von unserer Empfehlung zur weiteren Abklärungsdiagnostik abgewichen: bei sechs Frauen wurden Herdbefunden nur mit Mammografie allein, bei einer weiteren Frau wurde ein Herdbefund nur mit Sonografie allein und bei zwei



Frauen wurden NML nur mit Mammographie allein nachuntersucht. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass unter diesen Befunden Karzinome waren.

Andererseits ist es denkbar, dass das Einholen von Befunden aus der Abklärungsdiagnostik über verschickte Fragebögen an Ärzte und Probandinnen zu einem möglichen Informationsverlust geführt hat. Bei 81,4 % der Frauen konnten Informationen zur Befundabklärung über die Haus- und Fachärzte und bei weiteren 19 (16,8 %) Frauen durch die Probandinnen selbst eingeholt werden. Somit betrug die effektive Nachverfolgungsrate 111/113 (98,2 %) Frauen bzw. 124/128 (96,9 %) Läsionen. Dabei variierte die Qualität der Informationen stark. Jedoch berichtete keine dieser Probandinnen später über ein neu diagnostiziertes Mammakarzinom.

## **5.6 Detektierte Karzinome und weitere Läsionstypen**

Wir fanden sechs invasive Karzinome vom Non-Specific-Type, davon zwei Tumoren Stadium T1b, drei Tumoren Stadium T1c und ein Tumor Stadium T2 sowie ein DCIS Stadium Tis. Angaben zur Immunhistochemie und zum Nodalstatus wurden im Follow-Up nicht erhoben.

Die Detektion kleiner Tumoren in unserer Untersuchung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die eine hohe Sensitivität der MRM für kleine und prognostisch relevante Tumoren beschreiben [113,114,125].

Verschiedene Studien belegen auch eine hohe Sensitivität für die Erkennung von DCIS [52,186]. Dagegen wurde unter den NML in unserer Studie nur ein DCIS histologisch gesichert.

Zwar können anhand der alten und neuen Version des MR-BIRADS Lexikons NML nach Morphologie und Verteilung beschrieben werden, jedoch fehlen Angaben zur Einstufung in BI-RADS-Kategorien und konkrete Handlungsanweisungen zur Abklärung.

NML mit kopfsteinpflasterartigem (clumped) Anreicherungsmuster treten häufig bei Malignom z.B: DCIS oder ILC auf [139]. NML mit linearem Verteilungsmuster sind als suspekt zu werten mit einem positiven prädiktiven Wert (PPW) für das Vorliegen eines Malignoms zwischen 26-59 % und finden sich besonders häufig beim DCIS [140–143].

NML mit segmentalem Verteilungsmuster haben von allen NML den höchsten PPW für das Vorliegen von Karzinomen zwischen 67-100 % [139,142,144–146] und sind die häufigste Manifestation des DCIS [139,146].

Möglicherweise haben fehlende Handlungsempfehlungen im Umgang mit mitgeteilten NML bei den Haus- und Fachärzten zur Veranlassung unzureichender diagnostischer Maßnahmen geführt. Die Nachverfolgung ergab, dass bei zwei Frauen NML nur mit Mammografie allein abgeklärt wurden. Den Mangel an Empfehlungen zur Abklärung von NML haben die Kursleiter in der Mammadiagnostik in Deutschland im Jahr 2011 berücksichtigt, in dem sie zumindest für einige NML eine Einstufung nach BI-RADS empfehlen [187]. Dennoch reichen diese Empfehlungen derzeit nicht aus, um einen sicheren Umgang mit NML für Radiologen und Gynäkologen zu gewährleisten. Weitere Studien und eine Anpassung des ACR BI-RADS Lexikons sind diesbezüglich erforderlich.

Neu in der aktuellen 5. Edition des MR-BIRADS Atlas von 2013 im Vergleich zur 4. Edition von 2003 ist die Einführung des Hintergrundenhancement (Background parenchymal enhancement). Der hohe Anteil von NML, insbesondere homogene Anreicherungsmuster mit diffuser Verteilung, in unserer Studie ist möglicherweise durch Parenchymenthancement verursacht. Dieses wurde in der aktuellen Version des MR-BIRADS Lexikons als eigenständiger Befund aufgenommen und von den NML getrennt, da es sich im engeren Sinne nicht um isolierte Läsionen handelt.

Entsprechend der Empfehlungen des Konsensustreffens Mammadiagnostik 2010 erfolgte ab dem 01.07.2010 bei jedem auffälligen Focus eine Befundmitteilung mit Empfehlung zur MRT-Kontrolle im Intervall von 6 Monaten [150]. Alle dreizehn mitgeteilten und kontrollierten Foci waren im Verlauf unverändert oder nicht mehr nachweisbar. Price et al fanden ebenfalls zahlreiche Foci, die zur Abklärung führten und diskutierten den Umgang mit Herden, die kleiner als 5 mm sind [163]. Liberman et al. [188] fanden einen Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße und der Malignomwahrscheinlichkeit. Da Läsionen kleiner 5 mm nur eine geringe Malignomwahrscheinlichkeit (3 %) haben, ist eine Biopsie nur selten notwendig. Dagegen beträgt die Malignomwahrscheinlichkeit bei Läsionen zwischen 5-9 mm (17 %), zwischen 10-14 mm (25 %), zwischen 15-19 mm (28 %) und bei Läsionen > 20 mm 31 %. Zusätzlich zur Morphologie und Kontrastmittelanreicherung sollte die Läsionsgröße bei der Entscheidungsfindung für eine MR- gestützte Biopsie einfließen.

## **5.7 Bedeutung der Ergebnisse für den klinischen Alltag**

Die Ergebnisse dieser prospektiven Beobachtungsstudie zeigen, dass eine standardisierte Auswertung von MR-Mammografien mittels modifiziertem MR-BI-RADS Lexikon untersucherunabhängig auch in einer Normalbevölkerung gut durchführbar ist.

Wir beschreiben erstmals die Prävalenz verschiedener Brustläsionen in der MRM innerhalb einer Normalbevölkerung und zeigen, mit welcher Häufigkeit benigne und maligne Läsionen beim Screening von Patientinnen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko mittels MRM antizipiert werden müssen.

Die aus der Verwendung der MRM resultierende Karzinomrate in unserer Studie ist höher als im deutschen MSP. Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme einer höheren Sensitivität der kontrastmittelgestützten MRM nicht nur bei Frauen mit erhöhtem oder stark erhöhtem Brustkrebsrisiko, sondern auch bei Frauen in einer Normalpopulation mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko. Weitere Studien sind erforderlich, um den Nutzen der MRM zum Screening von Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko zu evaluieren und zu prüfen, ob es denkbar ist, die MR-Bildgebung nicht als Ergänzung, sondern als Ersatz für die Screening-Mammographie einzusetzen, so wie es von einigen Autoren bereits für das Hochrisikoscreening diskutiert wird.

Analog zu den Ergebnissen aus dem MRM-Screening von Risikopopulationen wurden auch in unserer Studie kleine invasive und nicht-invasive Tumoren gefunden mit möglicher prognostischer Relevanz. Auch diesbezüglich sind weitere Studien erforderlich, um die prognostische Relevanz mittels MRM detektierter Karzinome in der Normalbevölkerung zu evaluieren und um festzustellen, ob durch den Einsatz der MRM zum Screening von Frauen mit durchschnittlichem Risiko eine Mortalitätsreduktion erreicht werden kann.

Sechs der neu diagnostizierten Karzinome wurden bei Frauen im Alter von 40 bis 49 bzw. 70 Jahren gefunden, welche nach den aktuellen gesetzlichen Regelungen des deutschen MSP nicht anspruchsberechtigt zur Teilnahme an einer Früherkennungs-Mammografie sind. Diese Beobachtung unterstützt die Forderungen nach einer Ausweitung der Altersgrenzen im deutschen MSP für Frauen ab 45 Jahre und Frauen bis 74 Jahre, so wie es von den Europäischen Richtlinien [171] für das Mammografie-Screening bereits empfohlen wird.

## 5.8 Stärken und Limitationen

Je besser ein Studienkollektiv die Normalbevölkerung abbildet, desto höher ist die Bedeutung der Ergebnisse einer Studie für die Normalbevölkerung. Dementsprechend kann das überaus große Studienkollektiv (N= 774) als deutliche Stärke der Studie angesehen werden. Auch die exzellente Inter- Reader- Übereinstimmung bezogen auf die BI-RADS- Klassifikation ist Ausdruck für eine hohe Güte der Auswertungen und der Untersucherunabhängigkeit der im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse. Unsere Subpopulation umfasst zwar Frauen einer Normalbevölkerung, die freiwillig an einer MRM teilgenommen haben, nicht jedoch ausschließlich Frauen mit einem niedrigen Brustkrebsrisiko. Die beobachteten Parameter wie Recall- Rate, Biopsierate und Karzinomrate sind daher nicht übertragbar auf eine Population mit niedrigem Brustkrebsrisiko. Da der prozentuale Anteil von Frauen mit familiärer Belastung jedoch dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprach, sind sie repräsentativ für den Bevölkerungsdurchschnitt.

Eine weitere Limitation ist, dass im Rahmen dieser Studie nicht erhoben wurde, ob die Probandinnen regelmäßig am MSP teilnehmen und wann die letzte Screening-Mammografie erfolgte. Erklärend hierfür ist, dass das Studienkonzept nicht darauf abzielte, die Rate an Malignomen, die zusätzlich zur konventionellen Mammadiagnostik entdeckt werden kann, zu ermitteln. Ziel war es unter anderem, die Prävalenz von MRM- Läsionen und die Rate an Malignomen in einer Normalbevölkerung zu beschreiben.

Größte Limitation der gesamten SHIP- MRT- Studie war die Abklärung der Befunde außerhalb unserer Institution bei den Haus- und Fachärzten. Somit hatten wir keinen Einfluss auf die verwendeten Methoden und das nachträgliche Einholen der Befunde von den Haus- und Fachärzten war mühsam und teilweise lückenhaft. Diese Form der Befundabklärung hat in einzelnen Fällen dazu geführt, dass MRM- Läsionen nicht mit den geeigneten Methoden nachuntersucht wurden. In anderen Fällen konnten wir dagegen keine Ergebnisse zur Befundabklärung in Erfahrung bringen. Eine adäquate Nachuntersuchung hätte möglicherweise zu einer höheren Detektionsrate geführt. In unserer Studie war die Abklärung von Zufallsbefunden durch die Universitätsmedizin Greifswald selbst von der Ethikkommission nicht gestattet worden, begründet mit einer möglichen Debatte bezüglich der Selbstzuweisung von Patienten. Nach unserer Erfahrung sollten Zufallsbefunde jedoch durch die studienführende Institution selbst nachuntersucht werden, da sich zeigte, dass die Haus- und Fachärzte durch die

Abklärung von Zufallsbefunden unnötig belastet wurden und die hierfür verwendeten Verfahren erheblich variierten. Auch die Kosten für die Nachuntersuchung von Zufallsbefunden sollte im Studienbudget berücksichtigt werden.

## 6 Zusammenfassung

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen in Deutschland. Hohe Inzidenzraten und die Erkrankung junger Frauen führen zu wichtigen medizinischen und sozioökonomischen Auswirkungen dieser Krankheit. Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien zeigen, dass eine frühzeitige Diagnose zu einer reduzierten Sterblichkeit durch Brustkrebs führt. Daher wurde auch in Deutschland ein Mammografie- Screening- Programm (MSP) eingeführt, das Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren zur Teilnahme an einer Mammografie alle zwei Jahre berechtigt. Zahlreiche Studien belegen eine reduzierte Sensitivität der Mammografie bei Frauen mit dichtem Brustgewebe, wodurch Intervallkarzinome mit einer Häufigkeit von 30- 50 % im MSP auftreten. Die begrenzte Sensitivität der Mammographie und die damit verbundene relativ hohe Intervallkarzinomrate haben das Interesse an alternativen Screening- Methoden wie die Tomosynthese und Sonografie geweckt. Die MR- Mammografie (MRM) wurde bisher zum Screening von Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko eingesetzt. In diesem Setting weist sie im Vergleich zur Mammographie und Sonografie eine durchweg überlegene Sensitivität auf. Inzwischen gibt es erste Hinweise darauf, dass sich ein MRM- Screening bei Frauen mit familiärem Brustkrebs auch in einem Überlebensvorteil niederschlägt. Zu Beginn dieser Untersuchungen existierte keine Studie, die den Nutzen der MRM zum Screening bei Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko untersucht hat.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Einsatz der MRM für die Detektion des Mammakarzinoms innerhalb einer Normalbevölkerung zu evaluieren. Die Study of Health in Pomerania (SHIP)-Studie ist eine populationsbasierte Bevölkerungsstudie und repräsentativ für eine deutsche Normalbevölkerung. Im Rahmen der SHIP-Studie durchgeführte, kontrastmittelgestützte, dynamische MRM wurden unter Verwendung des MR-BI-RADS Atlas des American College of Radiology standardisiert ausgewertet. Ziel war es, zu klären mit welcher Prävalenz unterschiedliche Brustläsionen in der MRM in der Normalbevölkerung auftreten, wie hoch die Raten an abklärungsbedürftigen Befunden (Recall- Rate), die Biopsierate und die Karzinomrate sind und wie sich diese Parameter im Vergleich zu aktuellen Daten aus dem MRM- Hochrisikoscreening und dem deutschen MSP verhalten.

In der vorliegenden populationsbasierten Beobachtungsstudie haben sich im Zeitraum von Juni 2008 bis Oktober 2012 774 Frauen einer kontrastmittelgestützten MRM unterzogen. Das mittlere Alter betrug  $51 \pm 12,9$  Jahre (Umfang 20 - 83 Jahre). 320 (41,3 %) Frauen waren prämenopausal und 454 (58,7 %) postmenopausal.

Die standardisierte Auswertung der Bilddaten anhand des modifizierten MR-BI-RADS Lexikons führte zu einer exzellenten Inter-Reader-Übereinstimmung für die abschließende BI-RADS-Klassifikation (gewichteter kappa 0,828 bzw. 0,857).

113/ 774 Frauen (Detektionsrate 14,6 %) hatten einen mitteilungsbedürftigen Befund der Kategorie BI-RADS IV (N=106, 13,7 %) oder BI-RADS V (N=7, 0,9 %). Von den insgesamt 128 suspekten Läsionen waren 84 (65,6 %) Herdbefunde, 29 NML (22,7 %) und 15 Foci (11,8 %). Die Mehrzahl der kontrastmittelanreichernden Läsionen (825/ 953, 86,6 %) wurde dagegen als gutartig (BI-RADS II) beschrieben. Da eine Direktzuweisung von Probandinnen mit abklärungsbedürftigen Befunden an die Kliniken und Institute der Universitätsmedizin Greifswald zur weiteren Abklärung seitens der Ethikkommission untersagt wurde, erfolgte diese über die Haus- und Fachärzte. Die Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik wurden mittels Fragebogen bei den Haus- und Fachärzten und bei den Probandinnen selbst angefragt. Die gesamte Nachverfolgungsrate betrug 111/113 (98,2 %) Frauen bzw. 124/128 (96,9 %) Läsionen. Bei 21/111 (18,9 %) Frauen bzw. 23/124 (18,5 %) Läsionen erfolgte eine histologische Sicherung (Biopsierate 21/ 774, 2,7 %). Ein Malignom wurde bei 7/774 Frauen (Karzinomrate 0,9 %) histologisch gesichert: sechs invasive Mammakarzinome (zweimal Stadium T1b, dreimal Stadium T1c, einmal Stadium T2) und ein duktales Carcinoma in situ (DCIS). Bei einer Probandin (0,13 %) wurde eine NML fälschlicherweise als benigne eingestuft (falsch negativ).

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser prospektiven Beobachtungsstudie, dass eine standardisierte Auswertung von MR-Mammografien mittels MR-BI-RADS Lexikon untersucherunabhängig auch in einer Normalbevölkerung gut durchführbar ist. Dabei muss eine hohe Prävalenz verschiedener Brustläsionen, vor allem benigner Läsionen, antizipiert werden. Erwartungsgemäß zeigen unsere Ergebnisse eine höhere Abklärungsrate, Biopsierate und Karzinomrate im Vergleich zum deutschen MSP, was die Annahme einer höheren Sensitivität der kontrastmittelgestützten MRM nicht nur bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko, sondern auch bei Frauen in einer Normalpopulation mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko bestätigt. Analog zu den

Ergebnissen aus dem MRM- Risikoscreening wurden in unserer Studie kleine invasive Tumoren und Vorstufen detektiert. Weitere Studien sind erforderlich, um den Nutzen der MRM zum Screening von Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko zu evaluieren. Die Mehrzahl der neu diagnostizierten Karzinome in dieser Studie wurden bei Frauen im Alter von 40 bis 49 bzw. 70 Jahren gefunden, welche nach den aktuellen gesetzlichen Regelungen des deutschen MSP nicht anspruchsberechtigt zur Teilnahme an einer Früherkennungs- Mammografie sind. Diese Beobachtung unterstützt die Forderungen nach einer Ausweitung der Altersgrenzen im deutschen MSP für Frauen ab 45 Jahre und Frauen bis 74 Jahre, so wie es von den Europäischen Richtlinien für das Mammografie- Screening bereits empfohlen wird.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Krebs - Krebs gesamt [Internet]. [zitiert 8. November 2022]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html;jsessionid=36143B016FD2CDC34D73B9CEBFB1ACBD.internet091](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html;jsessionid=36143B016FD2CDC34D73B9CEBFB1ACBD.internet091)
2. Müller D. über die Früherkennung von Krebserkrankungen. :44.
3. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD, u. a. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin.* 1. Januar 2002;52(1):8–22.
4. DE WAARD F, BAANDERS-VANHALEWIJN EA, HUIZINGA J. THE BIMODAL AGE DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH MAMMARY CARCINOMA; EVIDENCE FOR THE EXISTENCE OF 2 TYPES OF HUMAN BREAST CANCER. *Cancer.* 1. Februar 1964;17(2):141–51.
5. Tannenbaum A, Silverstone H. The genesis and growth of tumors. VI. Effects of varying the level of minerals in the diet. *Cancer Res.* Juni 1953;13(6):460–3.
6. Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B, u. a. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 15. Dezember 1999;150(12):1316–24.
7. Kaaks R, Van Noord PA, Den Tonkelaar I, Peeters PH, Riboli E, Grobbee DE. Breast-cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch „DOM“ cohort. *Int J Cancer.* 29. Mai 1998;76(5):647–51.
8. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, u. a. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 15. September 2000;152(6):514–27.
9. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, u. a. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst.* 1. November 1995;87(21):1622–9.

10. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 1. September 2015;14(3):196–202.
11. Kvåle G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer.* 15. Oktober 1988;62(8):1625–31.
12. Paffenbarger RS, Kampert JB, Chang HG. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol.* 1. August 1980;112(2):258–68.
13. Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie.* 5. Aufl. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2012. 1064 S.
14. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991;48(2):232–42.
15. Schubert EL, Lee MK, Mefford HC, Argonza RH, Morrow JE, Hull J, u. a. BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1997;60(5):1031–40.
16. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet.* 1995;56(1):265–71.
17. Wolfe JN, Saftlas AF, Salane M. *Mammographic Parenchymal Patterns and Quantitative Evaluation of Mammographic Densities: A Case-Control Study.* 1987;
18. Boyd N, Byng J, Jong R, Fishell E, Little L, Miller A, u. a. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Institute*87;1995. (9):5–670.
19. Byrne C, Schairer C, Brinton L a., Wolfe J, Parekh N, Salane M, u. a. Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12(2):103–10.
20. Byrne C, Schairer C, Wolfe JN, Parekh N, Salane M, Brinton L a, u. a. Mammographic

- features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. J Natl Cancer Inst. 1995;87(21):1622–9.*
21. *Kreienberg R, Kopp I, Albert US, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, u. a. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Ger Cancer Soc. 2012;7:32–45.*
  22. *Johns PC, Yaffe MJ. X-ray characterisation of normal and neoplastic breast tissues. Phys Med Biol. 1987;32(6):675–95.*
  23. *Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, u. a. Mammographic Density and Breast Cancer in Three Ethnic Groups. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2003;12(4):332–8.*
  24. *Boyd N, Guo H, Martin L. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med. 2007;18:227–36.*
  25. *Nagao Y, Kawaguchi Y, Sugiyama Y, Saji S, Kashiki Y. Relationship between mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women: a case-control study. Breast Cancer. 2003;10:228–33.*
  26. *Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, u. a. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology. 1. Dezember 2004;233(3):830–49.*
  27. *Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US--diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology. 1. April 1998;207(1):191–9.*
  28. *Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma. Imaging features and clinical detection. Invest Radiol. 1. März 1993;28(3):202–7.*
  29. *Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. Radiology. 1. Januar 1991;178(1):149–54.*
  30. *Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P, u. a. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. Radiology. 1. Dezember*

- 1992;185(3):705–8.
31. Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. *Radiology*. 1. April 1995;195(1):231–4.
  32. Blanchard D, Erlich J, Montgomery GH, Bovbjerg DH. Read all about it: the over-representation of breast cancer in popular magazines. *Prev Med*. 1. Oktober 2002;35(4):343–8.
  33. Clarke JN. A comparison of breast, testicular and prostate cancer in mass print media (1996-2001). *Soc Sci Med* 1982. 1. August 2004;59(3):541–51.
  34. Elkin EB, Hudis C, Begg CB, Schrag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer*. 15. September 2005;104(6):1149–57.
  35. Gottlieb N. The age of breast cancer awareness: what is the effect of media coverage? *Journal of the National Cancer Institute*. 17. Oktober 2001;1520–2.
  36. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS, Richards MA. Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. *Br J Cancer*. 6. Mai 2002;86(9):1373–8.
  37. Marino C, Gerlach KK. An analysis of breast cancer coverage in selected women's magazines, 1987-1995. *Am J Health Promot AJHP*. 1. Januar 1999;13(3):163–70.
  38. McMenamin M, Barry H, Lennon AM, Purcell H, Baum M, Keegan D, u. a. A survey of breast cancer awareness and knowledge in a Western population: lots of light but little illumination. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1. Februar 2005;41(3):393–7.
  39. S3-Leitlinie Mammakarzinom. 2021;467.
  40. Radiology AC of. ACR BI-RADS Atlas [Internet]. 2013. (Breast Imaging Reporting and Data System; Mammography, Ultrasound, Magnetic Resonance Imaging, Follow-up and Outcome Monitoring, Data Dictionary). Verfügbar unter: [http://books.google.de/books?id=8Y6sAQAACAAJ&dq=bi+rads&hl=&cd=12&source=gbs\\_api](http://books.google.de/books?id=8Y6sAQAACAAJ&dq=bi+rads&hl=&cd=12&source=gbs_api)
  41. Reiser M, Kuhn FP, Debus J, Bartenstein P, Holtermann H, Herausgeber. *Radiologie*.

- 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. 776 S. (Duale Reihe).
42. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, u. a. *Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. Radiology.* 2004.
  43. Chamberlain J, Coleman D, Ellman R, Moss S. *Verification of the cause of death in the trial of early detection of breast cancer. Br J Cancer.* Dezember 1991;64(6):1151–6.
  44. Frisell J, Eklund G, Hellström L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. *Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. Breast Cancer Res Treat.* 1. März 1991;18(1):49–56.
  45. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. *Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ.* 11. Februar 2014;348:g366.
  46. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, u. a. *Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. Lancet Lond Engl.* 3. Februar 1990;335(8684):241–6.
  47. Shapiro S. *Determining the efficacy of breast cancer screening. Cancer.* 15. Mai 1989;63(10):1873–80.
  48. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. *The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. J Epidemiol Community Health.* 1. Juni 1989;43(2):107–14.
  49. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder C a., H. Taplin S, u. a. *Breast density as a predictor of breast cancer risk. J Natl Cancer Inst.* 2000;92.
  50. 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;
  51. Berg WA. *Supplemental screening sonography in dense breasts. Radiol Clin North Am.* 1. September 2004;42(5):845-51–vi.
  52. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, u. a. *MRI*

for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet Lond Engl.* 11. August 2007;370(9586):485–92.

53. 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.* 1. November 1993;161(5):957–60.
54. Albayrak ZK, Onay HK, Karatağ GY, Karatağ O. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic evaluation. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 1. September 2011;17(3):232–8.
55. Evans WP, Warren Burhenne LJ, Laurie L, O'Shaughnessy KF, Castellino RA. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic characteristics and computer-aided detection. *Radiology.* 1. Oktober 2002;225(1):182–9.
56. Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, Nowels KW, Jeffrey SS, Agoston TA, u. a. MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1. Mai 2002;178(5):1227–32.
57. Hall FM. Sonography of the breast: controversies and opinions. *AJR Am J Roentgenol.* 1. Dezember 1997;169(6):1635–6.
58. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology.* 1. November 1990;177(2):305–11.
59. Staren ED, O'Neill TP. Breast ultrasound. *Surg Clin North Am.* 1. April 1998;78(2):219–35.
60. Nothacker MJ, Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (Berlin). systematische Suche nach Informationen zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand und Bewertung der Evidenz zur Aktualisierung und Überarbeitung Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. 2007 [zitiert 19. November 2022]; Verfügbar unter: <https://repository.publisso.de/resource/frl:4273361>
61. Acr. 2013 ACR BI-RADS Atlas [Internet]. 2014. 689 S. (Breast Imaging Reporting and Data System). Verfügbar unter: [http://books.google.de/books?id=nhWSjwEACAAJ&dq=acr+\(bi+rads+2013\)&hl=&cd=1&source=gbs\\_api](http://books.google.de/books?id=nhWSjwEACAAJ&dq=acr+(bi+rads+2013)&hl=&cd=1&source=gbs_api)

62. Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Prospective sonographic study of 3093 breast tumors. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 1. Mai 1999;18(5):363-70-quiz 371–2.
63. 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.* 1. Juli 1995;196(1):123–34.
64. Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography--A breast screen experience. *Breast Edinb Scotl.* 1. Februar 2007;16(1):38–46.
65. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1. Februar 1999;172(2):325–30.
66. Sickles EA. Screening for breast cancer with mammography. *Clin Imaging.* 1. Oktober 1991;15(4):253–60.
67. Watson L. Breast cancer: diagnosis, treatment and prognosis. *Radiol Technol.* 1. September 2001;73(1):45-61-quiz 62-4–67.
68. Yousef SJE, Duchesneau RH, Alfidri RJ, Haaga JR, Bryan PJ, LiPuma JP. Magnetic resonance imaging of the breast. Work in progress. *Radiology [Internet].* 1. März 1984 [zitiert 8. November 2022]; Verfügbar unter: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.150.3.6695077>
69. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, u. a. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr.* 1. März 1986;10(2):199–204.
70. Fischer U, v. Heyden D, Vosshenrich R, Vieweg I, Grabbe E. Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr.* April 1993;158(04):287–92.
71. Heiberg EV, Perman WH, Herrmann VM, Janney CG. Dynamic sequential 3D gadolinium-enhanced MRI of the whole breast. *Magn Reson Imaging.* 1996;14(4):337–48.

72. Kuhl C. *The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice.* *Radiology.* 1. August 2007;244(2):356–78.
73. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. *Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach.* *Radiology.* 1. Dezember 1999;213(3):881–8.
74. Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG, Boné B, Casselman J, Coulthard A, u. a. *International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions.* *Eur Radiol.* 1. Januar 2001;11(4):531–46.
75. *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS).* ACR, Reston, VA, 2003. 2003.
76. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. *Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia.* *Nature.* 4. Mai 1989;339(6219):58–61.
77. Folkman J, Klagsbrun M. *Angiogenic factors.* *Science.* 23. Januar 1987;235(4787):442–7.
78. Schneider BP, Miller KD. *Angiogenesis of breast cancer.* *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. März 2005;23(8):1782–90.
79. Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. *Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast.* *Radiology.* 1. April 1997;203(1):145–9.
80. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, u. a. *Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis.* *Radiology.* September 1996;200(3):639–49.
81. Heß T, Knapp M, Hoffmann U, Brix G, Junkermann H, Zuna I, u. a. *Pharmakokinetische Analyse der Gd-DTPA-Anreicherung in der MRT beim Mammakarzinom.* *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr.* Juni 1994;160(06):518–23.
82. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, u. a. *Changes in the*



- surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1. August 2003;98(3):468–73.
83. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, u. a. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*. 29. Juli 2004;351(5):427–37.
84. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, u. a. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. November 2005;23(33):8469–76.
85. Leach MO, Boggis CRM, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DGR, u. a. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet Lond Engl*. 1. Mai 2005;365(9473):1769–78.
86. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet Lond Engl*. 19. November 2011;378(9805):1804–11.
87. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol*. 1. April 2007;17(4):873–87.
88. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M, u. a. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology*. 1. September 2002;224(3):881–8.
89. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, u. a. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. August 2001;19(15):3524–31.
90. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Senol - Z Für Mammadiagnostik - Ther. 16. September 2013;10(03):164–92.
91. 34431 - MRT-Untersuchung der Mamma [Internet]. [zitiert 19. November 2022].

Verfügbar

unter:

[https://www.kbv.de/tools/ebm/html/34431\\_2902064894885817933120.html](https://www.kbv.de/tools/ebm/html/34431_2902064894885817933120.html)

92. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 1. Juli 2008;18(7):1307–18.
93. Destounis SV. Rapid Increase in Breast Magnetic Resonance Imaging Use Trends From 2000 to 2011: Stout NK, Nekhlyudov L, Li L, et al (Harvard Med School and Harvard Pilgrim Health Care Inst, Boston, MA; et al) *JAMA Intern Med* 174:114-121, 2014§. *Breast Dis Year b Q.* 1. Januar 2014;25(3):220–1.
94. Hambly NM, Liberman L, Dershaw DD, Brennan S, Morris EA. Background parenchymal enhancement on baseline screening breast MRI: impact on biopsy rate and short-interval follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 1. Januar 2011;196(1):218–24.
95. Baltzer PA, Dietzel M, Vag T, Burmeister H, Gajda M, Camara O, u. a. Clinical MR mammography: impact of hormonal status on background enhancement and diagnostic accuracy. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1. Mai 2011;183(5):441–7.
96. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, u. a. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet Lond Engl.* 5. Juni 1999;353(9168):1903–8.
97. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, u. a. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ.* 15. Oktober 1988;297(6654):943–8.
98. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, u. a. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 17. April 1993;341(8851):973–8.
99. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, u. a. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet Lond Engl.* 13. April 1985;1(8433):829–32.
100. Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. Empirical comparison of the results of randomized

*controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. J Clin Epidemiol. Februar 1998;51(2):81–91.*

101. Gibis B, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Deutschland, Herausgeber. *Das Mammographie-Screening als Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung. 1. Aufl. Baden-Baden: Nomos-Verl.-Ges; 1998. 122 S. (Health technology assessment).*
102. Kerlikowske K. *Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. J Natl Cancer Inst Monogr. 1. Januar 1997;1997(22):79–86.*
103. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. *Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA. 11. Januar 1995;273(2):149–54.*
104. Nystrom L, Larsson LG, Wall S, Rutqvist LE, Andersson I, Bjurstam N, u. a. *An overview of the Swedish randomised mammography trials: total mortality pattern and the representivity of the study cohorts. J Med Screen. 1996;3(2):85–7.*
105. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, Smith RA. *Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. Cancer. 1. April 1995;75(7):1619–26.*
106. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1. April 2008;19(4):614–22.*
107. StrlSchV - *nichtamtliches Inhaltsverzeichnis [Internet]. [zitiert 18. Dezember 2022]. Verfügbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/strlschv\\_2018/](https://www.gesetze-im-internet.de/strlschv_2018/)*
108. *Jahresbericht Evaluation 2019. :56.*
109. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, u. a. *American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. CA Cancer J Clin. 1. März 2007;57(2):75–89.*
110. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, Feig SA, Chen JH. *Significance of Breast Lesion Descriptors in the ACR BI-RADS MRI Lexicon. Cancer. 1. April 2009;115(7):1363–80.*

111. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, Holmen MM, Aase H, Styr B, u. a. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *The Breast*. August 2007;16(4):367–74.
112. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, u. a. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. März 2010;28(9):1450–7.
113. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea MKM, u. a. Triple-Modality Screening Trial for Familial Breast Cancer Underlines the Importance of Magnetic Resonance Imaging and Questions the Role of Mammography and Ultrasound Regardless of Patient Mutation Status, Age, and Breast Density. *J Clin Oncol*. 1. April 2015;33(10):1128–35.
114. Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD. Multimodality Screening of High-Risk Women: A Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 20. Dezember 2009;27(36):6124–8.
115. Braun M, Pölcher M, Schrading S, Zivanovic O, Kowalski T, Flucke U, u. a. Influence of preoperative MRI on the surgical management of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. September 2008;111(1):179–87.
116. Hylton N. Magnetic resonance imaging of the breast: opportunities to improve breast cancer management. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. März 2005;23(8):1678–84.
117. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. August 2002;20(16):3413–23.
118. Beatty JD, Porter BA. Contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging: the surgical perspective. *Am J Surg*. Mai 2007;193(5):600–5.
119. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. Januar 1999;17(1):110–

9.

120. *Pediconi F, Catalano C, Roselli A, Padula S, Altomari F, Moriconi E, u. a. Contrast-enhanced MR Mammography for Evaluation of the Contralateral Breast in Patients with Diagnosed Unilateral Breast Cancer or High-Risk Lesions* <sup>1</sup>. *Radiology*. Juni 2007;243(3):670–80.
121. *Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, u. a. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment*. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Juni 2004;30(5):501–7.
122. *Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S, Satake H, Sato Y, Ohiwa M, u. a. The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery*. *Breast Cancer*. Juli 2002;9(3):231–9.
123. *Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends*. *BMJ*. 9. Juli 2009;339(jul09 1):b2587–b2587.
124. *Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, De Koning H, Lynge E, Zappa M, u. a. Overdiagnosis in Mammographic Screening for Breast Cancer in Europe: A Literature Review*. *J Med Screen*. September 2012;19(1\_suppl):42–56.
125. *Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershaw DD, u. a. Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor Histopathologic Results*. *Radiology*. September 2016;280(3):716–22.
126. *van Zelst JCM, Mus RDM, Woldringh G, Rutten MJCM, Bult P, Vreemann S, u. a. Surveillance of Women with the BRCA 1 or BRCA 2 Mutation by Using Biannual Automated Breast US, MR Imaging, and Mammography*. *Radiology*. November 2017;285(2):376–88.
127. *Lo G, Scaranelo AM, Aboras H, Ghai S, Kulkarni S, Fleming R, u. a. Evaluation of the Utility of Screening Mammography for High-Risk Women Undergoing Screening Breast MR Imaging*. *Radiology*. Oktober 2017;285(1):36–43.
128. *Saadatmand S, Obdeijn IM, Rutgers EJ, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, Woldringh GH,*

- u. a. *Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC): The MRI Screening Study (MRISC) Survival Benefit. Int J Cancer. 1. Oktober 2015;137(7):1729–38.*
129. *Bae MS, Sung JS, Bernard-Davila B, Sutton EJ, Comstock CE, Morris EA. Survival Outcomes of Screening with Breast MRI in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. J Breast Imaging. 4. Februar 2020;2(1):29–35.*
130. *Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, u. a. Cohort profile: the study of health in Pomerania. Int J Epidemiol. 1. April 2011;40(2):294–307.*
131. *Hegenscheid K, Kühn JP, Völzke H, Biffar R, Hosten N, Puls R. Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: pilot study results from the population-based SHIP study. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. 1. August 2009;181(8):748–59.*
132. *Hegenscheid K, Schmidt CO, Seipel R, Laqua R, Ohlinger R, Hosten N, u. a. Contrast enhancement kinetics of normal breast parenchyma in dynamic MR mammography: effects of menopausal status, oral contraceptives, and postmenopausal hormone therapy. Eur Radiol. 1. Dezember 2012;22(12):2633–40.*
133. *Hegenscheid K, Schmidt CO, Seipel R, Laqua R, Ohlinger R, Kühn JP, u. a. Normal breast parenchyma: contrast enhancement kinetics at dynamic MR mammography--influence of anthropometric measures and menopausal status. Radiology. 1. Januar 2013;266(1):72–80.*
134. *Al-Khawari H, Athyal R, Kovacs A, Al-Saleh M, Madda JP. Accuracy of the Fischer scoring system and the Breast Imaging Reporting and Data System in identification of malignant breast lesions. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 1. Januar 2009;2(3):403–10.*
135. *Fischer U. Lehratlas der MR-Mammographie: 25 Tabellen. Weiterbildungsausg., Sonderausg. Stuttgart New York: Thieme; 2000. 212 S.*
136. *Siegmann KC, Moron HU, Baur A, Hahn M, Vogel U, Claussen CD, u. a. [Diagnostic value of a breast MRI score for the prediction of malignancy of breast lesions detected solely with MRI]. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. 1. Juni 2009;181(6):556–63.*

137. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, u. a. *Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology.* 1. April 1999;211(1):101–10.
138. Cubuk R, Tasali N, Narin B, Keskiner F, Celik L, Guney S. *Correlation between breast density in mammography and background enhancement in MR mammography. Radiol Med (Torino).* 1. April 2010;115(3):434–41.
139. Liberman L, Morris EA, Lee MJY, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, u. a. *Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. AJR Am J Roentgenol.* Juli 2002;179(1):171–8.
140. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. *Ductal enhancement on MR imaging of the breast. AJR Am J Roentgenol.* August 2003;181(2):519–25.
141. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. *Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. Breast J.* 1. November 2005;11(6):382–90.
142. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, u. a. *Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. Radiology.* 1. Januar 2006;238(1):42–53.
143. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Weyler J, Verslegers I, u. a. *Comparison of MRI features of different grades of DCIS and invasive carcinoma of the breast. JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR.* 1. September 2005;88(5):225–32.
144. Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C. *Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. Eur Radiol.* 1. September 2005;15(9):2010–7.
145. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. *Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. AJR Am J Roentgenol.* August 2006;187(2):313–21.
146. Uematsu T. *Real-time virtual sonography (RVS)-guided vacuum-assisted breast biopsy for lesions initially detected with breast MRI. Jpn J Radiol.* 1. Dezember

2013;31(12):826–31.

147. van den Bosch MAAJ, Daniel BL, Mariano MN, Nowels KN, Birdwell RL, Fong KJ, u. a. *Magnetic resonance imaging characteristics of fibrocystic change of the breast. Invest Radiol.* 1. Juli 2005;40(7):436–41.
148. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, u. a. *Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 1. Januar 1999;19(1):79–92.
149. Fischer U, Baum F, Böcker W, Böcker W, Herausgeber. *Diagnostische Interventionen der Mamma: 69 Tabellen.* Stuttgart: Thieme; 2008. 256 S.
150. Müller-Schimpfle MP, Heindel W, Kettritz U, Schulz-Wendtland R, Bick U. [Consensus Meeting of Course Directors in Breast Imaging, 9 May 2009, in Frankfurt am Main - Topic: Masses]. In: *Rofo [Internet].* 2010. S. 671–5. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1245474>
151. Schmidt CO, Hegenscheid K, Erdmann P, Kohlmann T, Langanke M, Völzke H, u. a. *Psychosocial consequences and severity of disclosed incidental findings from whole-body MRI in a general population study. Eur Radiol.* Mai 2013;23(5):1343–51.
152. Fachservice » Publikationen und Stellungnahmen [Internet]. [zitiert 20. März 2023]. Verfügbar unter: <https://fachservice.mammo-programm.de/publikationen-und-stellungnahmen>
153. Internetportal der Deutschen Krebsgesellschaft | DKG [Internet]. [zitiert 23. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/>
154. Kim HR, Jung HK, Ko KH, Kim SJ, Lee KS. *Mammography, US, and MRI for Preoperative Prediction of Extensive Intraductal Component of Invasive Breast Cancer: Interobserver Variability and Performances. Clin Breast Cancer.* August 2016;16(4):305–11.
155. Grimm LJ, Marcom, P.K., et al. *Frequency and Outcome of Discordant Interpretations of Breast MRI in a Large Multidisciplinary Cancer Center. Am J Roentgenol.* 2020;215(2):433–40.



156. Kuhl CK, Schrading S. *MRI in breast cancer: A guide for the perplexed*. *Radiology*. 2015;277(2):305–16.
157. Schmitz AC, Peters NH, Bakker MF, De Jongh MA. *Diagnostic accuracy of MRI in patients with newly diagnosed breast cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Eur Radiol*. 30(4):2183–96.
158. *What Is a Breast MRI? | Breast Cancer Screening [Internet]*. [zitiert 23. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-mri-scans.html>
159. Peters NHGM, Borel Rinkes IHM, Zuithoff NPA, Mali WPTM, Moons KGM, Peeters PHM. *Meta-Analysis of MR Imaging in the Diagnosis of Breast Lesions*. *Radiology*. Januar 2008;246(1):116–24.
160. Abdullah P, Alabousi M, Ramadan S, Zawawi I, Zawawi M, Bhogadi Y, u. a. *Synthetic 2D Mammography Versus Standard 2D Digital Mammography: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis*. *Am J Roentgenol*. August 2021;217(2):314–25.
161. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, u. a. *Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program*. *Radiology*. April 2013;267(1):47–56.
162. Weinstein SP, Korhonen K, Cirelli C, Schnall MD, McDonald ES, Pantel AR, u. a. *Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging for Supplemental Screening of Women With Dense Breasts and Average Risk*. *J Clin Oncol*. 20. November 2020;38(33):3874–82.
163. Price J, Chen SW. *Screening for breast cancer with MRI: recent experience from the Australian Capital Territory*. *J Med Imaging Radiat Oncol*. Februar 2009;53(1):69–80.
164. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, u. a. *Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 18. Januar 2007;356(3):227–36.
165. Sung JS, Malak SF, Bajaj P, Alis R, Dershaw DD, Morris EA. *Screening Breast MR*

- Imaging in Women with a History of Lobular Carcinoma in Situ. Radiology. November 2011;261(2):414–20.*
166. McEvoy MP, Coopey SB, Mazzola E, Buckley J, Belli A, Polubriaginof F, u. a. *Breast Cancer Risk and Follow-up Recommendations for Young Women Diagnosed with Atypical Hyperplasia and Lobular Carcinoma In Situ (LCIS). Ann Surg Oncol. Oktober 2015;22(10):3346–9.*
167. Onega T, Zhu W, Kerlikowske K, Miglioretti DL, Lee CI, Henderson LM, u. a. *Preoperative MRI in breast cancer: effect of breast density on biopsy rate and yield. Breast Cancer Res Treat. Januar 2022;191(1):177–90.*
168. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, u. a. *MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. N Engl J Med. 29. März 2007;356(13):1295–303.*
169. Taneja S, Jena A, Zaidi SyedMohdS, Khurana A. *MRI evaluation of the contralateral breast in patients with recently diagnosed breast cancer. Indian J Radiol Imaging. Januar 2012;22(01):69–73.*
170. Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schradling S. *Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. Radiology. Mai 2017;283(2):361–70.*
171. *European guidelines on breast cancer screening and diagnosis | Cancer screening, diagnosis and care [Internet]. [zitiert 20. März 2023]. Verfügbar unter: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>*
172. *Mammografie-Screening-Programm: Das IQWiG empfiehlt, auch jüngere und ältere Frauen miteinzubeziehen [Internet]. [zitiert 20. März 2023]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite\\_75008.html](https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_75008.html)*
173. Ray KM, Joe BN, Freimanis RI, Sickles EA, Hendrick RE. *Screening Mammography in Women 40-49 Years Old: Current Evidence. AJR Am J Roentgenol. 1. Februar 2018;210(2):264–70.*
174. Nelson HD. *Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services*

Task Force. *Ann Intern Med.* 17. November 2009;151(10):727.

175. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA, u. a. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* September 2020;21(9):1165–72.
176. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 1. September 2015;16(9):1123–32.
177. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björnelid L, Bordás P, Tabár L, u. a. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: Evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer.* 15. Februar 2011;117(4):714–22.
178. Hellquist BN, Duffy SW, Nyström L, Jonsson H. Overdiagnosis in the population-based service screening programme with mammography for women aged 40 to 49 years in Sweden. *J Med Screen.* März 2012;19(1):14–9.
179. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 16. Februar 2016;164(4):256–67.
180. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 16. Februar 2016;164(4):244–55.
181. Fracheboud J, de Koning HJ, Boer R, Groenewoud JH, Verbeek ALM, Broeders MJM, u. a. Nationwide breast cancer screening programme fully implemented in the Netherlands. *The Breast.* Februar 2001;10(1):6–11.
182. Screening-Programm: Brustkrebs-Früherkennung [Internet]. oesterreich.gv.at - Österreichs digitales Amt. [zitiert 8. November 2022]. Verfügbar unter: [https://www.oesterreich.gv.at/themen/gesundheits\\_und\\_notfaelle/medizinische\\_versorgung/screening-programm-brustkrebs-frueherkennung.html](https://www.oesterreich.gv.at/themen/gesundheits_und_notfaelle/medizinische_versorgung/screening-programm-brustkrebs-frueherkennung.html)

183. *Brustkrebs-Früherkennungsprogramm [Internet]. [zitiert 20. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Krebs/Brustkrebs-Fr%C3%BCherkennungsprogramm.html>*
184. *Frueh Erkennen - Über „früh erkennen“ [Internet]. [zitiert 19. November 2022]. Verfügbar unter: <https://www.frueh-erkennen.at/ueber>*
185. *Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental Breast MR Imaging Screening of Women with Average Risk of Breast Cancer. Radiology. 1. Mai 2017;283(2):361–70.*
186. *Kuhl CK, Schrading S, Wardelmann E, Braun M, Kuhn W, Schild HH. Magnetic resonance imaging versus mammography for diagnosing ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 20. Juni 2007;25(18\_suppl):1504–1504.*
187. *Müller-Schimpfle MP, Heindel W, Kettritz U, Schulz-Wendtland R, Bick U. [Consensus Meeting of Course Directors in Breast Imaging, 7 May 2011, in Frankfurt am Main--topic: MRI of the breast]. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. 1. Oktober 2012;184(10):919–24.*
188. *Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does Size Matter? Positive Predictive Value of MRI-Detected Breast Lesions as a Function of Lesion Size. Am J Roentgenol. Februar 2006;186(2):426–30.*