

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

Die Wertigkeit des Second-Look Ultraschalls in der Abklärung auffälliger MRT-Befunde der Brust

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hanna Dietrich

aus

Baden-Baden

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Susanne Grandl

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Rachel Würstlein
PD Dr. med. Frederik Strobl
Prof. Dr. med. Jürgen Scheidler

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Karin Hellerhoff
PD Dr. med. Susanne Grandl
Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Dekan:

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis	5
2	Zusammenfassung	8
3	Einleitung.....	10
4	Grundlagen	12
4.1	Histopathologische Einteilung der Brustläsionen.....	13
4.2	Diagnostik.....	16
4.2.1	Früherkennung und bevölkerungsbasiertes Screening	17
4.2.2	Hochrisikoscreening	18
4.2.3	Mammografie	20
4.2.4	Mammasonografie	23
4.2.5	Magnetresonanztomografie	25
4.2.5.1	Kontrastverstärkte MRT der Brust	26
4.2.6	Second-Look Ultraschall (SLUS).....	30
4.2.7	Minimalinvasive Diagnosesicherung	33
4.3	Therapie	34
5	Problemstellung	35
6	Studiendesign und Methoden	36
6.1	Art der Datenerhebung	37
6.2	Ethikantrag.....	38
6.3	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	39
6.4	Klassifikation der Läsionen	40
6.5	Datenauswertung	41
6.6	Verwendete Geräte	44
6.6.1	Magnetresonanztomografen	45
6.6.2	Sonografiegeräte	47
6.6.3	Biopsiegeräte	48
6.6.4	Histopathologische Aufarbeitung	49
6.7	Follow Up.....	50

	4
6.8	Interessenkonflikt 51
7	Ergebnisse.....52
7.1	Patientenkollektiv 53
7.2	Untersuchungsindikationen und weiteres Vorgehen 55
7.3	Morphologie und Größenverteilung auffälliger Läsionen im MRT 56
7.4	Histologische Befunde und Follow Up 57
7.5	Patientinnen im Hochrisikokollektiv 59
7.6	Erfolgreiche SLUS-Korrelation..... 60
7.7	Einflussfaktoren..... 61
7.7.1	Einfluss des Patientenalters 62
7.7.2	Einfluss der Brustdichte..... 63
7.7.3	Zusammenhang zwischen der Morphologie (mass lesions versus non-mass lesions) und der Korrelierbarkeit..... 64
7.7.4	Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße und der Korrelierbarkeit .. 67
7.7.5	Zusammenhang zwischen Histologie und Korrelierbarkeit 70
7.7.6	Verlässlichkeit der Korrelation..... 73
8	Auswertung: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des SLUS sowie der im Konsensus befundeten Bilddaten von MRT und Ultraschall75
9	Diskussion82
10	Anhang.....101
10.1	Datentabellen 102
11	Abbildungsverzeichnis103
12	Tabellenverzeichnis104
13	Literatur106
14	Danksagung112

1 Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
B-Mode	Brightness modulation - Mode
BRCA	Breast Cancer Antigen
CC	Kraniokaudal
CUP	Cancer of Unknown Primary
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIN	Duktale intraepitheliale Neoplasie
FEA	Flache Epithelotypie
FU	Follow Up
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HR	Hormonrezeptor
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
ILSM	Inzidentelle Brust-Läsionen
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ

LN	Lobuläre Neoplasie
ME	Milchgangsexzision
MLO	Mediolateral oblique
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomografie
NHSBSP	National Group for Breast Screening Pathology
NPV	Negativer Vorhersagewert
NST	No special type
PE	Probenentnahme
PPV	Positiver Vorhersagewert
PST	Primär systemische Therapie
RtMT-US	Real-time MRT-navigierter Ultraschall
SB	Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie
SD	Standardabweichung
SLUS	Second-Look Ultraschall
SR	Spatial Resolution
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
T	Tesla
TDLE	Terminale duktulo-lobuläre Einheit
THI	Tissue Harmonic Imaging

TSE	Turbo-Spin-Echo
UDH	Duktale Hyperplasie ohne Atypie
US	Ultraschall
VB	Vakuumbiopsie
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

2 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor der Frau und hat bei Frauen die höchste karzinombedingte Mortalität. Die MRT der Brust zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität bei eingeschränkter Spezifität aus. MRT-geführte Interventionen sind zeit- und kostenaufwändig, so dass Auffälligkeiten in der MRT der Brust zunächst mit einer gezielten Sonographie abgeklärt werden sollten. Im Rahmen der nicht-invasiven Diagnostik kann die Sonografie mit niedrigem administrativem, finanziellem und technischem Aufwand besonders im Rahmen eines Second-Look Ultraschall (SLUS) zu einer genaueren Klassifikation und Abklärung suspekter Befunde beitragen.

Um die Aussagekraft der Malignitätseinschätzung im Rahmen eines SLUS zu analysieren, führten wir eine retrospektive unizentrische Studie durch, in der alle 341 vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2013 in der MRT neu aufgetretenen Läsionen in Bezug auf das weitere Procedere zur Abklärung mit besonderem Fokus auf die Second-Look Sonografie ausgewertet wurden. In 2 Analysen wurden die Qualität des SLUS ausgewertet.

Für eine optimierte Patientenversorgung versuchten wir Kriterien zu identifizieren, welche eine erfolgreiche SLUS-Korrelation wahrscheinlich machen. Hier war nur die morphologische Differenzierung in mass und non-mass lesions sowie innerhalb der mass lesions die maximale Größe der Läsion im MRT signifikant für die Korrelationswahrscheinlichkeit. Eine dichte Brust sowie kleine non-mass Läsionen erschwerten die Detektion im SLUS.

Bei einer Malignitätsrate von 9,3 % konnten in unserem Kollektiv 27,7 % der MRT-Läsionen mittels SLUS korreliert werden. Durch die langjährige Expertise unserer Untersucherinnen konnte bei benignem klassifiziertem SLUS Malignität ausgeschlossen werden.

In der Gruppe sonografisch okkulten Läsionen befand sich ein invasives Karzinom sowie 9 DCIS, welche nach unauffälligem SLUS basierend auf der MRT weiter abgeklärt wurden. Der SLUS zeichnete sich in unseren Analysen durch eine moderate Sensitivität für Läsionen mit Indikation zur operativen Abklärung (incl. B3 Läsionen, Analyse A: 58,0 %) und Malignome (Analyse B: 73,2 %) bei hoher Spezifität (A: 86,4 %, B: 84,4 %) aus, welche einen Beitrag zur Entscheidungsfindung angesichts der niedrigen Spezifität der MRT leisten kann. Der NPV des SLUS betrug 89,5 % für Läsionen mit OP-Indikation und 96 % für Malignome. Durch eine Malignitätseinschätzung mittels SLUS konnte Frauen mit benignem Befund eine unnötige Intervention erspart werden. Durch ein

histologisches oder mindestens 2 Jahre langes radiologisches FU können unsere Ergebnisse als verlässlich betrachtet werden. Da es sich bei der Sonografie um eine untersucherabhängige Methode handelt, ist es essenziell durch eine hohe Expertise der Befundenden und ständige Plausibilitätsprüfung der Befunde eine optimale Patientensicherheit zu erreichen. Wir sind der Ansicht, dass die Sonografie die MRT sowie die Mammografie hinreichend ergänzen kann, um zuverlässig Patientinnen mit benignen Befunden von überflüssigen Interventionen zu bewahren und bei erfolgreicher Korrelation suspekter Befunde eine effizientere histologische Sicherung zu ermöglichen. Für die Zukunft wären weitere Studien wünschenswert, um zum einen Kriterien für eine erfolgreiche sonografische Korrelation zu identifizieren und ein standardisiertes Procedere für im Ultraschall korrelierte Läsionen zu erstellen.

3 Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit jährlich mehr als einer Million Neuerkrankungen der häufigste Tumor der Frau. [1] Mit nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts über 70.000 Neuerkrankungen an invasivem Brustkrebs pro Jahr (2010) handelt es sich um die häufigste Krebserkrankung von Frauen in Deutschland. [1] Die Lebenszeitinzidenz deutscher Frauen an einem Mammakarzinom zu erkranken beträgt etwa 10 %. [2] In nur etwa einem Prozent der Fälle sind Männer betroffen. [3] Gleichzeitig handelt es sich mit 17.466 krebsbedingten Todesfällen im Jahr 2010 und einem Anteil an der tumorbedingten Mortalität von 17,4 % um das Karzinom mit der höchsten Mortalität bei Frauen. [1]

Im Rahmen der Mammakarzinomdiagnostik haben sich über die letzten Jahre verschiedene radiologische Modalitäten etabliert. Neben der Mammografie und der Sonografie findet die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomografie (MRT) immer breitere Anwendung. [4, 5] Hiermit steht eine sensitive Methode zur Detektion kleiner Mammakarzinome und Präkanzerosen zur Verfügung. [6] Gleichzeitig ist die Spezifität der MRT jedoch nur moderat, was zu einer vermehrten Abklärungsbedürftigkeit auffälliger Befunde führt. Ist eine histologische Sicherung indiziert, kann diese mittels MRT-gesteuerter Vakuumbiopsie (VB) erfolgen, deren Durchführung jedoch verschiedene Nachteile aufweist. [5, 7, 8] MRT-gesteuerte Biopsien sind teuer, unkomfortabel für die Patientin und können nur in Zentren durchgeführt werden, in denen entsprechende Geräte zur Verfügung stehen. [8-10] Auch bestehende Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT wie verschiedene Modelle von Herzschrittmachern, mechanische Herzklappen, sonstige implantierte elektrisch stimulierende Geräte, Insulinpumpen oder andere Medikamentenpumpen, implantierte Metallfremdkörper und eine Schwangerschaft schränken die Anwendung ein. [11]

Als alternative Methode zur histologischen Sicherung steht der Ultraschall (US) zur Verfügung. Hiermit können Läsionen einfach, schnell, in real-time, kostengünstig mit höherem Patientenkomfort bioptisch gesichert werden. [12, 13] Tiefe und weit axilläre Läsionen entziehen sich einer histologischen Sicherung mittels MRT, können aber mittels US abgeklärt werden. [14] Nicht immer sind suspekte Läsionen primär im US sichtbar. Nach auffälliger MRT werden Patientinnen einer gezielten Sonografie, dem sogenannten Second-Look Ultraschall (SLUS) zugeführt. [12-15] In Kenntnis der Lokalisation des Befundes in der MRT und Korrelation anhand spezifischer Strukturen wie Mamillenlage und -abstand, pathologischer Nachbarbefunde, Zysten, individueller Parenchymveränderungen oder Gefäßverläufen können Befunde erneut aufgesucht und bei erfolgreicher Korrelation biopsiert werden. [16] Der negative prädiktive Wert des

SLUS liegt bei 88 %, wobei maligne Läsionen und mass lesions häufiger korreliert werden können. [14, 17, 18]

Um Effizienz und Rationalität zu erreichen und eine Übertherapie der Patientin zu vermeiden ist es wichtig, Kriterien zu eruieren, welche prädiktiv für eine erfolgreiche Korrelation sind. Gleichzeitig müssen Strategien evaluiert werden, welche eine hohe Sicherheit korrekter Korrelationen ermöglichen. Eine Befundeinschätzung und Charakterisierung durch erfahrene Untersucher mit standardisierter Klassifikation der Befunde mittels BI-RADS kann die weitere Entscheidungsfindung erleichtern und optimalerweise die Biopsierate senken. Hierfür muss die Verlässlichkeit der sonografischen Dignitätseinschätzung unter Mitberücksichtigung aller zuvor erhobenen Befunde sichergestellt sein. Langfristig können so Algorithmen zur effizienten, sicheren Diagnostik und Therapie suspekter Mammabefunde entwickelt werden.

Nach unserem Wissen handelt es sich bei vorliegender Studie um die erste, welche den vollständigen diagnostischen Ablauf neu aufgetretener suspekter MRT-Befunde einschließt. Die Daten wurden in zwei Analysen ausgewertet, wobei zuerst zwischen malignen und benignen Entitäten und anschließend zwischen abklärungswürdigen (incl. B3-Läsionen) und benignen Befunden unterschieden wurde.

Um unsere Ergebnisse auf die reale Screeningsituation übertragen zu können, wurden bereits histologisch gesicherte Läsionen nicht berücksichtigt, sondern nur in der MRT neu aufgetretene Befunde analysiert.

4 Grundlagen

Das Mammakarzinom ist eine maligne epitheliale Neubildung der menschlichen Brust.

[1] Im Folgenden werden histologische Einteilungen, diagnostische Abläufe mit radiologischen Grundlagen und aktuelle Therapieempfehlungen erläutert.

4.1 Histopathologische Einteilung der Brustläsionen

Zur Bewertung bioptisch gesicherter Befunde empfiehlt die National Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) die Einteilung anhand der sogenannten B-Klassifikation.[6] Die Einteilung kategorisiert histologische Gewebeproben anhand ihrer Malignitätswahrscheinlichkeit und ist in Tabelle 1 dargestellt. [19] B3-Läsionen stellen aufgrund ihres unsicheren biologischen Potentials mit einem positiven Vorhersagewert von 35 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 29,5 – 40,7 %) eine therapeutische Herausforderung dar und sollten daher bezüglich des weiteren therapeutischen Vorgehens interdisziplinär diskutiert werden. [20]

Die histopathologische Beurteilbarkeit von Stanzbiopsaten kann durch artifizielle Verlagerung maligner Zellverbände in Stroma oder Gefäße erschwert werden, sodass diese im Einzelfall schwer von einer echten Zellinvasion zu unterscheiden sind. [19]

Tabelle 1: B-Klassifikation [19]

B-Klassifikation		
B1	B1a	nicht verwertbar
	B1b	ausschließlich Normalgewebe
B2		benigne (u.a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose)
B3		benigne, aber unsicheres biologisches Potential (u.a. radiäre Narbe, Papillom, lobuläre Neoplasie)
B4		malignitätsverdächtig
B5	B5a	DCIS
	B5b	invasives Karzinom
	B5c	unsicher, ob DCIS oder invasiv
	B5d	andere Malignome (u.a. Sarkome, Lymphome, Metastasen)

Die histologische Klassifikation der Mammakarzinome folgt der Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Die intraepithelialen Proliferationen der Mamma lassen sich anhand ihrer Ausbreitung und nach histologischen Merkmalen bis auf wenige Ausnahmen unterteilen in die lobulären Neoplasien (LN, ehemals lobuläre intraepitheliale Proliferationen/Neoplasien) und die duktaalen intraepithelialen Neoplasien (DIN). [19] Bei diesen Neoplasien handelt

es sich um fakultative Präkanzerosen mit erhöhtem Risiko, ein invasives Karzinom zu entwickeln. [21] Sie alle haben ihren Ursprung in der terminalen duktolobulären Einheit (TDLE). [2]

Die LN lassen sich weiter unterteilen in die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH), welche sich vom klassischen lobulären Carcinoma in situ durch eine Beteiligung der Azini eines Läppchens von < 50 % unterscheidet, das klassische sowie das pleomorphe lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). [19] Molekulargenetisch umfasst die Bezeichnung LN alle E-Cadherin negativen atypischen Epithelproliferationen. [21] Die LN manifestieren sich regelhaft multizentrisch und bilateral. [19] Das relative Risiko für die Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms ist bei Vorliegen eines LCIS bilateral um den Faktor 4 – 12 erhöht. [19] Da es sich bei den LN meist um Zufallsbefunde im Rahmen von Biopsien beim Mammografie-Screening handelt, welche als B3-Läsion klassifiziert werden, besteht keine absolute Operationsindikation. Das weitere Vorgehen sollte je nach Konkordanz von Pathologie und Bildgebung sowie histologischem Subtyp interdisziplinär diskutiert werden. [21, 22]

Die DIN lassen sich weiter unterteilen in die duktale Hyperplasie ohne Atypie (UDH/low-grade DIN), welche als benigne Läsion (B2) betrachtet wird, die flache Epithelatypie (FEA), welche durch ihre häufige Assoziation mit Mikrokalk meist einen typischen mammografischen Befund darstellt, die atypische duktale Hyperplasie (ADH), welche sich nur durch die Größe vom duktalem Carcinoma in situ (DCIS) unterscheidet, und das DCIS, welches in 70 % der Fälle mikrokalkassoziiert ist. [19]

Beim Morbus Paget der Mamille handelt es sich um ein Adenokarzinom in situ mit intradermaler Ausbreitung in die Mamille und/oder die Areola. In den meisten Fällen liegt diesem ein DCIS zugrunde. [19] Die Prognose ist abhängig vom begleitenden Karzinom. [19]

Bei der Nomenklatur der invasiven Karzinome nach der WHO-Klassifikation gab es seit 2012 mehrere Änderungen.

Die invasiven Mammakarzinome werden unterteilt in das invasive Karzinom „no special type“ (NST), welches mit 40 – 75 % den häufigsten Tumortyp darstellt, das invasiv lobuläre Mammakarzinom (ILC, Häufigkeit 5 – 15 %), das Karzinom mit medullären Eigenschaften (Häufigkeit 1 – 7 %), das tubuläre (Häufigkeit 1 – 2 %), das muzinöse (Häufigkeit 1 – 2 %), das papilläre Karzinom (Häufigkeit 1 – 2 %) sowie weitere Typen mit einer Häufigkeit von weniger als 1 %. [19] Die jeweiligen Formen unterscheiden sich

teilweise in der klinischen Präsentation, den bildgebenden Befunden, dem histologischen Ausbreitungsmuster sowie der Prognose. [21]

Das histologische Grading hat eine prognostische Relevanz und korreliert signifikant mit dem Befall der axillären Lymphknoten, der Rezidivrate, dem Hormonrezeptorstatus sowie der Mortalität. [19] Es erfolgt nach Elston und Ellis und schließt die Kriterien Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate ein, aus denen ein Summenscore gebildet wird. [23] Je nach Score erfolgt die Einteilung in gut (G1, Score 3 - 5), mäßig (G2, Score 6, 7) und schlecht (G3, Score 8, 9) differenzierte Karzinome. [19] Zur weiteren Evaluation soll die immunhistochemische Bestimmung der Expression der Hormonrezeptoren (HR) von Östrogen und Progesteron, des Her2-Rezeptorstatus und des Aktivitätsmarkers Ki-67 erfolgen. [23] Anhand dieser Kriterien werden molekulare Subtypen gebildet, welche sich sowohl prognostisch als auch prädiktiv unterscheiden. [22] Tabelle 2 stellt diese verschiedenen Subtypen dar.

Tabelle 2: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [23]

Subtyp	Rezeptorstatus
Luminal A	HR-positiv, Her2-negativ, Ki-67 niedrig
Luminal B	HR-positiv, Her2-negativ, Ki-67 hoch
Her2-Subtyp	Her2-positiv
Triple negativ	HR-negativ, Her2-negativ

4.2 Diagnostik

Der Einsatz bildgebender Verfahren der Brust hängt von der diagnostischen Intention ab.

[6] Hier unterscheidet sich die Mammografie als Screeningmethode zur Sekundärprävention von anderen Verfahren, welche zur weiteren Abklärung bei einer klinischen Auffälligkeit oder einer Auffälligkeit in der Screeningmammografie eingesetzt werden. [6]

4.2.1 Früherkennung und bevölkerungsbasiertes Screening

Bei der Früherkennung spielt die Mammografie eine große Rolle, da sie die einzige bildgebende Methode ist, für die im Screening eine Senkung der Mortalität nachgewiesen wurde. [6] Im Rahmen des deutschen qualitätsgesicherten Screeningprogramms wird allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre die Durchführung einer Screening-Mammografie beider Brüste in zwei Ebenen empfohlen. [2, 6]

Weitere empfohlene Verfahren sind die monatliche systematische Selbstuntersuchung sowie die jährliche ärztliche Tastuntersuchung ab dem 30. Lebensjahr, bei denen allerdings keine Evidenz für eine Mortalitätssenkung vorliegt. [6]

4.2.2 Hochrisikoscreening

Für die Früherkennung im Hochrisikokollektiv wird zwischen Frauen mit nachgewiesener pathogener Mutation in den Hochrisikogenen Breast Cancer Antigen (BRCA) 1 und BRCA 2 bzw. einer Mutation in einem anderen Hochrisikogen, und jenen mit lediglich rechnerisch erhöhtem Risiko, jedoch ohne Nachweis einer pathogenen Mutation, beziehungsweise mit Vorliegen einer Mutation in einem für Brustkrebs moderat penetranten Gen unterschieden, da beide Gruppen unterschiedliche Mammakarzinominzidenzen aufweisen. [24]

Bei Frauen mit Genmutationen in einem der Hochrisikogene soll die intensivierete Früherkennung spätestens im Alter von 25 Jahren oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie beginnen. [22] Zur jährlich durchgeführten Untersuchung gehört eine Magnetresonanztomografie (MRT) sowie eine Mammasonografie, welche im Anschluss an die MRT-Untersuchung als SLUS durchgeführt werden soll. [24] Eine weitere Ultraschalluntersuchung wird im Intervall von 6 Monaten empfohlen. [24] Eine Mammografie wird in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Parenchymdichte und den mammografischen Vorbefunden alle 1 – 2 Jahre ab einem Alter von 40 Jahren, bei jüngeren Frauen nur nach strenger Indikationsstellung, durchgeführt. [24] Dieses intensivierete Früherkennungsprogramm soll mindestens bis zu einem Alter von 50, längstens bis 70 Jahren, oder bis zu einer sehr guten mammografischen Beurteilbarkeit (Klassifikation nach dem American College of Radiology (ACR) A) durchgeführt werden. [24] Anschließend erfolgt die Betreuung der Patientin in der allgemeinen Früherkennung. [24]

Bei Patientinnen mit lediglich rechnerischer Hochrisikosituation ohne Nachweis einer pathologischen Mutation der Hochrisikogene oder einer Mutation mit nur moderater Penetranz wird die intensivierete Früherkennung ab einem Alter von 30 Jahren oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie empfohlen. [24] Sie beinhaltet eine jährliche MRT sowie eine Mammasonografie in Form eines SLUS. [24] Eine Mammografie sollte bei einem Alter unter 40 Jahren, nur nach strenger individueller Indikationsstellung bei unzureichender Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsmethoden durchgeführt werden. [24] Ab einem Alter von 50 Jahren werden Patientinnen dieser Gruppe in das allgemeine Screeningprogramm aufgenommen. [24]

Abhängig vom Risikoprofil gibt es die chirurgischen Möglichkeiten einer prophylaktischen uni- oder bilateralen Mastektomie sowie einer prophylaktischen bilateralen Salpingo-Oophorektomie. [22] Diese Verfahren sollen neben einer medikamentösen Mammakarzinomprophylaxe entsprechend dem individuellen Risiko der betroffenen Frauen diskutiert werden. [22]

4.2.3 Mammografie

Die Mammografie ist ein Verfahren, bei dem die gesamte Brust mittels Röntgenstrahlung abgebildet wird. [6] Die Standardaufnahmen zur Darstellung der Brust erfolgen stets in den zwei Ebenen kraniokaudal (CC) sowie mediolateral oblique (MLO). [6] Als Indikationskriterien gelten neben dem Mammografie-Screening auffällige klinische Befunde, die Nachsorge nach einem Mammakarzinom, das Vorliegen einer ADH, einer radiären Narbe oder eines LCIS, ein familiäres Brustkrebsrisiko oder eine Hochrisikosituation. [6]

Die Sensitivität der Mammografie bei der Tumordetektion hängt stark von der Brustdichte ab. Die bei einer involutierten, fettreichen Brust sehr hohe Sensitivität von fast 100 % ist bei einer mammografisch dichten Brust auf bis zu 50 % reduziert. [25] Eine Ausnahme besteht bei Mikrokalk tragenden Läsionen, für die die Sensitivität kaum von der Brustdichte abhängt. [6] Etwa 30 % der invasiven Karzinome und bis zu 80 % der In-situ Karzinome enthalten Mikroverkalkungen. [6]

Tabelle 3: Mammografische Dichteklassen [26]

Mammografische Dichteklassen	
ACR A	nach Abschluss der Involution komplett transparente, fettreiche Brust
ACR B	Parenchymanteile locker verteilt, verstreut fibroglanduläre Verdichtungen
ACR C	heterogene Dichte mit einzelnen konfluierenden Gewebsarealen Sensitivität der Mammografie verringert
ACR D	extrem dichtes Brustgewebe Sensitivität der Mammografie deutlich verringert

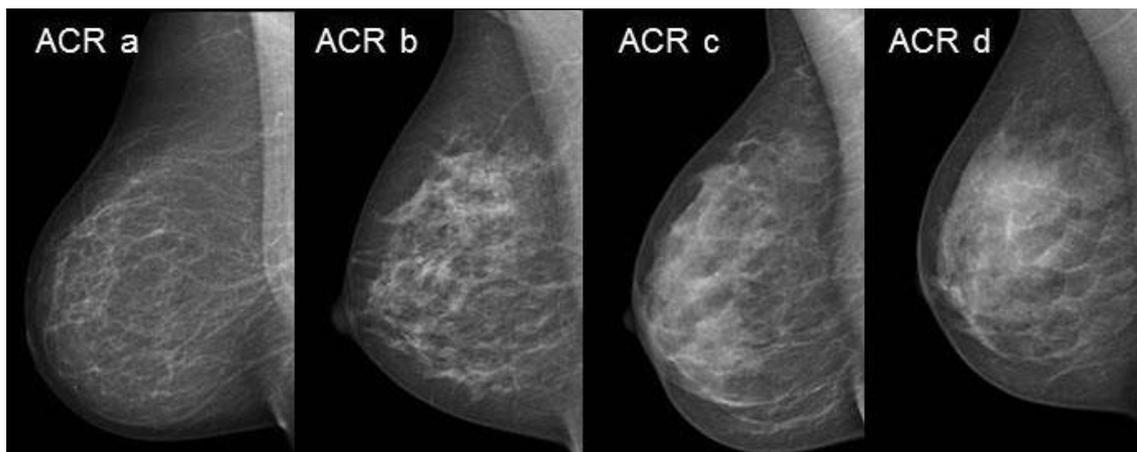


Abbildung 1: Mammografische Dichteklassen [27]

In der Befundung der Mammografie ist die Einteilung der Befunde nach der BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System, vgl. Tabelle 4)-Klassifikation obligat. Diese beinhaltet sowohl eine Einschätzung der Malignomwahrscheinlichkeit als auch die Empfehlung zum weiteren Procedere. [6]

Tabelle 4: BI-RADS-Klassifikation [26]

BI-RADS Kategorie	Befund	Procedere	Malignomwahrscheinlichkeit
0	unvollständig	vergleichende Bildgebung durch Voraufnahmen/weitere Bildgebung notwendig	nicht ermittelbar
1	negativ	Routine Screening	im Wesentlichen 0 %
2	benigne	Routine Screening	im Wesentlichen 0 %
3	wahrscheinlich benigne	Verlaufskontrolle nach 6 Monaten	> 0 % aber ≤ 2 %
4	suspekt	Biopsie	> 2 % aber < 95 %
5	hochgradig malignitätsverdächtig	Biopsie	≥ 95 %
6	histologisch gesicherte Malignität	stadiengerechte Therapie	100 %

Seit 2002 wird in Deutschland flächendeckend ein strukturiertes Mammografiescreening-Programm mit standardisierter Doppelbefundung durchgeführt. [28] Das hypothetische zusätzliche Lebenszeitrisiko durch die Strahlenbelastung der Mammografie an einem

Mammakarzinom zu erkranken ist besonders ab dem 50. Lebensjahr vernachlässigbar. [6] Vor dem 40. Lebensjahr sollte die Indikationsstellung aufgrund der in dieser Altersgruppe höheren Strahlensensibilität der Brust streng erfolgen. [6]

Im Rahmen der aktuellen S3 Leitlinie wird Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr die Teilnahme am Nationalen Mammografiescreening-Programm empfohlen. [27, 29] Ab dem 70. Lebensjahr sollen Früherkennungsmaßnahmen in Abhängigkeit des individuellen Risikoprofils und der Lebenserwartung der Patientin angeboten werden. [29] Bei Frauen zwischen dem 40. und 49. muss die Indikationsstellung zum Mammografiescreening im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen, da zwar eine Reduktion der Brustkrebsmortalität nachgewiesen ist, jedoch gleichzeitig häufiger falsch-positive und falsch-negative Befunde auftreten. [29]

4.2.4 Mammasonografie

Bei der Mammasonografie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren zur Diagnostik gut- und bösartiger Veränderungen des Brustgewebes. [30] Durch unterschiedliche Ausbreitungs- und Reflexionsmuster von Ultraschallwellen kann Gewebe je nach Dichte und Dichteunterschieden differenziert werden. [31] Um eine hochauflösende Diagnostik der Brust zu ermöglichen, wird die Verwendung hochfrequenter Linearschallköpfe mit Frequenzen von mindestens 7,5 – 10 MHz empfohlen. [31]

Die sonografische Untersuchung der Mamma wird laut Standard in Rückenlage mit über dem Kopf verschränkten Armen durchgeführt. [6] Der Schallkopf wird entweder antiradiär, beziehungsweise radiär, oder mäanderförmig transversal, beziehungsweise sagittal, geführt. [6]

Mit Hilfe der Mammasonografie können Herdbefunde anhand ihrer Form (oval, rund irregulär), Orientierung (parallel, antiparallel, je nach größtem vertikalen Durchmesser), Begrenzung (umschrieben, unscharf, Konturwinkelung, Mikrolobulierungen, Spikulierungen), Echogenität (anechoisch, hypoechogen, hyperechogen, komplex) und dorsalen Schallphänomenen (fehlend, Verstärkung, Abschwächung) charakterisiert werden. [32] Typisch für benigne Herde sind eine dünne echoreiche Pseudokapsel, eine ellipsoide Form mit paralleler Ausrichtung, Makrolobulierungen und Hyperechogenität. [32] Als malignitätsverdächtig gelten laut ACR Kriterien wie ein hyperechogener Randsaum, eine unregelmäßige Begrenzung, Spikulierungen, Mikrolobulierungen, die Unterbrechung von Umgebungsstrukturen, eine hypoechogene Binnenstruktur sowie eine zentrale und dorsale Schallauslöschung. [6]

Indikationen für eine Ultraschalluntersuchung der Brust sind auffällige klinische und mammografische Befunde, eine dichte Parenchymstruktur, die Untersuchung von Hochrisikopatientinnen, die Diagnose einfacher Zysten, die Kontrolle von Silikonimplantaten und die Unterstützung interventioneller Methoden. [6] Durch den Einsatz der Sonografie kann die dichteabhängige Sensitivität bei der Erkennung von Brustkrebs erhöht werden, ohne jedoch eine Mortalitätsreduktion zu erreichen. [23]

Die Sensitivität des konventionellen 2D-US beträgt für Läsionen > 5 – 10 mm 90 %, die Spezifität 80 – 90 %. [25] Durch die Hinzunahme der Dopplersonografie kann diese verbessert werden, allerdings sollte die Sonografie aufgrund der eingeschränkten Sensitivität bei kleinen (< 5 mm) und präinvasiven Karzinomen zum Malignomausschluss nur mit mammografischer Korrelation durchgeführt werden. [6, 33] Aufgrund dieser Einschränkungen sowie der starken Untersucherabhängigkeit der

Sonografie, wird diese für den Einsatz im bevölkerungsbasierten Screening derzeit nicht empfohlen. [6, 22] Im Rahmen der aktuellen S3 Leitlinie wird die Sonografie im Hochrisikokollektiv, bei Frauen bis zum 50. Lebensjahr und bei dichtem Brustdrüsengewebe komplementär ergänzend zur Früherkennung empfohlen. Hierdurch kann eine erhöhte Sensitivität erreicht werden, jedoch werden durch die erhöhte falsch-positiv Rate konsekutiv vermehrt Kontrolluntersuchungen und vermehrte histologische Befundsicherungen notwendig.

Wird ein Befund als abklärungsbedürftig eingestuft steht die Sonografie bei erfolgreicher Korrelation als einfache und kostengünstige Biopsiemethode zur Verfügung.

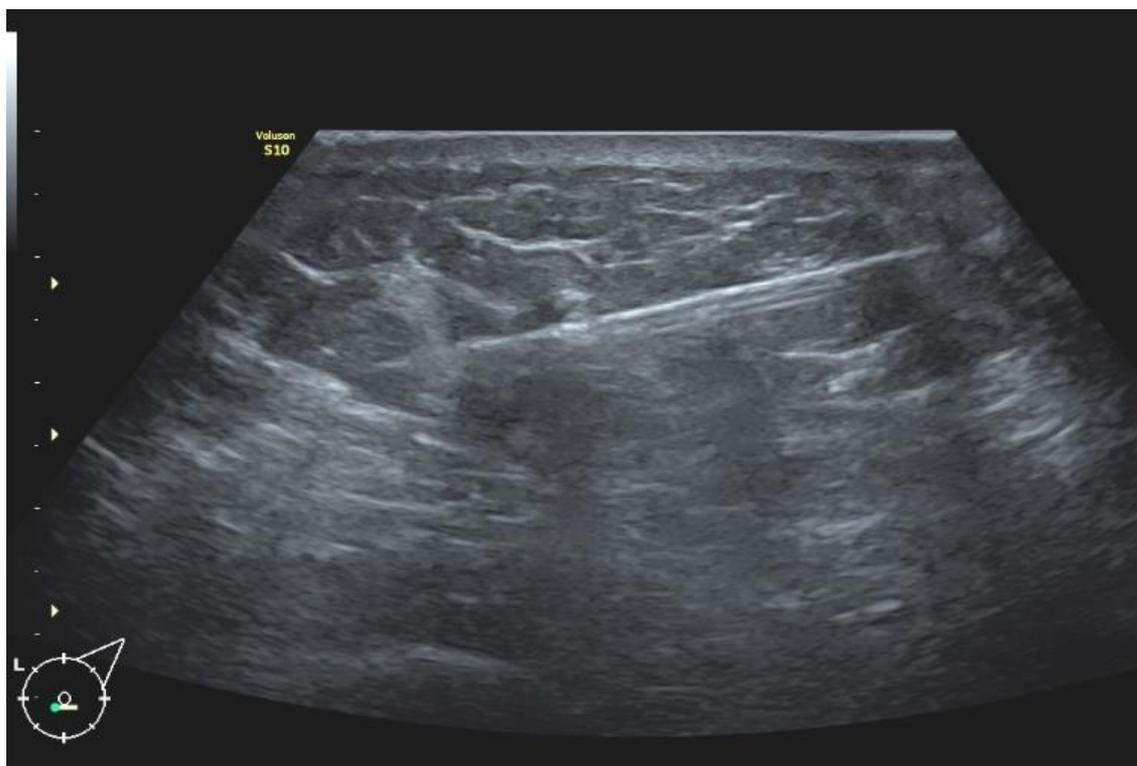


Abbildung 2: Sonografische Stanzbiopsie eines Mammakarzinoms [34]

4.2.5 Magnetresonanztomografie

Bei der MRT wird mit Hilfe einer Kombination von statischen und hochfrequenten Magnetfeldern eine Differenzierung zwischen verschiedenen Gewebearten erreicht. [35] Diese Differenzierung ist anhand der chemischen Zusammensetzung verschiedener Gewebe, wie etwa der Protonendichte, und der daraus resultierenden unterschiedlichen Signalintensitätsverteilung möglich. [35]

Hierfür nutzt die MRT den sogenannten Kernspin des Protons als nicht beeinflussbare Grundeigenschaft des Atomkerns. Dieser ist mit einem magnetischen Moment assoziiert, welches sich nach Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes auf die Spins parallel oder antiparallel ausrichtet. [36] Außerdem reagieren die Spins mit Präzessionsbewegungen, kegelförmigen Ausweichbewegungen, auf das äußere Magnetfeld, welche in einer charakteristischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz (=Kreiselfrequenz) erfolgen. Bei der Magnetresonanztomografie wird mittels Energie in Form von elektromagnetischen Wellen das energetisch stabile Spinsystem aus der Ruhelage gebracht. Nur wenn die Frequenz dieser Welle der Larmorfrequenz entspricht, wird dieses Gleichgewicht erfolgreich gestört und diese Änderung registriert. [36]

Um die MRT-Signale räumlich zuordnen zu können wird mittels der sogenannten Gradiententechnik das Magnetfeld räumlich variiert, so dass die Spins unterschiedlicher Schichten mit unterschiedlichen Frequenzen angeregt werden. Der Gradient wird durch zwei gegenüberliegende Magnetspulen erzeugt. [36] Um ein dreidimensionales Bild und verschiedene Schichtebenen erzeugen zu können werden jeweils drei Paare von gegenüberliegenden Gradientenspulen verwendet. [36] Mittels Short-Tau Inversion Recovery (STIR-) Sequenz werden wasserhaltige Strukturen hyperintens dargestellt. [37]

Durch die intravenöse Gabe von Kontrastmittel (KM) werden die magnetischen Eigenschaften von Geweben verändert und somit ein besserer Gewebekontrast erzielt. [35] Die übliche Feldstärke des Magnetfeldes in der medizinischen Diagnostik beträgt 0,5 – 3 Tesla (T). Auf detaillierte physikalische Funktionsprinzipien sowie den Geräteaufbau soll hier nicht weiter eingegangen werden. Für diese wird auf geeignete Lehrwerke verwiesen. [35, 38, 39]

4.2.5.1 Kontrastverstärkte MRT der Brust

Die MRT der Brust wird in Bauchlage und unter Verwendung spezieller Brustspulen durchgeführt. Die dynamische Beurteilung erfolgt anhand des Kontrastmittelverhaltens der Läsion und deren Umgebung in der Initialphase und im postinitialen Verlauf. [7] Eine homogene Anreicherung ist eher mit einem benignen, eine inhomogene oder ringförmige Anreicherung mit einem suspekten Befund assoziiert. Im Rahmen der Mammakarzinomdiagnostik macht man sich die Neovaskularisation als Charakteristikum von Karzinomen zunutze, um mit hoher Sensitivität pathologische Veränderungen zu detektieren. Anhand der Dynamik der Kontrastmittelaufnahme in den verschiedenen Phasen lassen sich so Läsionen zusätzlich differenzieren vgl. Abbildungen 3 & 4)

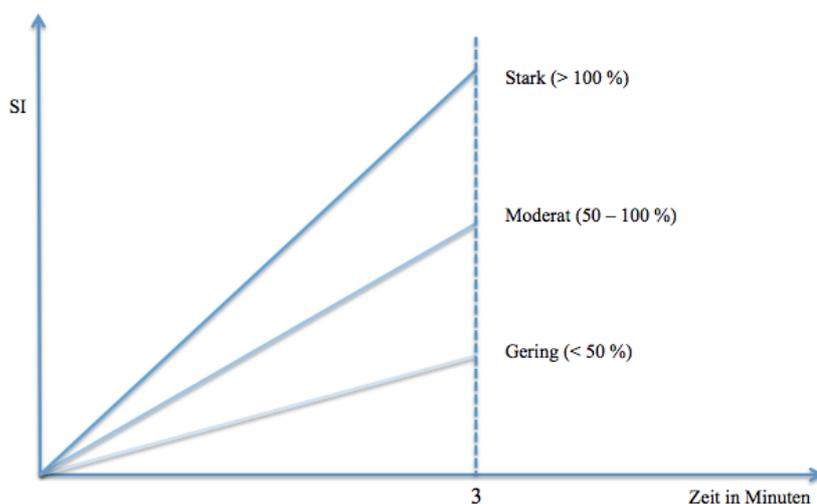


Abbildung 3: Signalintensitätskurve Initialphase

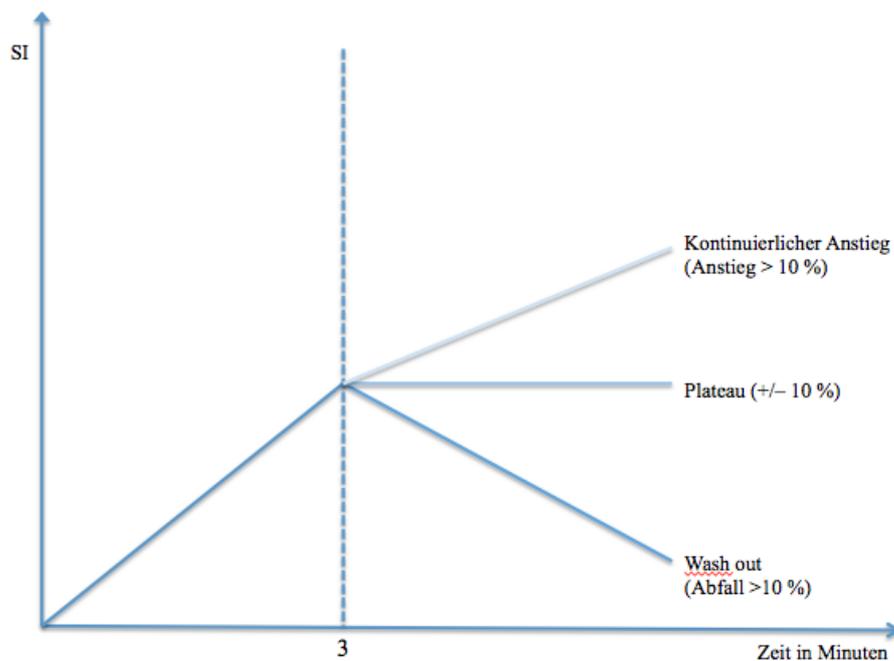


Abbildung 4: Signalintensitätskurve Postinitialphase

Durch die verstärkte Durchblutung im Rahmen der Neovaskularisation ist bei malignen Läsionen in der Regel ein starker initialer Signalanstieg zu beobachten, gefolgt von einem raschen Abfall der Signalintensität (wash out), intermediäres Gewebe erreicht hier eher ein Plateau. Benigne Läsionen neigen eher zu einem langsamen initialen Signalanstieg, gefolgt von einem kontinuierlichen Anstieg. [27] Benigne Läsionen zeigen eher eine späte, geringgradige und anhaltende Kontrastmittelanreicherung. Eine frühe und schnelle Kontrastmittelanflutung sowie ein Plateau- oder sogenanntes Auswaschphänomen sprechen eher für einen malignen Befund. [7]

Die übliche Sequenzabfolge der MRT der Mamma besteht aus den folgenden Sequenzen:

1. Localizer
2. T2w axial
3. STIR axial
4. T1w nativ und kontrastmittelverstärkt

Die Terminologie der MRT-Befunde der Mamma erfolgt anhand des ACR Lexikons. Als Fokus wird eine umschriebene Kontrastmittelaufnahme von < 5 mm bezeichnet. Foci haben eine niedrige Malignitätsrate. Als mass lesion bezeichnet man eine bereits in den nativen T1- und T2-gewichteten Aufnahmen in drei Dimensionen sichtbare Raumforderung. Non-mass lesions sind Areale, deren Kontrastmittelaufnahme sich von der des umgebenden Gewebes unterscheidet ohne dass eine umschriebene Raumforderung sichtbar ist. [40] Zur MRT-basierten Malignitätseinschätzung wird neben

der Größe und der Form der Läsion deren Randbegrenzung beurteilt. [7] Während eine umschriebene Begrenzung eher für eine benigne Läsion spricht, kann eine irreguläre oder spikuliert Begrenzung Hinweis auf einen malignen Prozess sein. [7] Mit Hilfe des Göttingen-Scores, welcher in Tabelle 5 veranschaulicht ist, kann ein Summenscore ermittelt werden, welcher die Malignitätsbeurteilung erleichtert. [41] Tabelle 6 erläutert die anschließende Interpretation des Göttingen-Scores und das entsprechend empfohlene Procedere.

Tabelle 5: Göttingen-Score [7]

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Initialer Signalanstieg	< 50 %	50 – 100 %	100 %
Postinitiales Signalverhalten	weiterer Anstieg	Plateau	Auswasch-Phänomen
Begrenzung der Läsion	scharf	unscharf	
Form der Läsion	rund, ovalär, lobulär	linear, dendritisch, stellär	
Verteilung der KM-Aufnahme	homogen	inhomogen	ringförmig

Tabelle 6: Interpretation Göttingen-Score [7]

Punkte	Kategorie	Bewertung	Procedere
0-1	I	sicher benigne	keine Kontrolle
2	II	wahrscheinlich benigne	ggf. Kontrolle
3	III	unklar	unklar
4-5	IV	wahrscheinlich maligne	Histologie
6-8	V	sicher maligne	Histologie

Da die MRT mit einer Sensitivität von 94 – 100 % die sensitivste Untersuchungsmethode in der Mammadiagnostik ist, wird sie bei bestehenden Unklarheiten nach Ausschöpfung der konventionellen bildgebenden Methoden angewandt. [4, 6, 42-44]

Die hochvariable, im Vergleich zu anderen Methoden relativ niedrige Spezifität (37 – 97 %) macht die MRT allerdings für den Einsatz im allgemeinen Screening unbrauchbar. [4, 6, 30, 42, 43] Durch die große Zahl falsch positiver Befunde besteht

Unklarheit über das Procedere bei auffälligen Befunden in der MRT. [45] Ein weiterer Nachteil der MRT sind die hohen Untersuchungskosten. [6] Vor allem im Hochrisikokollektiv spielt die MRT jedoch eine wichtige Rolle in der Detektion von Mammakarzinomen und Präkanzerosen. [6]

Neben der intensivierten Früherkennung bei Hochrisikopatientinnen ist die Indikation zur MRT speziellen Fragestellungen vorbehalten. Trotz nicht eindeutiger Studienlage, ob ein präoperatives MRT das Operationsergebnis oder die Prognose verbessert, konnten einige nicht randomisierte Studien zeigen, dass die MRT eine sensitive Methode zum lokalen Tumorstaging sowie der Suche nach zusätzlichen Herden darstellt. [46] Die S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung empfiehlt die MRT für die Differenzialdiagnostik zwischen Narbe und Rezidiv bei Zustand nach BET und Radiotherapie eines Mammakarzinoms oder nach Wiederaufbauplastik, zur Tumorsuche bei einem Cancer of Unknown Primary (CUP) -Syndrom bei pathologischen axillären Lymphknoten, zur Evaluation des Therapieansprechens im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie sowie in Einzelfällen zur lokoregionären Ausbreitungsdiagnostik, insbesondere bei Vorliegen eines invasiv lobulären Karzinoms. [6, 47] Die Studienlage zu Prognoseverbesserung und Reduktion der Rezidivrate durch eine präoperative MRT ist bisher nicht eindeutig. [6] Allerdings gibt es Subgruppen, wie etwa Frauen mit erhöhtem Risiko vor einer BET und Frauen mit einem lobulären Mammakarzinom, welche von einer ergänzenden MRT-Diagnostik profitieren. [6]

4.2.6 Second-Look Ultraschall (SLUS)

MRT-geführte Biopsien und Markierungen sind mit einem hohen zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwand verbunden. Zudem ist der Biopsievorgang bei der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsie aufgrund der ferromagnetischen Inkompatibilität der Nadel mit dem Magnetfeld nicht in Echtzeit zu monitorieren. Biopsievorgang und Bildgebung müssen deshalb nacheinander erfolgen, sodass die Repräsentativität der Biopsie schwerer zu beurteilen ist als bei einer ultraschallgeführten Biopsie, bei der die Nadellage im Herd stets dokumentiert wird. Aufgrund dieser Einschränkungen werden Patientinnen mit Auffälligkeiten in der MRT zunächst einer SLUS zugeführt. Beim SLUS findet in Kenntnis des MRT-Befundes eine gezielte sonografische Untersuchung statt. [9] Die Korrelation erfolgt anhand spezifischer Strukturen wie Mamillenlage und -abstand, umschriebener Nachbarbefunde oder Zysten, individueller Parenchymveränderungen sowie Gefäßverläufen. [16] Diese sind nicht auf den Subtraktionsaufnahmen, sondern in den originären Aufnahmen abgebildet, sodass alle Sequenzen mit in die Beurteilung einbezogen werden sollten. Lagerungsbedingte Unterschiede der MRT in Bauchlage und der Sonografie in Rückenlage sollten berücksichtigt werden. Hierdurch kann die Detektionsrate für MR-tomografisch auffällige Befunde im US erhöht werden. [10, 48] Lassen sich die MR-tomografisch suspekten Läsionen sonografisch eindeutig korrelieren, können diese mittels einer sonografisch geführten Biopsie oder einer Exzision nach sonografisch geführter Drahtmarkierung histologisch abgeklärt werden.

Bis zu 56 % der primär in der MRT detektierten Läsionen lassen sich in der SLUS reproduzieren [13] Nach eindeutiger Zuordnung erfolgt eine Malignitätseinschätzung anhand Kriterien der ACR. [6] Die eindeutige Zuordnung der Läsion mittels SLUS ermöglicht die anschließende ultraschallgestützte Biopsie. Die Vorteile einer US-, im Vergleich zur MRT-gesteuerten Biopsie, sind die flächendeckende Verfügbarkeit des Eingriffs, die geringen Untersuchungskosten und der größere Komfort für die Patientin. [49] Weitere Vorteile einer sonografisch gesteuerten Biopsie sind das bessere Erreichen von axillären, präpektoralen und weit oben innen gelegenen Läsionen sowie die Möglichkeit einer real-time Probenentnahme mit Dokumentation der Biopsienadel im Herd.

Eine Schwierigkeit der korrekten Korrelation der in der MRT erhobenen Befunde in der Sonografie stellt die unterschiedliche Positionierung der Patientin während der jeweiligen Untersuchung dar. Während sich die Patientin bei der MRT in Bauchlage (prone position) befindet, die Brust hängt und nicht, oder nur leicht, komprimiert ist, liegt die Patientin

bei der Sonografie in Rückenlage, beziehungsweise Rückenschräglage (supine/supine oblique), während der Arm der zu untersuchenden Seite nach oben gelegt wird, um die Brustdicke und -bewegung zu reduzieren. Hierbei kommt es zu einer Abflachung der verschiedenen Schichten, besonders des Fettgewebes. [48] Aus diesem Grund erscheinen Läsionen im US oft kompakter als in der MRT. [48] Auch erscheinen Läsionen im US lagebedingt weiter posterior gelegen als in der MRT. [48]

In einer prospektiven Studie zeigten Carbonaro et al. eine Verschiebung von Läsionen von im Median 3 – 6 cm entlang der koronaren, axialen und sagittalen Achse beim Lagewechsel der Patientin in der MRT von Bauch- zu Rückenlage, eine Lage vergleichbar mit der Lage bei der Mammasonografie. [50]

Ein weiterer Faktor, welcher die Befundinterpretation beeinflusst, ist die unterschiedliche Bilderzeugung der beiden Methoden. Während bei der kontrastmittelgestützten MRT Läsionen und Gewebe vor allem anhand ihrer Vaskularisierung differenziert werden, macht man sich bei der Sonografie die Transmissionseigenschaften, also Impedanzunterschiede zunutze. [48]

Um eine bestmögliche Korrelation der Befunde zu erreichen, sollen Kriterien wie Lage, Tiefe, umgebendes Gewebe sowie läsionsspezifische Kriterien wie Größe und Form berücksichtigt werden und die Lage der Läsion anhand ihres Bezuges zu festen Strukturen, wie der Mamille, der Haut, oder von Nachbarstrukturen wie bekannten Zysten, Narben, Implantaten oder vorbekannten Karzinomen zu charakterisieren. [48, 51] Zunächst soll in axialen Aufnahmen die Lage innerhalb der Transversalebene bestimmt, und anschließend der Mamillenabstand der Läsion dokumentiert werden. [48] Nach Carbonaro et al. ist der Abstand der Läsion zur Mamille das verlässlichste Kriterium zur Korrelation. (mittlere Verschiebung < 1 cm bei Positionswechsel von Rücken- zu Bauchlage). [50]

Weitere wichtige Korrelationskriterien sind umgebendes Gewebe und Brust-Zonen (mammary zones). [48] Zunächst soll im MRT die Zone bestimmt werden, in welcher die Läsion liegt (subkutanes Fettgewebe, Brustdrüsengewebe (mammary parenchymal zone), retromamilläres Fettgewebe).

Durch die Kompression der verschiedenen Schichten während der US-Untersuchung werden diese Schichten ausgedünnt und Läsionen können weiter posterior erscheinen als in der MRT, bleiben jedoch in der gleichen Zone. [48] Je mehr Brustgewebe vorhanden ist, desto weniger ändert sich die Tiefe der Läsion. [48] Ist nur wenig Brustgewebe

vorhanden, ist die Korrelation erschwert, da die verschiedenen Schichten stärker ausgedünnt werden. [48]

Die Größe und die Form der Läsion sind ebenfalls wichtige Korrelationskriterien. Allerdings stimmen auch sie nicht immer in MRT und US überein. [48] Durch die Kompression mit der US-Sonde erscheinen Läsionen kleiner. Ebenso können, kompressionsbedingt, runde Läsionen im US im Vergleich zum MRT oval erscheinen. [48]

Für das Management nach SLUS gibt es bisher weder bei erfolgreicher noch bei vergeblicher Korrelation ein standardisiertes Vorgehen. Abe et al. ermittelten in einer retrospektiven Studie, dass maligne Läsionen im US oft subtil erscheinen und charakteristische Malignitätskriterien fehlen können. [18] Bei 33 % der Läsionen fehlten diese Kriterien vollständig. [18] Daher sollte die Indikation zur Biopsie großzügig gestellt, und vorwiegend auf in der MRT evaluierten Kriterien basiert werden. [18, 48] Bei einem malignen Biopsieergebnis soll die folgende Therapie entsprechend angepasst werden. Ist das Ergebnis benigne, ist eine Reevaluation und erneute Korrelation der MRT und US-Ergebnisse nötig. [48] Da bei sonografisch okkulten Läsionen eine Malignität nicht ausreichend ausgeschlossen werden kann, ist in diesen Fällen eine MR-gesteuerte Biopsie, Exzision nach MRT-geführter Drahtmarkierung,, zumindest aber eine kurzfristige MRT-Verlaufskontrolle nötig.

4.2.7 Minimalinvasive Diagnosesicherung

Bei suspekten Läsionen kommen zur Diagnosesicherung bevorzugt minimalinvasive Interventionen, wie die sonografisch geführte Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (SB) (Large Core Needle Biopsy), die Feinnadelpunktion oder die Vakuumbiopsie (VB) zum Einsatz. [6] Die histologische Befundsicherung hilft, die Anzahl falsch positiver Befunde zu reduzieren und das weitere (operative) Procedere gegebenenfalls anzupassen. [51] Verglichen mit MRT-geführten Biopsien, sind Biopsien unter Ultraschallkontrolle einfacher, schneller, kostengünstiger und für die Patientin angenehmer durchzuführen. [51] Die breitere Verfügbarkeit von Ultraschallgeräten, verglichen mit MRT-Geräten sowie die geringere anatomische Einschränkung, etwa bei tiefen oder axillären Läsionen und die real-time Probenentnahme stellen zusätzliche Vorteile der sonografisch geführten Biopsie dar. [51] Ein weiterer Vorteil ist der Verzicht auf Kontrastmittel. [12] Die histologische Unterschätzung von B3-Läsionen oder DCIS ist allerdings bei der MRT gesteuerten VB weitaus seltener als bei der SB (intraoperativ gesicherte DCIS bei bioptisch diagnostizierter ADH 20 % versus 40 %) und für die weitere Therapieplanung zu berücksichtigen. [6]

Alle minimalinvasiven Verfahren können, besonders bei kleinen Läsionen, zu einer kompletten Entfernung des Befundes führen, sodass dieser bei einer anschließenden operativen Exzision nicht mehr auffindbar sein kann. [6] Daher ist es insbesondere bei kleinen Läsionen empfehlenswert, die Biopsiehöhle mittels eines Clips zu markieren, um postinterventionell eine radiologische Kontrolle und Lokalisation zu gewährleisten. [6, 48] Wird in einer anschließenden Mammografie die Korrelation der Läsion zur MRT bestätigt, kann gegebenenfalls auf ein Follow Up-MRT verzichtet werden. [48] Im Anschluss an eine Biopsie wird empfohlen, alle Befunde mithilfe der B-Klassifikation einzuteilen, um eine standardisierte Befundbeurteilung zu gewährleisten. [19] (vgl. Tabelle 1) Bei nicht palpablen Befunden besteht die Möglichkeit der präoperativen Drahtmarkierung, welche sonografisch, mammografisch oder kernspintomografisch erfolgen kann. [6] Im Falle eines fehlenden sonografischen Korrelates wird bei mass und non-mass lesions eine MRT gesteuerte VB durchgeführt. Bei segmentalen Anreicherungen wird eher die primäre MRT-gesteuerte Drahtmarkierung mit nachfolgender Exzision empfohlen. Ebenso kann eine Korrelation der MRT mit der Mammografie erfolgen, um eine stereotaktische Biopsie von Mikrokalk tragenden Läsionen zu ermöglichen.

4.3 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms sollte immer interdisziplinär unter Berücksichtigung tumorspezifischer und patientenbezogener Kriterien im informierten Einverständnis der Patientin erfolgen. [23]

Die operative Therapie bildet einen wichtigen Pfeiler der multimodalen Therapie des Mammakarzinoms. Je nach Radikalität wird eine brusterhaltende Therapie (BET) mit lokaler Tumorexzision, welcher sich in der Regel eine adjuvante Radiatio anschließt, von einer, gegebenenfalls modifiziert radikalen, Mastektomie unterschieden. [52]

Die Gleichwertigkeit der BET mit anschließender Bestrahlung der operierten Brust im Vergleich zur Mastektomie konnte durch zahlreiche Studien mit einem Follow Up (FU) von mehr als 20 Jahren gezeigt werden. [53-55] Neben dem adjuvanten Einsatz nach einer BET kann die Radiotherapie auch bei ausgedehnten Tumoren mit Lymphknotenbefall zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle und im Hochrisikokollektiv sogar zu einem verbesserten Gesamtüberleben beitragen. [56]

Der Einsatz medikamentöser Therapieformen bei histologisch gesichertem Mammakarzinom ermöglicht eine höhere Rate an pathologischer Komplettremission. [57] Hierbei ist die primär systemische Therapie (PST) äquivalent zur adjuvanten Systemtherapie. [57] Eine dringliche Empfehlung zur PST besteht bei triple-negativen Tumoren, Östrogen-, Progesteron- und Her2-positiven Tumoren, G3 Tumoren, inflammatorischen Mammakarzinomen, Tumoren mit großer lokaler Ausbreitung, vor BET sowie in Einzelfällen bei geplanter adjuvanter Chemotherapie. [57]

Die adjuvante Systemtherapie in kurativer Absicht stellt einen unverzichtbaren Bestandteil der Mammakarzinomtherapie dar. [57]

Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht in der Regel bei ungünstigen Prognosefaktoren wie einem triple-negativen oder Her2-positiven Tumor, bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, jungen Patientinnen (< 35 Jahre) oder einer aggressiven Tumorbilogie. [57]

5 **Problemstellung**

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Vorhersagekriterien für eine erfolgreiche Korrelation im SLUS zu identifizieren, die diagnostische Sicherheit des SLUS zu analysieren und zu ermitteln, wie sicher ein negativer oder benigne beurteilter SLUS ein Malignom, beziehungsweise eine high risk Läsion, ausschließen kann.

6 Studiendesign und Methoden

Im Folgenden erfolgt eine Darstellung der formalen Vorabklärungen und der Datenauswertung. Außerdem werden die Zusammenstellung des Kollektivs sowie die verwendeten technischen und statistischen Hilfsmittel genannt.

6.1 Art der Datenerhebung

Die Studie wurde retrospektiv in der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Klinikums der Universität München durchgeführt.

Ein individuelles Einverständnis der Patientinnen war nicht notwendig, da zu jeder Zeit die Anonymität der eingeschlossenen Personen gewahrt wurde und es sich um eine rein statistische Auswertung der im Rahmen der klinischen Routinediagnostik erhobenen Daten handelte.

6.2 Ethikantrag

Nach Prüfung der Studie durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Referenznummer 573-16) bestanden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

6.3 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen, bei denen zwischen dem 01. Januar 2011 und dem 31. Dezember 2013 ein dediziertes MRT der Mamma durchgeführt wurde. Klinische Angaben, wie die Indikation zur MRT-Untersuchung sowie die Beschreibung der Läsionen anhand der Kriterien Größe, Lokalisation, mass oder non-mass lesion wurden den entsprechenden radiologischen Befundberichten entnommen. Die Sichtung der histopathologischen Befunde erfolgte über die klinikumseigene elektronische Datenbank. Zur Erhebung des Follow Up wurden die Befundberichte bis mindestens 2 Jahre nach der in die Analyse einbezogenen Untersuchung gesichtet. Falls keine weiteren Befundberichte vorlagen, wurde die Patientin telefonisch kontaktiert. Folgende MR Indikationen ergaben sich: auffälliger klinischer Befund (wie etwa eine Mamillensekretion, Schmerzen oder ein auffälliger Hautbefund der Mamma), auffälliger Tastbefund, vorangehende nicht konklusive Bildgebung, Staging und Therapieplanung bei einem histologisch gesicherten Mammakarzinom, Hochrisikoscreening bei Patientinnen mit familiärer Vorbelastung und Rezidivausschluss bei Patientinnen nach operativer Therapie eines Mammakarzinoms. Mehrfachindikationen wurden berücksichtigt. Unvollständige Untersuchungen sowie aufgrund mangelnder Qualität nicht auswertbare Befunde, wurden nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen. In der Studie wurden nur Läsionen berücksichtigt, welche in den mammografischen und sonografischen Voruntersuchungen okkult gewesen waren, und im betroffenen Areal keinen Mikrokalk aufwiesen.

Die MRT-Befundung und die SLUS-Untersuchungen wurden sämtlich von spezialisierten Mammadiagnostikerinnen mit mindestens 7 Jahren Erfahrung in der Mammadiagnostik durchgeführt. Die Befundung des MRT und der SLUS wurden stets von derselben Person durchgeführt. Aus Ermangelung diesbezüglicher Standardprotokolle, wurde die Entscheidung, ob im Anschluss an die MRT-Untersuchung ein SLUS durchgeführt werden sollte, von der jeweils befundenden Radiologin getroffen.

6.4 Klassifikation der Läsionen

Die Charakterisierung der Läsionen erfolgte anhand der schriftlichen Befundberichte nach MRT BI-RADS-Klassifikation nach den folgenden Merkmalen: Die Läsionen wurden in mass und non-mass lesions unterteilt, Kriterium zur Einschätzung, ob ein Befund als suspekt zu werten war, stellte vor allem die Kontrastmittelanreicherung dar. Alle Läsionen wiesen ein abnormales Kontrastmittelenhancement auf. Für alle Läsionen wurden Lokalisation (Seite, Quadrant, Mamillenabstand, Tiefe), maximale Größe, Form, Begrenzung, Ausrichtung, Beziehung zu den Nachbarstrukturen, Echogenität (hyper-/hypo-/iso-/heteroechogen) und Art der Kontrastmittelanreicherung (homogen, heterogen, umschrieben, irregulär) dokumentiert.

Zusätzlich erfolgte für alle Läsionen mit SLUS-Korrelat eine nachträgliche Befundung der MRT- und US-Befunde im Konsensus zweier Befunderinnen (Fachärztinnen für Radiologie mit mehrjähriger Erfahrung in der Mammadiagnostik). Hierbei wurden für die Ultraschallbilder die Kriterien Randbegrenzung, Ausrichtung, Homogenität, dorsale Schallphänomene beurteilt und ein US BI-RADS vergeben. Für die MRT-Datensätze wurde nachträglich ein MRT BI-RADS vergeben. Die radiologische Einordnung erfolgte verblindet bezüglich der histologischen Befunde.

6.5 Datenauswertung

Alle relevanten Daten wurden aus der Datenbank des Instituts für Klinische Radiologie (mittlerweile Klinik und Poliklinik für Radiologie) der LMU München erhoben. Wichtige Informationen, wie Brustdichte, Anzahl und Lokalisation der vorbekannten Herde, Art und Ergebnis der vorhergehenden Untersuchungen wurden gesichtet. Relevante Daten wie Patientenalter, Untersuchungsdatum, Indikation zur MRT, MRT-Befund, nachfolgendes Procedere, Ergebnisse des jeweiligen Procedere sowie histologische Ergebnisse, beziehungsweise radiologisches Follow Up, wurden erhoben und mittels Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2011, Microsoft Corporation, Redmond, USA) dargestellt. Die Datenauswertung erfolgte mittels SAS Statistics (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Mittels Chi-Quadrat Test, t-Test und Fisher Exakt Test wurde die Verteilung und die Signifikanz der Ergebnisse ermittelt. Ergebnisse mit einem p-Wert von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet. Sofern verfügbar wurden die histologischen Ergebnisse der auffälligen MRT-Befunde dokumentiert. Die histologischen Präparate wurden entweder mittels Stanzbiopsie oder im Rahmen einer operativen Probeexzision gewonnen.

Um die diagnostische Qualität des SLUS zu beurteilen, errechneten wir dessen Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert (positive predictive value, PPV; negative predictive value, NPV; vgl. Tabelle 28). Die zur Berechnung der entsprechenden statistischen Parameter verwendete Einteilung sowie nicht berücksichtigte Daten sind in Tabelle 22 dargestellt. Da B3 Läsionen im klinischen Alltag eine Herausforderung darstellen und trotz benigner Histologie eine operative Exzision nach bioptischer Sicherung, indiziert ist, fertigten wir zwei Analysen an:

In Analyse A wurden B3-Läsionen mit Indikation zur operativen Entfernung zugerechnet und als „therapiebedürftig“ klassifiziert.

In Analyse B wurden die B3-Läsionen den benignen Läsionen zugerechnet. In Analyse A wurden Befunde als richtig positiv gewertet, welche in MRT oder SLUS suspekt imponierten und in der histologischen Auswertung eine B3-Läsion, ein DCIS oder ein invasives Karzinom ergaben. Richtig negativ wurden die Befunde gewertet, welche im SLUS okkult waren sowie jene, welche im SLUS als benigne bewertet wurden und im Anschluss eine benigne Histologie, beziehungsweise ein Fibroadenom, ergaben und/oder bei denen das FU unauffällig war.

In Analyse B wurden B3-Läsionen als benigne gewertet und somit bei benigner Klassifizierung oder sofern sie okkult waren als richtig negativ angesehen.

Um die Zuverlässigkeit der diagnostischen Aussagekraft von MRT und SLUS zu objektivieren, ermittelten wir auch den Vorhersagewert der MRT und US BI-RADS. Diese ermittelten wir in beiden Fällen nachträglich anhand elektronisch archivierter Aufnahmen im Konsensus zweier Befunderinnen nur für die Befunde mit Korrelat im SLUS. In der Beurteilung der jeweiligen BI-RADS-Kriterien wurden in Analyse A Befunde als richtig positiv gewertet, die bei histologischem Ergebnis einer B3-Läsion, eines DCIS oder invasivem Karzinom der BI-RADS Kategorie 4 oder 5 zugeordnet wurden. Richtig negativ wurden Befunde bewertet, welche bei benignem histologischem Ergebnis einschließlich Fibroadenom der BI-RADS Kategorie 1 oder 2 zugeordnet wurden. In Analyse B wurden DCIS und invasive Karzinome, die der BI-RADS-Kategorie 4 oder 5 zugeordnet wurden als richtig positiv gewertet, B3-Läsionen und benigne histologische Ergebnisse inklusive Fibroadenome, die der BI-RADS-Kategorie 1 oder 2 zugeordnet wurden als richtig negativ.

Um eine Aussage zur langfristigen Zuverlässigkeit des SLUS treffen zu können, berücksichtigten wir in einer weiteren Analyse die jeweiligen FU-Ergebnisse. Ausgeschlossen wurden Befunde, für die keine Histologie und keine Dokumentation zum FU vorlag sowie Befunde, bei denen die Histologie nicht verwertbar war (beispielsweise nach einer neoadjuvanten Chemotherapie). Negativ wurden für Analyse A Befunde gewertet, bei denen zwar keine Dokumentation zur Histologie vorlag, das FU jedoch unauffällig war sowie histologisch benigne Befunde und Fibroadenome unabhängig vom FU-Ergebnis. Positiv wurden für Analyse A Befunde mit fehlender histologischer Dokumentation und Nachweis eines Karzinoms im FU gewertet sowie alle histologisch gesicherten B3-Läsionen, DCIS und invasive Karzinome unabhängig vom FU-Ergebnis. In Analyse B wurden histologisch gesicherte B3-Läsionen unabhängig vom FU als negativ bewertet, die übrige Einteilung ist äquivalent zu Analyse A.

Zur Berechnung der Parameter für den SLUS wurden Befunde der Kategorie negativ ohne oder mit sonografisch benignem Äquivalent als richtig negativ gewertet, Befunde der Kategorie positiv mit suspektem Äquivalent als richtig positiv.

Fehlende Angaben wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Nicht auswertbare Histologien und Fälle, in denen nach auffälligem MRT kein SLUS indiziert war, wurden nicht berücksichtigt. Bei der Auswertung mittels US BI-RADS wurden Fälle in denen retrospektiv keine Schallbilder zugänglich waren nicht berücksichtigt. Der direkte Vergleich der Qualitätsparameter von MRT und SLUS ist in unserer Erhebung nur eingeschränkt möglich, da ein FU nur für auffällige MRT-Befunde dokumentiert wurde.

Für unauffällige MRT-Befunde wurde kein weiteres FU dokumentiert. Falsch negative MRT-Befunde werden daher in unserer Analyse nicht berücksichtigt.

Tabelle 22 stellt die Kodierung der Daten dar.

6.6 Verwendete Geräte

Verwendet wurden die MRT- und Sonografiegeräte der Klinik und Poliklinik für Klinische Radiologie der LMU München am Standort Großhadern.

6.6.1 Magnetresonanztomografen

Alle Untersuchungen wurden an Geräten der Siemens Healthcare AG durchgeführt. Neben zwei Geräten mit einer Feldstärke von 3 T und einer Tunnelbreite von 70 cm (MAGNETOM Skyra und MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) wurde ein Gerät mit einer Feldstärke von 1,5 T und einer Tunnelbreite von 60 cm verwendet (MAGNETOM Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die genauen Untersuchungsprotokolle sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Untersuchungsprotokolle MRT-Geräte

Gerätename		SD	SR	TR	TE	α	FoV	Matrix	TI
MAGNETOM Verio (3 T)	T2	2	0,8 x 0,8	5230	88	127 °	359 x 359	448 x 425	
	TSE								
	T2	2	1,41 x 1,41	6700	46	128 °	360 x 360	256 x 205	210.000
	STIR								
	R								
	T1	2	0,7 x 0,7	6,5	3,47	15 °	360	512 x 512	
MAGNETOM Skyra (3 T)	T2	2	0,8 x 0,8	6490	107	160 °	359 x 359	448 x 448	
	TSE								
	T2	2	0,94 x 0,94	7700	57	157 °	360 x 360	384 x 269	220.000
	STIR								
	R								
	T1	1,5	0,8 x 0,8	5,2	2,46	10 °	359 x 359	448 x 425	
MAGNETOM Symphony (1,5 T)	T2	3	0,68 x 0,68	6280	71	180 °	350 x 350	512 x 282	
	TSE								
	T2	3	1,09 x 1,09	7670	68	180 °	350 x 350	320 x 256	150.000
	STIR								
	R								
	T1	1,5	1,09 x 1,09	9,1	4,76	25 °	350 x 350	320 x 320	

α : Flipwinkel, FoV: Field of View in mm, SD: Schichtdicke in mm, SR: spatial resolution in mm, STIR: short-T1-inversion recovery, TE: Echozeit in ms, TI: Inversionszeit, TR: Repetitionszeit in ms, TSE: Turbo-Spin-Echo, VG: Voxelgröße in mm

Die MRT Untersuchung wurde unter Verwendung einer dedizierten bilateralen Mehrkanal-Brustspule mit Vorrichtung zur Immobilisierung durchgeführt.

Als kontrastmitteldynamische Sequenzen wurden an allen Scannern sechs T1 gewichtete Sequenzen nativ und nach manueller intravenöser Injektion von 0,2 ml/kg Körpergewicht Gadopentetat-Dimeglumin Injektionslösung (Magnograf® 0,5 mmol/ml) und anschließender Spülung durch manuelle Injektion von 20 ml Natriumchlorid-Lösung, mit einer zeitlichen Auflösung der Einzelsequenzen von 2 Minuten erstellt.

Die Untersuchung der Patientinnen wurde in Bauchlage unter Immobilisierung der Brust durchgeführt. Prämenopausale Patientinnen wurden, sofern möglich, in der zweiten Woche ihres Menstruationszyklus untersucht.

Die Bilddaten wurden von Fachärztinnen der Radiologie mit mindestens 7 Jahren Erfahrung in der Mammadiagnostik befundet. Dokumentiert wurden bei allen Läsionen mindestens die Größe der Läsionen in allen drei Raumrichtungen sowie das Kontrastmittelverhalten, wobei insbesondere eine frühzeitige Kontrastmittelanreicherung als suspekt bewertet wurde. In Abhängigkeit vom Ergebnis der MRT wurde die Indikation für das weitere Procedere gestellt und die Patientinnen telefonisch oder persönlich über den Befund in Kenntnis gesetzt.

Sofern eine histologische Sicherung der Läsion stattfand, wurde das weitere Procedere an das Ergebnis der Histologie angepasst. Bei Patientinnen, bei denen nach Abschluss der Bildgebung auf eine Probenentnahme verzichtet wurde, wurde in der Regel im Abstand von 3 – 6 Monaten ein FU MRT durchgeführt.

6.6.2 Sonografiegeräte

Bei allen Patientinnen mit der Indikation für einen SLUS wurde dieser mittels eines Siemens Acuson Antares Schallgeräts mit 13,5 MHz Standard Linear-Schallkopfes (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Zeitspanne zwischen MRT und SLUS betrug maximal sechs Wochen. Während der Untersuchung fand eine direkte Korrelation mithilfe der MRT-Befunde statt.

Nur Läsionen, welche in Position, Größe und Form der in der MRT nachgewiesenen Läsion entsprachen, wurden als sonografisches Korrelat gewertet.

6.6.3 Biopsiegeräte

Die sonografisch geführten Biopsien wurden mittels eines automatischen Biopsiesystems 12 G der Firma BARD (BARD GmbH, Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Es wurden standardmäßig unter örtlicher Betäubung nach Stichinzision mindestens 4 Stanzbiopsien entnommen.

6.6.4 Histopathologische Aufarbeitung

Die Proben wurden unmittelbar nach Entnahme in vierprozentiger Formalinlösung fixiert. Die histopathologische Auswertung erfolgte im Pathologischen Institut der LMU München nach Standardprotokoll. Zunächst wurden die Proben in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und anschließend in heißes Paraffinwachs eingebettet. Die gehärteten Blöcke wurden mittels Standard Microtom in 5 µm dicke Scheiben geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

6.7 Follow Up

Ein FU wurde für die Patientinnen mit einem auffälligen MRT Befund anhand elektronisch verfügbarer Befundberichte bis zum Jahresende 2015 erstellt. Somit ergibt sich ein FU-Zeitraum von mindestens zwei Jahren.

6.8 Interessenkonflikt

Es bestand zu keiner Zeit ein Interessenkonflikt.

7 Ergebnisse

7.1 Patientenkollektiv

1450 Untersuchungen an 1398 Patientinnen wurden ausgewertet, davon wurden 1109 als unauffällig gewertet. Bei 341 von 1450 Patientinnenuntersuchungen fielen insgesamt 535 kontrastmittelanreichernde Herdbefunde oder non-mass lesions auf.

Indikationen für die Durchführung der MRT waren:

- Hochrisikoscreening (35,4 %, n = 584)
- inkonklusive Mammografie oder Sonografie (25,0 %, n = 411)
- lokales Staging bei histologisch gesichertem Mammakarzinom (23,2 %, n = 382)
- ein auffälliger klinischer Befund (10,8 %, n = 178)
- Tastbefund (5,2 %, n = 86)
- Rezidivausschluss nach operativer Therapie eines Mammakarzinoms (4,1 %, n = 68)
- MRT-Verlaufskontrolle eines auffälligen Befundes (28,0 %, n = 461)

Es wurden Mehrfachindikationen berücksichtigt. Es befanden sich 53,3 % (n = 285) der Läsionen in der rechten und 46,7 % (n = 250) der Läsionen in der linken Brust. 27,9 % (n = 149) lagen im oberen äußeren Quadranten, 22,8 % (n = 122) im oberen inneren, 18,7 % (n = 100) im unteren äußeren und 17,2 % (n = 92) im unteren inneren. 12,9 % der Befunde (n = 69) lagen zentral und 0,2 % (n = 1) axillär. Das Alter der Patientinnen, bei denen ein auffälliges MRT vorlag, lag zwischen 21 und 81 Jahren (Mittelwert: 48,9 Jahre, Standardabweichung (SD) 11,9 Jahre). Das Alter der Patientinnen mit einem unauffälligen MRT lag zwischen 13 und 85 Jahren (Mittelwert 50,2, SD 12,5 Jahre). Patientinnen mit einem unauffälligen MRT waren signifikant älter als Patientinnen mit einem auffälligen MRT (p = 0,035).

Abbildung 5 beschreibt die Verteilung der Brustdichte nach ACR bei Patientinnen mit auffälligem MRT. Mit 56,9 % (n = 282) der Patientinnen wurde die Brustdichte der ACR-Kategorie C am häufigsten zugeordnet, bei 7,3 % (n = 39) der Patientinnen lag aufgrund des jungen Patientenalters keine Mammografie vor.

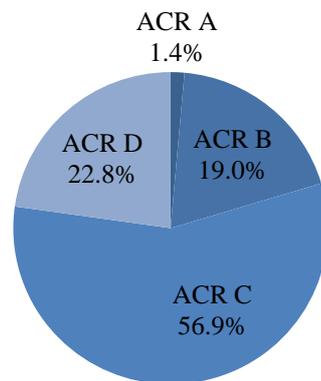


Abbildung 5: Verteilung der Brustdichte bei Patientinnen mit auffälligem MRT

7.2 Untersuchungsindikationen und weiteres Vorgehen

Bei 59,8 % (n = 320) der auffälligen MRT-Befunde war die Untersuchungsindikation ein primäres, histologisch gesichertes Mammakarzinom oder eine Screeninguntersuchung in Hochrisikosituation. In 40,2 % (n = 215) bestand eine andere Untersuchungsindikation.

Abbildung 6 zeigt eine Übersicht über das empfohlene Procedere bei auffälligem MRT Befund. Für 82,8 % (n = 443) der auffälligen Läsionen wurde ein SLUS empfohlen, in 17,2 % (n = 82) der Läsionen wurde kein SLUS sondern eine anderweitige Abklärung empfohlen. 10,4 % (n = 46) der empfohlenen SLUS wurden nicht durchgeführt, im Verlauf trat in dieser Gruppe bei 2 Patientinnen ein Rezidiv auf. Bei 397 Patientinnen (74,2 % aller auffälligen Läsionen) wurde ein SLUS durchgeführt.

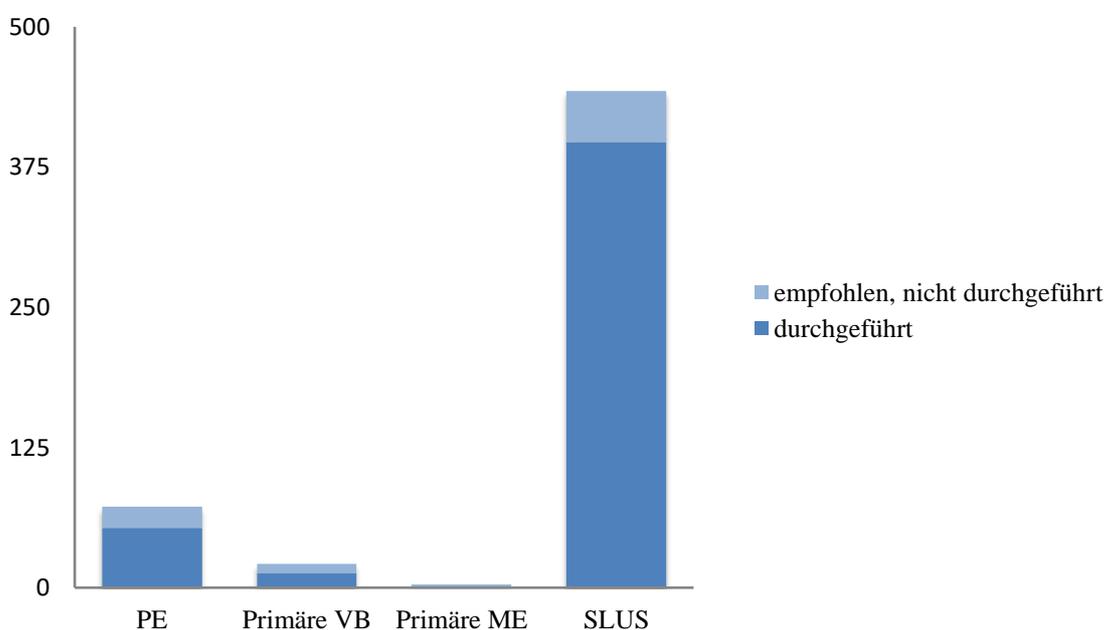


Abbildung 6: Durchgeführte Untersuchungen zur Abklärung auffälliger MRT Befunde

In 72,3 % (n = 287) der durchgeführten SLUS konnte im SLUS kein Äquivalent zur in der MRT aufgefallenen Läsion gefunden werden. In diesem Fall wurde je nach radiologischer Einschätzung der Malignitätswahrscheinlichkeit und klinischer Gesamtkonstellation eine histologische Abklärung oder eine radiologische Verlaufskontrolle empfohlen. Für 16,4 % (n = 47) wurde eine MRT-gestützte VB empfohlen, welche bei 44,7 % (n = 21) durchgeführt wurde. Für 33,4 % (n = 96) wurde eine PE nach MRT Drahtmarkierung empfohlen, welche bei 76,0 % (n = 73) durchgeführt wurde. Für 1,4 % (n = 4) wurde eine Milchgangsexzision (ME) empfohlen und durchgeführt. Die übrigen Läsionen wurden verlaufskontrolliert.

7.3 Morphologie und Größenverteilung auffälliger Läsionen im MRT

Abbildung 7 stellt die Größenverteilung der Läsionen im MRT dar (n = 535). Mehr als die Hälfte der Läsionen waren kleiner als 10 mm (55,3 %). Nur wenige Läsionen waren größer als 30 mm (4,8 %).

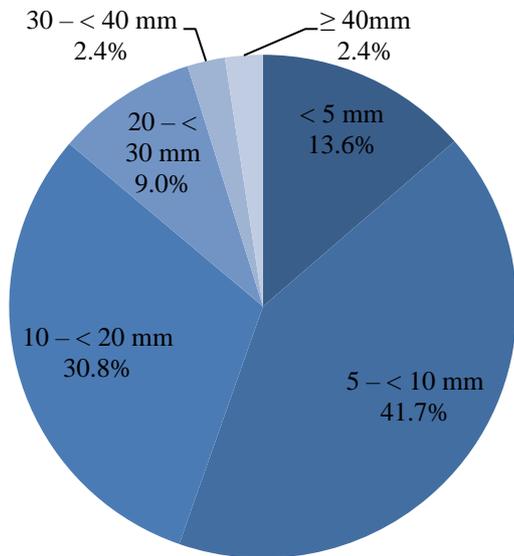


Abbildung 7: Größenverteilung auffälliger Läsionen im MRT

Bei 53,5 % der Läsionen (n = 286) handelte es sich um non-mass lesions, bei 46,5 % (n = 249) um mass lesions. Der mittlere maximale Durchmesser der Läsionen in der MRT betrug 11,6 mm (2,0 – 70,0 mm; SD = 8,99).

7.4 Histologische Befunde und Follow Up

Tabelle 8 vergleicht die histologischen Ergebnisse der nicht korrelierbaren mit den erfolgreich korrelierten Läsionen. Fehlende Ergebnisse sind unter anderem durch Einsatz von radiologischen Verlaufskontrollen anstelle von histologischer Sicherung bedingt und wurden für die Angabe der Prozentanteile, ebenso wie histologisch nicht verwertbare Biopsien (z.B. nach Chemotherapie oder Mastektomie), nicht berücksichtigt.

Die histologische Aufarbeitung der im SLUS okkulten Befunde ergab ein invasives Karzinom, 9 DCIS, 17 B3-Läsionen, 2 Fibroadenome und 56 benigne Befunde. 26 Histologien waren, etwa nach Chemotherapie, nicht verwertbar, für 176 Läsionen ist kein histologisches Ergebnis verfügbar. Im SLUS benigne gewertete Befunde wurden nur in 2 Fällen histologisch gesichert und ergaben eine B3-Läsion und ein Fibroadenom. Der Anteil invasiver Karzinome ist im Kollektiv mit suspektem SLUS deutlich höher als in den übrigen (28,4 % vs. 1,2 % ohne Äquivalent vs. 0 bei benigne bewertetem Äquivalent). Der Anteil benigner Histologien ist hingegen deutlich niedriger als im Kollektiv ohne SLUS Äquivalent (37,8 % vs. 65,8 % vs. 0 bei benigne bewertetem Äquivalent).

Tabelle 8: Histologie der Läsionen, bei denen ein SLUS durchgeführt wurde

Histologie	Kein Äquivalent	Äquivalent benigne bewertet	Äquivalent mit Indikation zur histologischen Sicherung
Benigne	56 (19,5 %)	0	28 (36,8 %)
B3-Läsion	17 (5,9 %)	1 (2,8 %)	10 (13,2 %)
DCIS	9 (3,1 %)	0	6 (7,9 %)
Invasives Karzinom	1 (0,3 %)	0	21 (27,6 %)
Fibroadenom	2 (0,7 %)	1 (2,8 %)	9 (11,8 %)
Keine verwertb. Histo	26 (9,1 %)	4 (11,8 %)	0
Missing	176 (61,3 %)	28 (82,4 %)	2 (2,6 %)
Gesamt	287	34	76

Die Ergebnisse des radiologischen FU sind in Tabelle 9 dargestellt. Das FU betrug für alle Läsionen mindestens 24 Monate. In 73,5 % (n = 211) der Befunde ohne Korrelat im SLUS war das radiologische FU mittels MRT oder Sonografie unauffällig. In einem Fall (0,3 %) war das radiologische FU auffällig, in 7 % (n = 20) wurde kein radiologisches FU durchgeführt, für die übrigen 19,2 % (n = 55) ist das weitere Procedere nicht dokumentiert.

Tabelle 9: Radiologisches Follow Up

	Kein Äquivalent gefunden	Äquivalent bewertet	benigne	Äquivalent biopsiert/exzidiert
Missing	55 (19,2 %)	1 (2,9 %)		36 (53,7 %)
Follow Up unauffällig	211 (73,5 %)	28 (82,4 %)		30 (44,8 %)
kein Follow Up	20 (7,0 %)	5 (14,7 %)		1 (1,5 %)
Follow Up auffällig	1 (0,3 %)	0		0
Gesamt	287	34		67

Abbildung 8 zeigt die verschiedenen histologischen Befunde in Kombination mit einem unauffälligen radiologischen FU der im SLUS okkulten Befunde. Es wird deutlich, dass ein großer Anteil der Befunde ohne SLUS Korrelat benigne sind, allerdings dürfen das in einem Fall gesicherte invasive Karzinom sowie die 9 Fälle von DCIS, nicht unberücksichtigt bleiben.

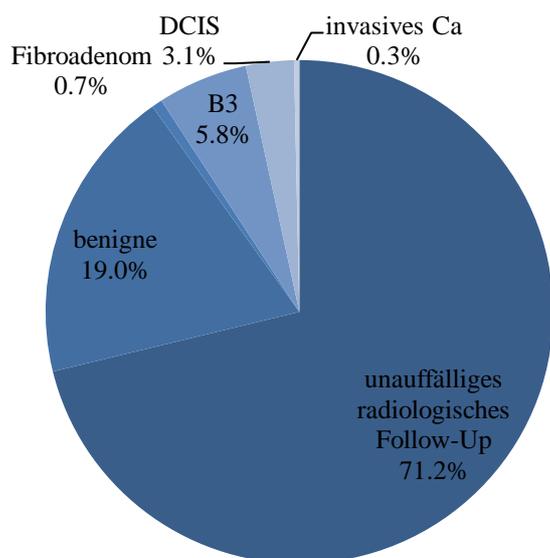


Abbildung 8: Histologie bzw. Follow Up bei Befunden ohne sonografischem Äquivalent

7.5 Patientinnen im Hochrisikokollektiv

Bei 58,7 % (n = 233) der Patientinnen, bei denen ein SLUS durchgeführt wurde, bestand die Indikation zur MRT in einem synchron bestehenden Mammakarzinom oder einer Screeninguntersuchung in Hochrisikosituation. Abbildung 9 zeigt den Anteil an Patientinnen der beiden genannten Indikationen an der Gesamtzahl der MRTs, der Gesamtzahl der durchgeführten SLUS, der benigne gewerteten SLUS und der suspekt gewerteten SLUS. Bei den im SLUS als benigne bewerteten Befunden betrug der Anteil der beiden Indikationen 58,5 %, bei den histologisch gesicherten suspekten SLUS-Befunden 56,7 %.

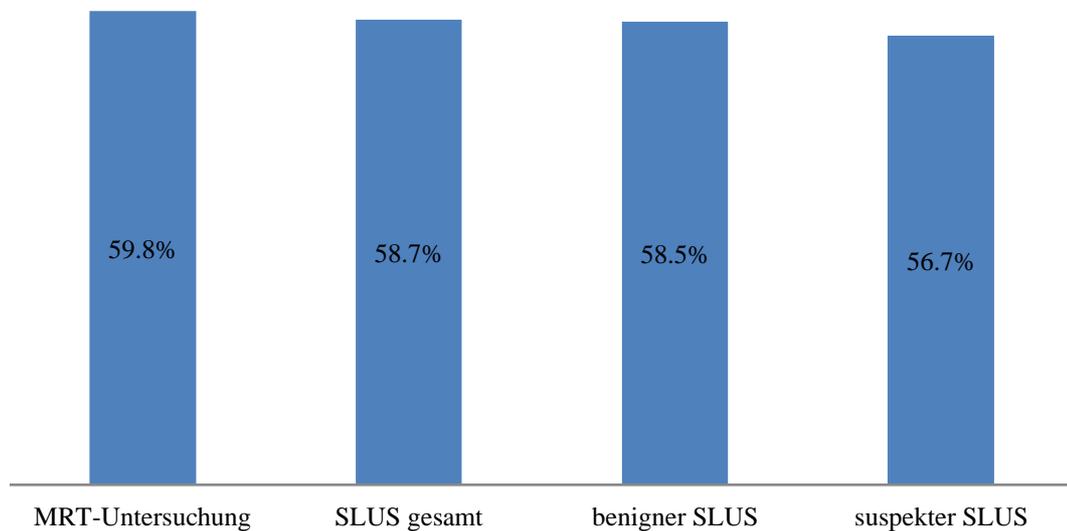


Abbildung 9: MRT-Indikationen Mammakarzinom bzw. Hochrisikokollektiv

7.6 Erfolgreiche SLUS-Korrelation

In 27,7 % (n = 110) der durchgeführten SLUS wurde ein Äquivalent zu dem in der MRT entdeckten Läsion gefunden. 30,1 % (n = 34) der erfolgreich korrelierten Läsionen wurden nach dem SLUS als benigne eingestuft. In keinem dieser Fälle war das FU auffällig. In 82,4 % (n = 28) war das radiologische FU unauffällig, in 1,5 % (n = 5) wurde kein FU durchgeführt. 6 Befunde wurden zusätzlich histologisch gesichert, darunter die 5 Läsionen ohne FU. Die Histologie war in 4 Fällen nicht auswertbar und ergab jeweils einen benignen Befund und eine B3-Läsion (vgl. Tabelle 8).

In 19,9 % der durchgeführten SLUS (n = 76) wurde ein Äquivalent gefunden und die Indikation zur histologischen Sicherung gestellt, welche in 88,2 % (n = 67) mit sonografischer Stanzbiopsie erfolgte. Zusätzlich wurde nach der sonografischen Biopsie zur Sicherung der Diagnose in 9,0 % (n = 6) der Fälle eine PE nach MRT-Drahtmarkierung, bei 6,0 % (n = 4) eine MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie sowie in 1 Fall (1,5 %) eine Milchgangsexzision durchgeführt. Die histologischen Ergebnisse sind in Tabelle 8 und in Abbildung 10 dargestellt. Histologisch wurden 37,8 % (n = 28) benigne Läsionen, 12,1 % (n = 9) Fibroadenome, 13,5 % (n = 10) B3-Läsionen, 8,1 % (n = 6) DCIS und 28,4 % (n = 21) invasive Karzinome gesichert.

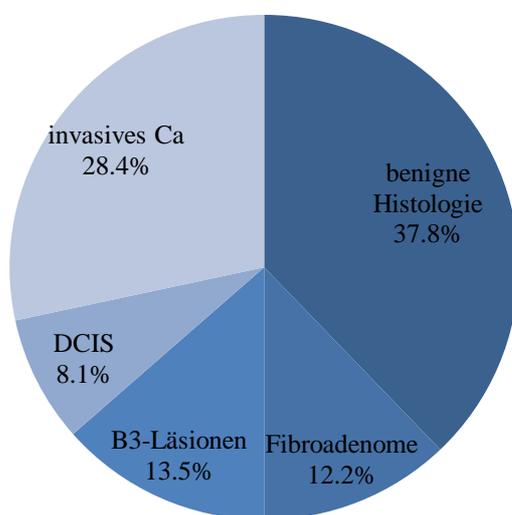


Abbildung 10: Histologische Ergebnisse bei suspektem SLUS

In 7 der 9 Fälle, bei denen nach SLUS eine Stanzbiopsie empfohlen aber nicht durchgeführt wurde, erfolgte die histologische Sicherung nach SLUS auf andere Weise (z.B. Mitresektion im Rahmen der durchgeführten Operation eines anderen Befundes), hierbei handelte es sich um 3 benigne und 1 B3 Läsion, 2 DCIS und 1 Fibroadenom.

7.7 Einflussfaktoren

Der Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen Korrelation und den folgenden Faktoren wurde untersucht: MRT-Indikation, Patientenalter, Brustdichte der Patientin, Morphologie, Größe und Histologie der Läsion.

7.7.1 Einfluss des Patientenalters

Frauen mit Äquivalent im SLUS waren im Durchschnitt älter als Frauen ohne Äquivalent (48,31 vs. 47,25 Jahre). Allerdings war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,441$).

Frauen mit benigne gewertetem SLUS Äquivalent waren jünger als Frauen mit sonografisch suspekt bewertetem Äquivalent. Der Alters-Mittelwert sowie das obere und untere Quartil sind in Abbildung 11 dargestellt.

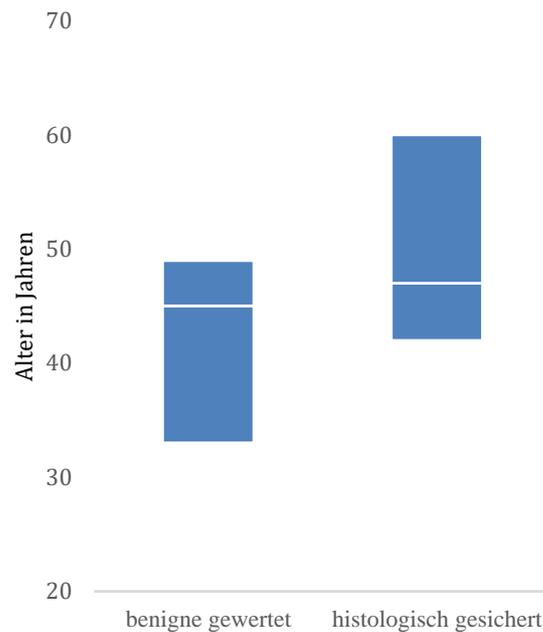


Abbildung 11: Altersverteilung SLUS

7.7.2 Einfluss der Brustdichte

Abbildung 12 vergleicht die Verteilung der Brustdichte nach ACR der Patientinnen, bei denen im SLUS kein Äquivalent gefunden wurde mit den Patientinnen, deren Befunde erfolgreich korreliert wurden, unabhängig von der anschließenden Malignitätseinschätzung. Fehlende ACR-Klassifikationen („missing“) liegen bei Patientinnen vor, die aufgrund ihres Alters nicht mammografiert wurden. Im Kollektiv ohne SLUS Korrelat lag zu 80,1 % eine dichte Brust (ACR C/D) vor, im Kollektiv mit SLUS Korrelat in 68,2 %. Bei einer Brustdichte von ACR A betrug die Rate an erfolgreichen Korrelationen 100 % (2/2), bei ACR B 32,3 % (21/65), ACR C 24,7 % (53/215), ACR D 24,4 % (22/90). Je dichter die Brust der Patientin war, desto seltener konnte der Befund korreliert werden. Hieraus kann abgeleitet werden, dass eine dichte Brust die sonografische Korrelation erschweren kann. Die unterschiedliche Korrelationshäufigkeit bei weniger dichtem Brustdrüsengewebe (ACR A/B) im Vergleich zu dichtem Drüsengewebe (ACR C/D) war nicht signifikant ($p = 0,125$).

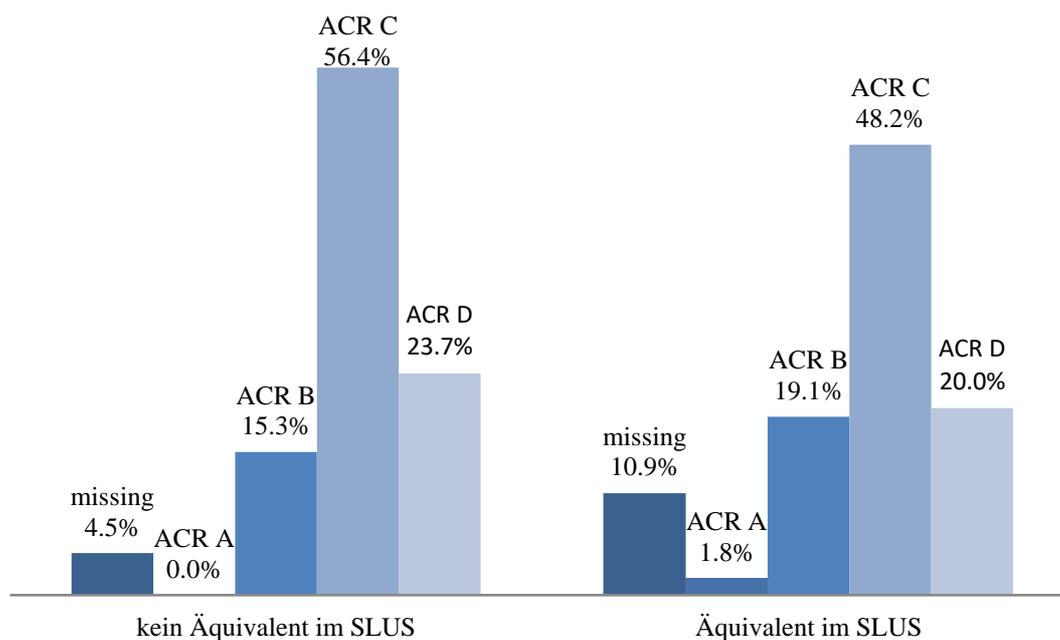


Abbildung 12: Verteilung der Brustdichte SLUS

Ein dichtes Brustgewebe stellt neben kleinen Befunden und non-mass lesions eine besondere Herausforderung für den Untersucher dar.

7.7.3 Zusammenhang zwischen der Morphologie (mass lesions versus non-mass lesions) und der Korrelierbarkeit

50,6 % (n = 201) der Läsionen, bei denen ein SLUS durchgeführt wurde waren non-mass lesions. In 82,6 % (n = 166) der non-mass lesions konnte kein Äquivalent gefunden werden, 17,4 % (n = 35) wurden erfolgreich korreliert. In 40 % (n = 14) der korrelierten Befunde wurde das Äquivalent benigne, in 60 % (n = 21) suspekt bewertet.

49,4 % (n = 196) der SLUS fanden bei mass lesions statt. In 61,7 % der mass lesions (n = 121) wurde kein Äquivalent gefunden, 38,3 % (n = 75) wurden erfolgreich korreliert. In 26,7 % (n = 20) der korrelierten Befunde wurde das Äquivalent benigne bewertet, in 73,3 % (n = 55) suspekt. Tabelle 10 vergleicht die Korrelationsraten von mass und non-mass lesions. Gerade für kleine non-mass lesions stellt die sonografische Detektion eine besondere Herausforderung dar. Der Anteil maligner Befunde (DCIS und invasives Karzinom) an den mass lesions betrug 30,2 %, der Anteil an den non-mass lesions 15,3 %.

Tabelle 10: Korrelationen mass lesions vs. non-mass lesions

	Non-mass lesions	Mass lesions
Kein Äquivalent	166 (82,6 %)	121 (61,7 %)
Äquivalent gesamt	35 (17,4 %)	75 (38,3 %)
benigne bewertet	14 (6,9 %)	20 (10,2 %)
suspekt (+/-Biopsie)	21 (10,5 %)	55 (28,1 %)
Gesamt	201	196

Abbildung 13 stellt die Detektionsraten von mass und non-mass lesions dar. Die sonografische Detektionsrate ist bei mass lesions signifikant höher als bei non-mass lesions (38,3 % vs. 17,4 %, $p < 0,001$).

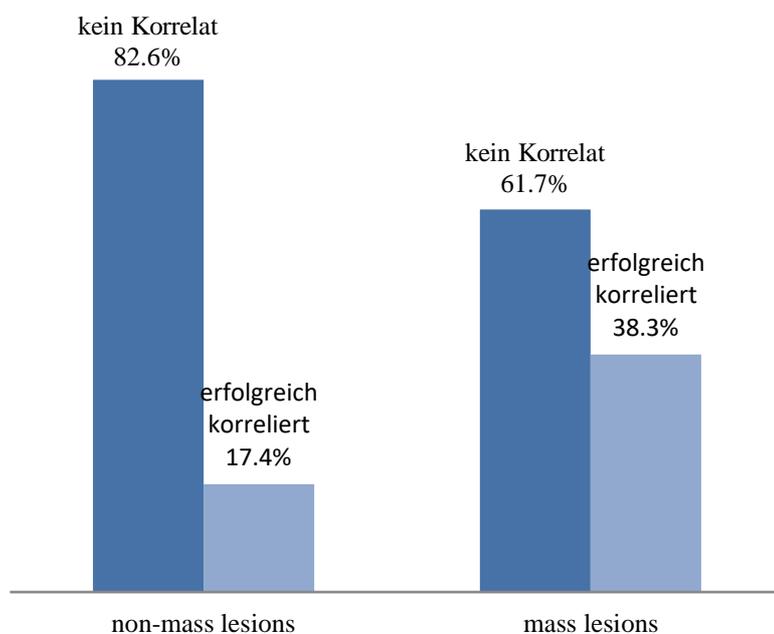


Abbildung 13: Korrelationsraten non-mass vs. mass lesions

Die histologischen Befunde wurden hinsichtlich des Anteils maligner Befunde an den mass und non-mass lesions ausgewertet. Non-mass lesions zeigten sich nicht signifikant häufiger nicht abklärungsbedürftig und mass lesions nicht signifikant häufiger abklärungsbedürftig (also histologisch B3 Läsion oder maligne) (Analyse A, $p = 0,082$, vgl. Tabelle 11). Jedoch waren non-mass lesions signifikant häufiger mit einem benignen histologischen Ergebnis einschließlich B3-Befund (Analyse B, $p = 0,005$) vergesellschaftet, mass lesions häufiger mit einem malignen Ergebnis (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 11: Malignität mass vs. non-mass lesions Analyse A

	Benigne (ohne B3)	B3, DCIS, invasives Karzinom	$p = 0,082$ Gesamt
Non-mass lesion	85	39	124
Mass lesion	73	53	126
Gesamt	158	92	250

Tabelle 12: Malignität mass vs. non-mass lesions Analyse B

	Benigne (incl. B3)	DCIS/ invasives Karzinom	$p = 0,005$ Gesamt
Non-mass lesion	105	19	124
Mass lesion	88	38	126

Gesamt	193	57	250
---------------	-----	----	-----

7.7.4 Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße und der Korrelierbarkeit

Die maximale Größe (gemessen in der MRT) der Läsionen ohne Äquivalent betrug 11,7 mm, der Läsionen mit Äquivalent 11,6 mm ($p = 0,915$). Tabelle 13 und Abbildung 7 stellen die Mittelwerte inklusive 95 % Konfidenzintervall (KI) sowie die Standardabweichung der Größenverteilungen der Läsionen im MRT dar. Der maximale Durchmesser einer Läsion in der MRT stand in keinem Zusammenhang mit der Korrelationswahrscheinlichkeit. Läsionen mit und ohne SLUS Äquivalent unterscheiden sich folglich magnetresonanztomografisch nicht in der Größe.

Tabelle 13: Größenverteilung der Läsionen in der MRT gesamt

	Mittelwert	95 % KI des Mittelwerts	Standardabweichung	$p = 0,915$
Kein Äquivalent	11,7 mm	10,6 – 12,8 mm	9,8 mm	
Äquivalent	11,6 mm	10,4 – 12,9 mm	6,6 mm	

Betrachtet man die Läsionen getrennt nach mass und non-mass lesions, (vgl. Tabelle 14) zeigt sich, dass bei mass lesions ein signifikanter Zusammenhang zwischen Größe und Korrelationswahrscheinlichkeit besteht ($p = 0,026$). Die Größenverteilung der mass lesions ist in Abbildung 14 dargestellt. Bei non-mass lesions steht die Größe nicht signifikant in Zusammenhang mit der Korrelationswahrscheinlichkeit ($p = 0,575$).

Tabelle 14: Größenverteilung mass vs. non-mass

		Mittelwert	95 % KI des Mittelwerts	Standardabweichung	
Mass	Kein Äquivalent	9,0 mm	7,8 – 10,3 mm	7,2 mm	$p = 0,026$
	Äquivalent	11,0 mm	9,8 – 12,2 mm	5,3 mm	
Non-mass	Kein Äquivalent	13,7 mm	12,0 – 15,4 mm	11,2 mm	$p = 0,575$
	Äquivalent	12,6 mm	9,8 – 15,5 mm	8,5 mm	

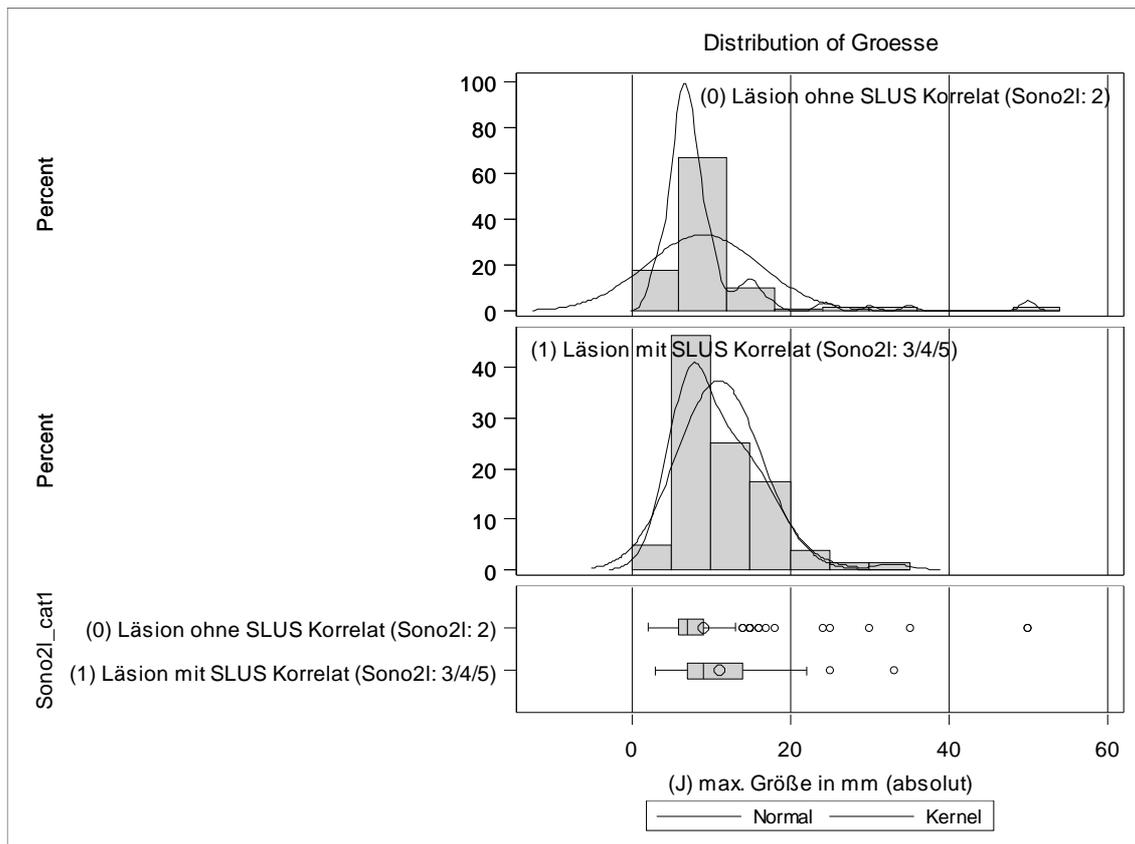


Abbildung 14: Größenverteilung mit vs. ohne Äquivalent mass lesions

Die Größe der nach SLUS benigne gewerteten Läsionen war geringer als die von Läsionen mit suspektem Äquivalent, welche anschließend biopsiert oder exzidiert wurden (10,09 mm, SD 5,37 vs. 12,01 mm SD 6,96). Der arithmetische Mittelwert sowie die jeweilige SD der maximalen absoluten Größe sind in Abbildung 15 dargestellt. Läsionen, die benigne eingeschätzt wurden waren im Durchschnitt kleiner als jene ohne Äquivalent. Allerdings ist die kleinste korrelierte Läsion 4 mm groß, die kleinste im gesamten Kollektiv 2 mm, diese zeigte kein sonografisches Korrelat. Sehr kleine Läsionen sind somit sonografisch schwerer zu korrelieren.

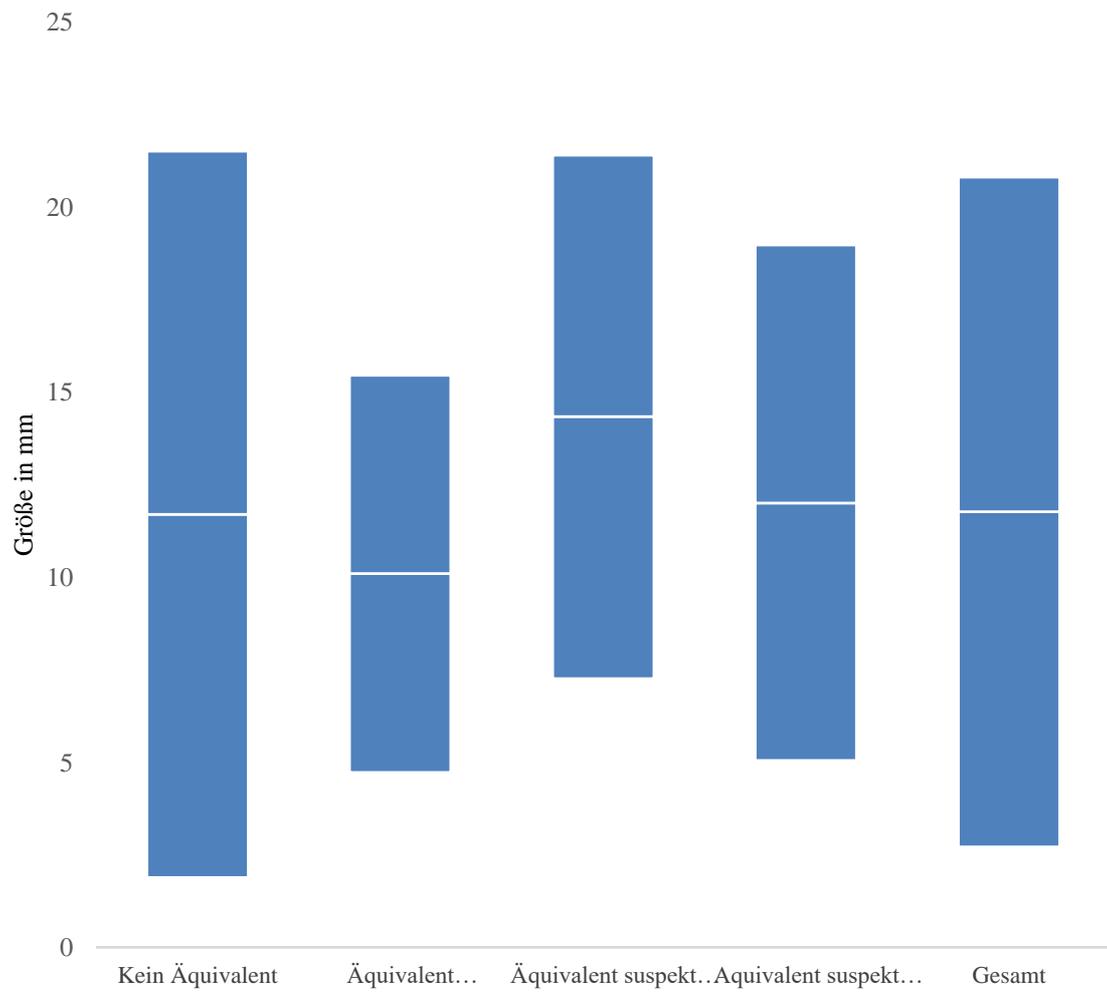


Abbildung 15: Maximale absolute Läsionsgröße

7.7.5 Zusammenhang zwischen Histologie und Korrelierbarkeit

Die Gesamtmalignitätsrate (DCIS und invasives Karzinom) unter allen durchgeführten SLUS betrug 9,3 % (n = 37). Tabelle 15 vergleicht die Malignitätsraten der Subgruppen. Diese war im Kollektiv ohne sonografisches Korrelat signifikant niedriger als im Kollektiv mit Korrelat (3,5 % vs. 24,5 %, p = 0.0003). Die Rate an invasiven Karzinomen war in der Subgruppe mit suspekt bewertetem SLUS signifikant höher als in der Subgruppe ohne sonografisches Äquivalent (28,4 % vs. 1,2 %, p = 0.0001). Keine sonografisch benigne gewertete Läsion ergab in der histologischen Sicherung einen malignen Befund, wohingegen die Malignitätsrate (invasives Karzinom und DCIS) im Kollektiv mit suspektem SLUS mit 35,5 % am höchsten war. Das FU der benigne bewerteten Befunde war in keinem Fall auffällig.

Tabelle 15: Anteil an histologisch gesicherten Malignomen

	Malignitätsrate (invasiv + DCIS?)
Alle SLUS	9.3% (37/397)
Ohne Äquivalent	3.5 % (10/287)
Mit Äquivalent	24.5 % (27/110)
Mit benigne gewertetem Äquivalent	0 % (0/34)
Mit suspekt gewertetem Äquivalent (+/- Biopsie)	35.5 % (27/76)

Tabelle 16 vergleicht die Detektionsraten, unabhängig davon, ob das Korrelat sonografisch maligne oder benigne imponierte. Selbst wenn B3 Läsionen, welche häufig diskretere sonografische Korrelate zeigen, zu den abklärungsbedürftigen Befunden gezählt werden (Analyse A), kann eine höhere Korrelationsrate erzielt werden als bei benignen Läsionen (58,5 % vs. 26,9 %). Werden nur DCIS und invasive Karzinome als maligne betrachtet (Analyse B), wird eine Korrelationsrate von 73,0 % erreicht. Maligne Befunde fanden mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Korrelat im SLUS.

Tabelle 16: Detektionsraten nach Histologie

	Analyse A		Analyse B
Exzisionsbedürftige Befunde (B3, Malignom)	58.5 % (38/65)	Maligne Befunde (DCIS, invasives Karzinom)	73.0 % (27/37)
Kein Exzisionsbedarf	26.9 % (99/368)	Benigne Befunde (B2, B3)	27.8 % (110/396)

Tabelle 17 fasst die Korrelationsraten zusammen.

Tabelle 17: Korrelationsraten

	Korrelationsrate
Non-mass lesions	17,4 % (35/201)
Mass lesions	38,3 % (75/196)
Exzisionsbedürftig (B3, Malignom, Analyse A)	58,5 % (38/65)
Nicht Exzisionsbedürftig (B2, Analyse A)	26,9 % (99/368)
Maligne (DCIS, invasives Karzinom, Analyse B)	73,0 % (27/37)
Benigne (B2, B3, Analyse B)	27,8 % (110/396)
ACR A	100 % (2/2)
ACR B	32,3 % (21/65)
ACR C	24,7 % (53/215)
ACR D	24,4 % (22/90)
≤ 5 mm	23,5 % (12/51)
5 ≤ 10 mm	25,1 % (42/167)
10 ≤ 20 mm	33,9 % (42/124)
20 ≤ 30 mm	30,6 % (11/36)
30 ≤ 40 mm	30,0 % (3/10)
> 40 mm	0 % (0/9)

In der Prädiktion einer erfolgreichen Korrelation ist in unserer Auswertung lediglich die morphologische Differenzierung in mass und non-mass lesions signifikant ($p < 0,001$), außerdem im Kollektiv der mass lesions der maximale Durchmesser der Läsion in der

MRT ($p = 0,026$). Das Alter der Patientin ($p = 0,441$), die Brustdichte (ACR A/B vs ACR C/D, $p = 0,125$) und der maximale Durchmesser der Läsion in der MRT für mass und non-mass Läsionen gemeinsam ($p = 0,915$) und innerhalb des Kollektivs der non-mass lesions ($p = 0,575$) sind nicht signifikant für die Korrelationswahrscheinlichkeit.

Der Anteil an biopsierten Läsionen (primär und nach SLUS) bei allen in der MRT neu aufgefallenen Befunden war mit 31,8 % (170/535) höher als im Kollektiv mit durchgeführtem SLUS (25,9 %; 103/397).

7.7.6 Verlässlichkeit der Korrelation

Die Auswertung des prädiktiven Wertes der sonografischen Korrelation ergab, dass Läsionen ohne SLUS-Korrelat signifikant häufiger ein nicht abklärungsbedürftiges (Analyse A, $p = 0,015$) oder benignes (Analyse B, $p < 0,001$) histologisches Ergebnis haben und Läsionen mit SLUS-Korrelat häufiger ein abklärungsbedürftiges (Analyse A) oder malignes (Analyse B) Ergebnis. Tabelle 18 und 19 zeigen die Anzahl der jeweiligen Läsionen.

Tabelle 18: Korrelation und Histologie Analyse A

	Benigne Befunde (ohne B3)	B3, DCIS, invasives Karzinom	$p = 0,015$ Gesamt
Kein SLUS-Korrelat	59	28	87
SLUS-Korrelat	40	41	81
Gesamt	99	69	168

Tabelle 19: Korrelation und Histologie Analyse B

	Benigne (incl. B3)	DCIS oder invasives Karzinom	$p < 0,001$ Gesamt
Kein SLUS-Korrelat	76	11	87
SLUS-Korrelat	51	30	81
Gesamt	127	41	168

Anschließend berücksichtigten wir zusätzlich die sonografische Malignitätseinschätzung der Untersucher. Wurde eine Läsion im SLUS benigne bewertet oder zeigte sie kein Korrelat war sie signifikant häufiger mit einem nicht abklärungsbedürftigen (Analyse A, $p = 0,018$) oder benignen (Analyse B, $p < 0,001$) Befund vergesellschaftet, bei suspekt gewertetem Befund häufiger mit einem abklärungsbedürftigen (Analyse A) oder malignen (Analyse B) Befund.

Tabelle 20 und 21 zeigen die Anzahl der jeweiligen Läsionen.

Tabelle 20: Korrelationsgüte mit Malignitätseinschätzung Analyse A

	Benigne (ohne B3)	Befunde B3, DCIS, invasives Karzinom	p = 0,0193 Gesamt
Kein/benignes SLUS- Korrelat	60	29	89
Suspektes SLUS- Korrelat	39	40	79
Gesamt	99	69	168

Tabelle 21: Korrelationsgüte mit Malignitätseinschätzung Analyse B

	Benigne (incl. B3)	Befunde DCIS oder invasives Karzinom	p < 0,0001 Gesamt
Kein/benignes SLUS- Korrelat	78	11	89
Suspektes SLUS- Korrelat	49	30	79
Gesamt	127	41	168

8 Auswertung: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des SLUS sowie der im Konsensus befundeten Bilddaten von MRT und Ultraschall

Tabelle 22: Kodierung Datensammlung

Analyse A	Histologie
nicht in Analyse	missing
	keine (verwertbare) Histologie (z.B. nach Chemo)
negativ	benigne
	Fibroadenom
positiv	B3-Läsion
	DCIS
	invasives Karzinom
Analyse B	Histologie
nicht in Analyse	missing
	keine (verwertbare) Histologie (z.B. nach Chemo)
negativ	benigne
	B3-Läsion
	Fibroadenom
positiv	DCIS
	invasives Karzinom
MRT	MRT
negativ	unauffälliges MRT
positiv	auffälliges MRT

SLUS	SLUS
nicht in Analyse	missing
	nicht empfohlen/indiziert
	empfohlen aber nicht durchgeführt
negativ	SLUS, aber im Ultraschall kein Äquivalent gefunden
	SLUS, Äquivalent gefunden und als gutartig gewertet
positiv	SLUS, Äquivalent gefunden und Stanzbiopsie empfohlen aber nicht durchgeführt
	SLUS, Äquivalent gefunden und biopsiert oder nach sonogr. Drahtmarkierung exziiert
US BI-RADS	US BIRADS
nicht in Analyse	missing
	keine Schallbilder
negativ	I
	II
positiv	IV
	V
MRT BI-RADS	MRT BI-RADS
nicht in Analyse	missing
negativ	II
positiv	III
	IV
	V
Total	

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die in der Konsensus-Nachbefundung vergebene US BI-RADS Kategorie.

Tabelle 23: US-BIRADS

US-BIRADS	
I	1 (0,9 %)
II	52 (47,3 %)
III	0
IV	47 (42,7 %)
V	9 (8,2 %)
Keine Schallbilder	1 (0,9 %)

Tabelle 24 stellt die Parameter Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV des SLUS der Analysen A und B dar. Es werden die Werte mit und ohne die Ergebnisse der radiologischen und histologischen FU Untersuchungen berücksichtigt.

Tabelle 24: Ergebnisse SLUS ohne/mit Berücksichtigung FU

	Analyse A	Analyse B
Sensitivität ohne FU	58,0 % (45 – 70)*	73,2 % (57 – 86)*
Sensitivität mit FU	58,0 % (45 – 70)*	73,2 % (57 – 86)*
Spezifität ohne FU	60,6 % (50 – 70)*	61,4 % (52 – 70)*
Spezifität mit FU	86,4 % (81 – 90)*	84,4 % (80 – 88)*
PPV ohne FU	50,6 % (39 – 62)*	38,0 % (27 – 50)*
PPV mit FU	50,6 % (39 – 62)*	38,0 % (27 – 50)*
NPV ohne FU	67,4 % (57 – 77)*	87,6 % (79 – 94)*
NPV mit FU	89,5 % (85–93)*	96,0 % (93–98)*

* 95 % KI in %

Abbildung 16 vergleicht die Sensitivität des SLUS in Analyse A (58,0 %) und B (73,2 %) unter Berücksichtigung des FU. Die Auswertung ohne FU erfolgt nur für Befunde mit vorliegender Histologie, berücksichtigt somit nicht die korrekt benigne klassifizierte Befunde, für die das FU unauffällig war. Dargestellt sind jeweils der arithmetische Mittelwert sowie das 95 % KI. Diese Darstellungsweise wurde auch für folgende Abbildungen übernommen.

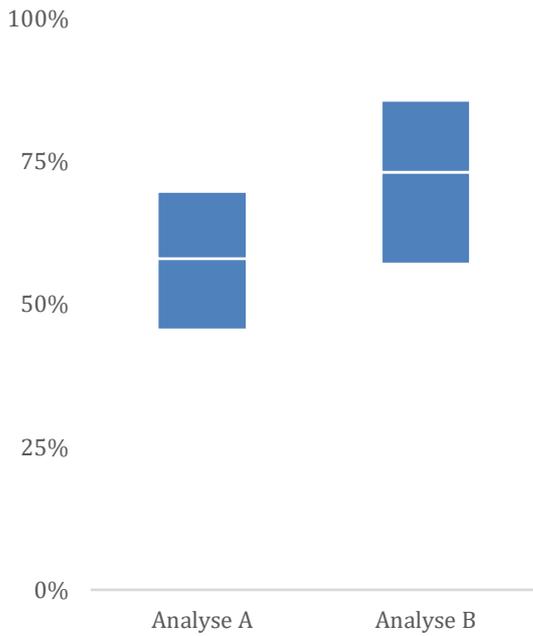


Abbildung 16: Sensitivität SLUS

Abbildung 17 vergleicht die Spezifität des SLUS aus den Analysen A (86,4 %) und B (84,4 %) unter Berücksichtigung des FU.

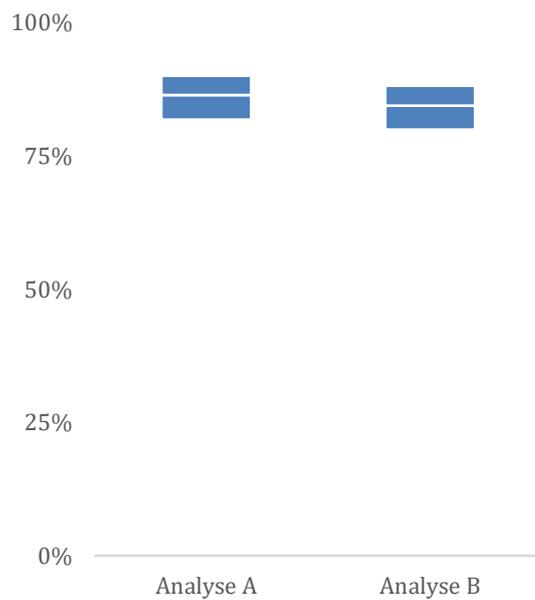


Abbildung 17: Spezifität SLUS

Abbildung 18 vergleicht die PPV des SLUS in Analyse A (50,6 %) und B (38,0 %) unter Berücksichtigung des FU.

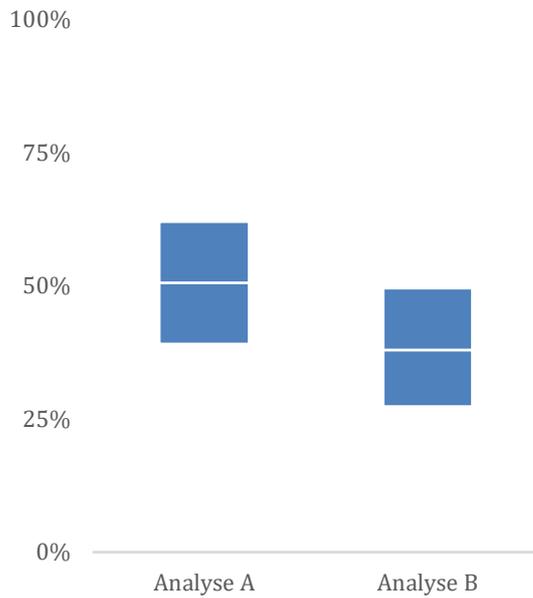


Abbildung 18: PPV SLUS

Abbildung 19 vergleicht die NPV des SLUS in Analyse A (89,5 %) und B (96,0 %) unter Berücksichtigung des FU.

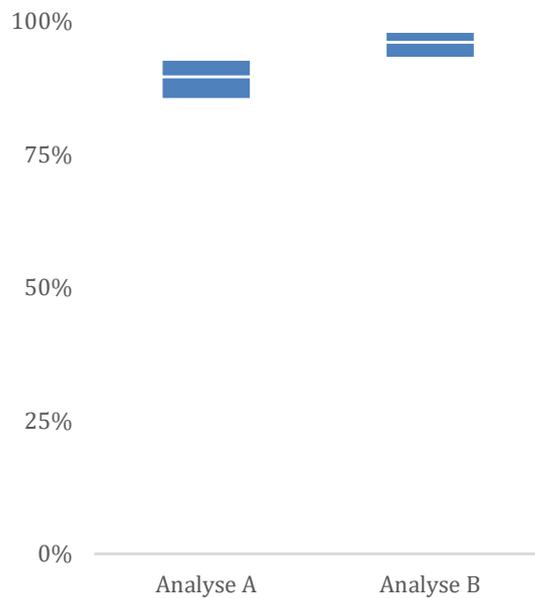


Abbildung 19: NPV SLUS

Tabelle 25 stellt Sensitivität und Spezifität der nachträglich für die Befunde mit SLUS Korrelat erhobenen MRT BI-RADS und US BI-RADS Konsensusbefunde in den Analysen A und B dar.

Tabelle 25: Sensitivität und Spezifität MRT BI-RADS vs US BI-RADS

MRT	Analyse A	Analyse B
Sensitivität	97,6 %	100 %
Spezifität	25,0 %	21,6 %
SLUS		
Sensitivität	92,5 %	89,7 %
Spezifität	47,5 %	37,3 %

Abbildungen 20 und 21 vergleichen die Sensitivität und Spezifität der US BI-RADS Konsensusbefundung in Analyse A und B.

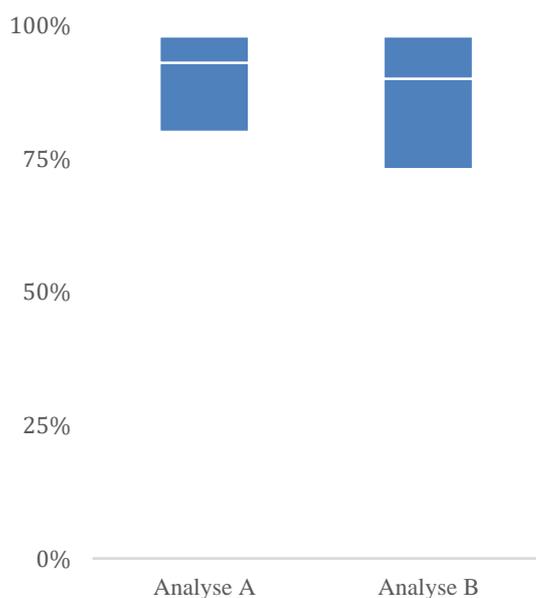


Abbildung 20: Sensitivität US BI-RADS

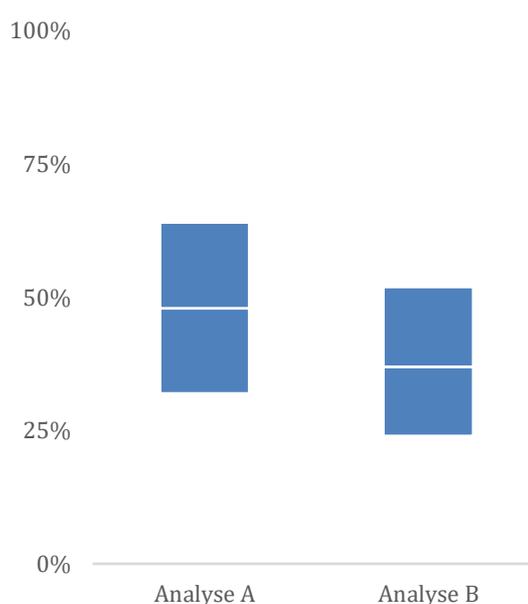


Abbildung 21: Spezifität US BI-RADS

Tabelle 26 stellt PPV und NPV der SLUS unter Berücksichtigung der BI-RADS Klassifikation der Analysen A und B dar.

Tabelle 26: PPV und NPV BI-RADS

	Analyse A	Analyse B
PPV	63,8 %	44,8 %
NPV	86,4 %	86,4 %

Abbildungen 22 und 23 vergleichen den PPV und NPV der US BI-RADS Konsensusbefundung in den Analysen A und B.

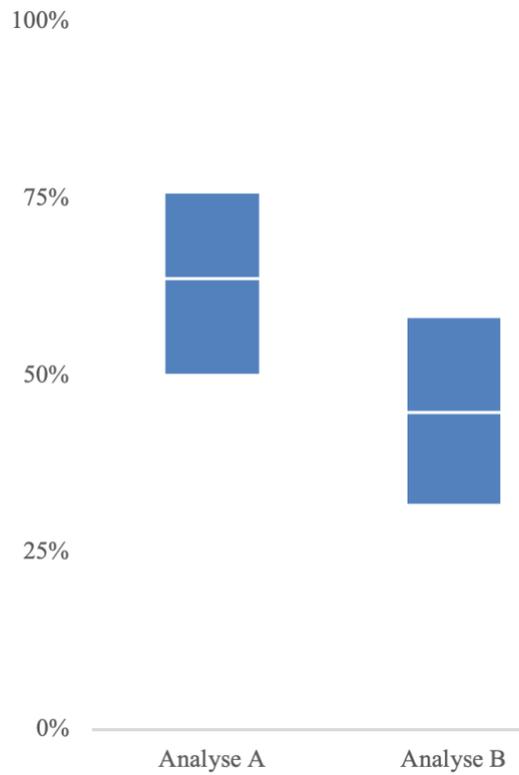


Abbildung 22: PPV US BI-RADS

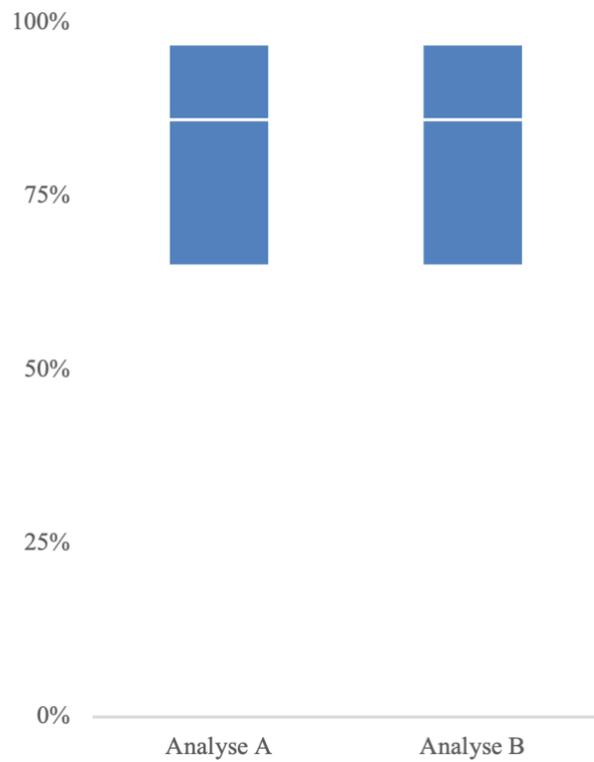


Abbildung 23: NPV US BI-RADS

9 Diskussion

Aufgrund des hohen zeitlichen, materiellen und finanziellen Aufwands, der mit MRT-gesteuerten Eingriffen an der weiblichen Brust verbunden ist, werden MR tomographisch auffällige Befunde häufig primär mittels SLUS abgeklärt. Mehrere Studien konnten den Nutzen des SLUS zur Evaluation suspekter Befunde in der MRT und zur Reduktion der Anzahl falsch positiver Befunde zeigen. [13, 15, 17, 18, 44, 48, 49, 51, 58-63] Allerdings wird in den meisten Arbeiten das reine Vorliegen oder Fehlen eines Korrelats, nicht aber die in der Sonografie erhobene Malignitätseinschätzung berücksichtigt. Bisher gibt es kein standardisiertes Protokoll, wie mit suspekten Befunden weiter zu verfahren ist.

Bereits histologisch gesicherte Karzinome wurden in unserer Evaluation ausgeschlossen. Dies erklärt die niedrige Gesamtinzidenz unseres Kollektivs mit einer Malignitätsrate von 9,3 % im Vergleich zu anderen Arbeiten. Außerdem konnten wir auf die langjährige Expertise der befundenden Radiologinnen mit je mindestens 7 Jahren Erfahrung in der Mammadiagnostik zurückgreifen. Die Befundung der initialen Mammografie und der MRT sowie der First und Second Look US wurde von derselben Ärztin durchgeführt, was die Qualität unserer Studie unterstreicht. Im Rahmen unserer Studie wurden zunächst alle im 3-Jahreszeitraum 2011 – 2013 durchgeführten MRTs stratifiziert.

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Brustdichte im Kollektiv der Patientinnen mit auffälligem MRT. Vergleichend ist die Häufigkeitsverteilung der Brustdichte im regulären Mammografiescreening dargestellt. (Abbildung 24).

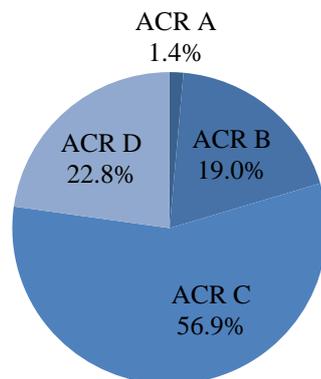


Abbildung 5: Verteilung der Brustdichte bei Patientinnen mit auffälligem MRT

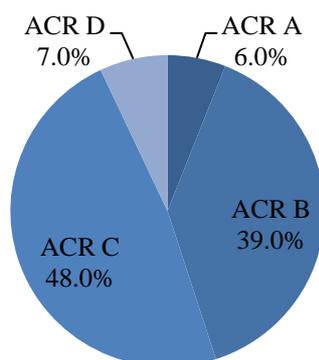


Abbildung 24: Verteilung der Brustdichte im regulären Mammografiescreening

Es ist zu erkennen, dass sich in unserem Kollektiv der Frauen, welche eine auffällige MRT hatten, mehr Frauen mit eher dichter Brust befinden als im regulären Mammografiescreeningkollektiv (ACR C/D; 79,7 % vs. 45 %). Dies mag dadurch bedingt werden, dass Frauen mit dichter Brust bevorzugt einer weiteren Abklärung mittels MRT zugeführt werden.

Unsere Beobachtungen zeigen, dass Frauen mit im SLUS benigne eingeschätztem Korrelat jünger sind als Frauen mit suspekt bewertetem Äquivalent. Dies kann durch die höhere Prätestwahrscheinlichkeit für Karzinome bei höherem Patientenalter bedingt sein und dadurch, dass über die Hochrisikosprechstunde bei vielen jungen Frauen mit benigne imponierenden Befunden leitliniengemäß nach jeder MRT ein SLUS durchgeführt wird.

Um in Zukunft wenig Erfolg versprechende Untersuchungen zu vermeiden und Patientinnen mit hoher Erfolgschance gezielt SLUS-Untersuchungen anzubieten, versuchten wir Kriterien zu identifizieren, welche mit einer erhöhten sonografischen Korrelationswahrscheinlichkeit einhergehen. Meissnitzer et al. konnten zeigen, dass Kriterien für eine erhöhte Malignitätswahrscheinlichkeit gleichzeitig Kriterien für eine erhöhte sonografische Korrelationswahrscheinlichkeit darstellen. [13] Allerdings zeigte sich bei Aracava et al. kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Morphologie und Kontrastmitteldynamik der Läsion in der MRT und der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen SLUS-Korrelation. [44]

Große maligne Läsionen zeigten bei Abe et al. zwar häufiger ein Korrelat als kleine benigne, allerdings konnte weder für den Durchmesser, die Typbestimmung nach MRT noch die Pathologie eine signifikante Korrelationswahrscheinlichkeit ermittelt werden. [45] In unserer Studie konnten 27,7 % der Läsionen, welche erstmalig in der MRT aufgefallen waren sonografisch korreliert werden.

Folgende Einflussgrößen wurden im Hinblick auf ihre Korrelationswahrscheinlichkeit im SLUS untersucht:

Malignität

Sowohl in Analyse A, die die B3 Läsionen dem Kollektiv zuordnete, bei dem die Indikation zur weiteren (chirurgischen) Therapie bestand, als auch in Analyse B, bei der die B3 Läsionen den histologisch benignen zugeordnet wurden, konnten auch bei uns maligne Läsionen häufiger korreliert werden als benigne (A: 58,5 % vs. 26,9 %; B: 73,0 % vs. 27,8 %).

Brustdichte

Je dichter die Brust der Patientin war, desto seltener wurde ein sonografisches Korrelat gefunden, was am Ehesten durch die erschwerte mammo- und sonografische Beurteilbarkeit bei dichtem Brustdrüsengewebe bedingt ist. Allerdings unterscheidet sich die Korrelierbarkeit zwischen der Gruppe mit dichter Brust und wenig dichter Brust (ACR A/B vs. ACR C/D) nicht signifikant ($p = 0,1250$).

Größe in der MRT

Die maximale absolute Größe der Läsion in der MRT stand in der vorliegenden Arbeit, wie auch in vorhergehenden Publikationen, nicht signifikant in Zusammenhang mit der Korrelationswahrscheinlichkeit. [12, 13, 15, 62, 64] Allerdings konnte die kleinste Läsion im Gesamtkollektiv mit einer maximalen absoluten Größe von 2 mm sonografisch nicht korreliert werden. Die kleinste korrelierbare Läsion hatte einen maximalen Durchmesser von 4 mm. Somit stellen sehr kleine Läsionen auch bei langjähriger Erfahrung der Untersucher eine große Herausforderung dar. Benigne bewertete Korrelate waren im Median kleiner als nicht korrelierbare Läsionen (10,1 mm vs. 11,7 mm). Dies kann daran liegen, dass non-mass lesions schwerer zu korrelieren sind als mass lesions. Befunde mit einer Größe $10 \leq 20$ mm konnten mit 33,9 % am häufigsten korreliert werden. Sowohl kleinere als auch größere Läsionen konnten seltener korreliert werden, wobei die Korrelationswahrscheinlichkeiten der Läsionen > 20 mm aufgrund der niedrigen Fallzahlen kritisch beurteilt werden müssen. Dies kann dadurch bedingt sein, dass non-mass lesions mit einem Anteil von 50,6 % in unserem Kollektiv eine diffusere großflächigere Anreicherung zeigen als mass lesions, aber in der Sonografie signifikant seltener korrelierbar sind. Für non-mass lesions zeigte sich in unserer Analyse die Größe nicht signifikant für die Korrelationswahrscheinlichkeit. Für mass lesions stand die Größe in einem signifikanten Zusammenhang mit einer erfolgreichen Korrelation, was die oben genannte Vermutung bestätigt.

Mass versus non mass lesions

In unserer Studie zeigt sich, dass die Unterscheidung in mass und non-mass lesions signifikant für die Detektionswahrscheinlichkeit ist ($p < 0,001$). Für non-mass lesions wurde seltener ein Korrelat gefunden werden als für mass lesions (17,4 % vs. 38,3 %). Als einziges weiteres signifikantes Kriterium zeigte sich innerhalb der Subgruppe der mass lesions der maximale Durchmesser der Läsion in der MRT ($p = 0,026$). Die morphologischen Eigenschaften der non-mass lesions sind sonografisch subtiler als die der mass lesions und erschweren daher eine erfolgreiche Korrelation. Allerdings war der Anteil maligner Läsionen in der Gruppe der mass lesions höher als in der der non mass lesions (30,16 % vs. 15,32 %). Mass lesions waren in unserer Analyse signifikant häufiger mit einem DCIS oder invasiven Karzinom vergesellschaftet ($p = 0,005$) als non-mass lesions. Daher ist gerade für die Subgruppe der mass lesions eine korrekte Korrelation entscheidend.

Bei Lourenco et al. konnten unter einer reinen Betrachtung von SLUS bei BI-RADS 3 Läsionen 45,8 % (54/118) aller Läsionen (49,4 % der mass lesions (42/85); 36,4 % der non-mass lesions (12/33)) korreliert werden. [62] Der Anteil an mass lesions, deren Korrelation häufiger gelingt, war mit 72,0 % im Gesamtkollektiv wesentlich höher als in unserer Erhebung (46,5 %) und kann die höhere Korrelationsrate erklären. [62]

Da non-mass lesions eine größere Herausforderung für die SLUS-Diagnostik darstellen, (Detektionsrate 17,4 % vs 38,3 % für mass lesions) stellt gerade hier die MRT eine gute Ergänzung dar. [65] Besonders bei sehr kleinen non-mass Läsionen kann diskutiert werden, ob auf einen SLUS aufgrund niedriger Detektionsraten verzichtet werden kann und die weitere Abklärung primär mit MRT-gestützten Verfahren erfolgen sollte. Um in Zukunft wenig erfolgversprechende Untersuchungen zu vermeiden, wäre wünschenswert in weiteren Erhebungen zusätzliche Kriterien zu identifizieren welche die Korrelationswahrscheinlichkeit signifikant erhöhen.

Bei unserer Literaturrecherche zeigte sich, dass die Karzinomprävalenz des Kollektivs einen großen Einflussfaktor auf die Korrelationsrate darstellt. Aracava, et al. konnten bei einer Malignitätsrate von 45,6 %, zuvor im US okkulte Läsionen zu 67,6 % im SLUS korrelieren. [44] Läsionen mit hohem Verdachtsgrad wiesen hohe Korrelationsraten auf (BI-RADS 5 100 %, BI-RADS 4 90 %). [44] Auch bei Candelaria et al. konnten, bei einer Malignitätsrate von 21 % 67 % der Läsionen im SLUS korreliert werden. [64] Foci (in 67 %) und mass lesions (in 73 %) zeigten häufiger ein Korrelat als non-mass lesions (in 54 %), maligne Läsionen konnten häufiger korreliert werden als benigne Läsionen (70 % vs. 61 %) [64] Bei Sim et al. betrug die Korrelationsrate 66,7 %, bei einer Malignitätsrate von 25 % im Gesamtkollektiv. 91,7 % der malignen Läsionen wiesen ein Korrelat auf neben 58,3 % der benignen Läsionen. [63] Luciani et al. ermittelten eine Korrelationsrate von 76,3 %, allerdings war die Gesamtmalignitätsrate mit 51 % wesentlich höher als in unserem Kollektiv. Auch hier konnten Läsionen mit hohem Verdachtsgrad häufiger korreliert werden (BI-RADS 5 88,8 %, BI-RADS 4 72,5 %, BI-RADS 3 75 %) und mass lesions ließen sich häufiger korrelieren als non-mass lesions. [59] Bei Carbognin et al. konnten, bei einer Malignitätsrate von 27 % 71 % der Läsionen korreliert werden, wobei die Rate erfolgreicher Korrelationen für mass lesions höher ausfiel (75 % vs. 0 % der non-mass lesions), ebenso für Läsionen > 10 mm (90 %) und Läsionen mit hohem Verdachtsgrad (88 % der BI-RADS 4 Läsionen). [61] Abe et al. konnten, bei einer Malignitätsrate von 22 % 57 % der Läsionen korrelieren. [18] Auch hier zeigten mass

lesions häufiger ein Korrelat als non-mass lesions (65 % vs. 12 %), maligne mass lesions waren sogar in 85 % korrelierbar, allerdings waren die sonografischen Befunde in diesem Kollektiv besonders subtil. [18] Bei Hong et al. konnten, bei einer Malignitätsrate von 25,6 %, 86,8 % der Läsionen korreliert werden. [45] Bei Meissnitzer et al. lag die Korrelationsrate bei einer Malignitätsrate von 23 % bei 56 %, allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Erfahrung der Untersucher zum Teil lediglich ein Jahr betrug und der SLUS teilweise nicht vom Befundenden selbst durchgeführt worden war. [13] Auch hier konnten maligne Läsionen häufiger korreliert werden als benigne, invasive Karzinome häufiger als DCIS. [13] Die höheren Korrelationsraten in dieser Studie im Vergleich zu unserer Erhebung können durch den großen Anteil an non-mass lesions in unserem Gesamtkollektiv bedingt sein (53,5 %). Diese zeigen seltener ein sonografisches Korrelat als mass lesions. [18, 59, 61, 64] Ein weiterer Aspekt ist die im Vergleich zu anderen Arbeiten niedrigere Malignomprävalenz von 9,3 %. Hsu et al. sowie Linda et al. konnten zeigen, dass das Vorhandensein eines sonografischen Korrelats zum MRT-Befund signifikant mit der Malignitätswahrscheinlichkeit zusammenhängt. [17, 66] Auch Shin et al konnten eine signifikant höhere Malignitätswahrscheinlichkeit in Herden mit sonografischem Korrelat nachweisen. [67] Auch bei uns waren Läsionen mit SLUS Korrelat signifikant häufiger mit einem malignen histologischen Ergebnis vergesellschaftet.

Kumulative Malignitäts- und Korrelationsraten der eigenen Arbeit werden in Tabelle 27 mit Daten aus der Literatur verglichen.

Tabelle 27: Malignitäts- und Korrelationsraten

	Malignitätsrate	Korrelationsrate
eigene Daten	9,3 %	27,7 %
Candelaria et al.	21 %	67 %
Abe et al.	22 %	57 %
Meissnitzer et al.	23 %	56 %
Sim et al.	25 %	66,7 %
Hong et al.	25,6 %	86,8 %
Carbognin et al.	27 %	71 %
Aracava et al.	45,6 %	67,6 %
Luciani et al.	51 %	76,3 %

Zur Berechnung der Malignitätsraten der einzelnen Kollektive verwendeten wir ausschließlich direkt erworbene Histologien, spätere Follow Up Ergebnisse wurden für deren Berechnung nicht berücksichtigt. Die Gesamtmalignitätsrate im Kollektiv mit durchgeführtem SLUS war mit 9,3 % deutlich niedriger als in anderen Erhebungen (Mittelwert: 22,7 %, 1,7 – 50,9 %), dies ist zu Teil dadurch bedingt, dass keine bereits bekannten Karzinome eingeschlossen wurden. Die Karzinomprävalenz ist somit eher mit dem Screeningkollektiv vergleichbar. Im Alter von 50 – 69 Jahren (Alter des Screeningkollektivs) werden für Frauen in Deutschland (2010 – 2016) jährlich Mammakarzinominzidenzen von 0,3 % beschrieben, unsere Ergebnisse (Alter der Patientinnen 21 – 81 Jahre) können somit besser auf den klinischen Alltag übertragen werden. [69]

Wie auch bei Linda et al., war in der vorliegenden Studie die Malignitätsrate im Kollektiv mit sonografischem Korrelat höher als im Kollektiv ohne Korrelat (25,5 % vs. 3,5 %; Linda et al. 32,4 % vs. 9,7 %), im Vergleich zur Arbeit von Linda et al. ist der Malignomanteil an den nicht korrelierbaren Läsionen in unserer Arbeit deutlich niedriger. [17] Die Malignitätsrate im Kollektiv mit benigne bewertetem SLUS betrug 0 %. Keine als gutartig bewertete Läsion wies ein malignes histologisches Ergebnis auf, lediglich in einem Fall ergab sich eine B3-Läsion und auch das Follow Up der benigne bewerteten Befunde war in keinem Fall auffällig. Die exzellente negative Prädiktion eines benigne gewerteten SLUS ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass immer eine langjährig erfahrene Untersucherin für eine Patientin verantwortlich war, sowohl für die Indikationsstellung zum MRT als auch die MRT Befundung und den SLUS.

Diese Ergebnisse wurden durch eine Metaanalyse von Spick et al bestätigt. Die große Spanne der Detektionsraten (22,6 – 82,1 %, Mittelwert 57,5 %, 1266/2201 Läsionen) dieser Metaanalyse beim Vergleich der insgesamt 17 Studien ist zum Teil durch die sich stark unterscheidende Indikationsstellung für SLUS und unterschiedliche Malignitätsraten (1,7 – 50,9 %, Mittelwert: 22,8 %) in den betrachteten Studien bedingt. [12] Die höhere durchschnittliche Detektionsrate kann durch die höhere durchschnittliche Malignitätsrate der Metaanalyse bedingt sein. Insgesamt zeigten hier, wie auch in unseren Ergebnissen, sowohl mass (vs. non-mass) als auch maligne (vs. benigne) Läsionen signifikant häufiger ein sonografisches Korrelat (66 % vs. 29 % und 79 % vs. 52 %; unser Kollektiv: 38,3 % vs. 17,4 % und 73,0 % vs. 27,8 %, $p < 0,001$). [12] Auch bei uns

wiesen Läsionen ohne Korrelat signifikant häufiger eine nicht abklärungsbedürftige (Analyse A, $p = 0,015$) oder benigne (Analyse B, $p < 0,001$) Histologie auf, Läsionen mit Korrelat häufiger eine abklärungsbedürftige (Analyse A) oder maligne Histologie (Analyse B).

Auch bei Spick et al. konnte durch ein fehlendes SLUS Korrelat Malignität nicht ausgeschlossen werden. [12] Die Malignitätsrate nicht korrelierbarer Läsionen war mit 12,2 % deutlich höher als in unserem Kollektiv (3,5 %), was die Qualität unserer Untersucher hervorhebt. [12]

Auf die Herausforderungen beim Einsatz der Sonografie zur Detektion von in der MRT auffälligen Befunden wird bereits in der Einleitung eingegangen. Um eine möglichst hohe Sicherheit korrekter Korrelationen zu gewährleisten, ist eine möglichst langjährige Erfahrung der Befundenden essenziell, auf welche wir in unserer Studie zurückgreifen konnten. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es trotz langjähriger Erfahrung und ständig verbesserter Technik zu Fehlkorrelationen kommen kann. In einer Studie von Meissnitzer et al. war es in 10 Fällen von insgesamt 80 sonografischen Biopsien mit benignem Ergebnis retrospektiv zur falschen Korrelation gekommen. [13] Soll die Sonografie als Standard das FU mittels MRT ersetzen, ist es besonders wichtig, die Sicherheit der korrekten Korrelation zu gewährleisten und keine malignen Befunde zu übersehen. Daher ist es wichtig, erhobene Befunde stets auf Plausibilität zu prüfen und gegebenenfalls eine weitere Abklärung mittels sonografischer (Re-)Biopsie, MRT-Drahtmarkierung oder engmaschigem radiologischem FU einzuleiten. Um bei fraglichem SLUS Korrelat die diagnostische Sicherheit zu erhöhen, kann die Läsion im Rahmen der sonografisch gesteuerten Biopsie mit einem Clip markiert werden. In einer anschließenden MRT kann anhand der Cliplage geprüft werden, ob der sonografisch sichtbare Herd dem auffälligen MRT-Befund entspricht. Die histologische Aufarbeitung der im SLUS okkulten Befunde ergab in unserer Auswertung ein (1,2 %) invasives Karzinom und 9 (10,6 %) DCIS (65,8 % der Befunde waren benigne, in 2,4 % ergaben sich Fibroadenome, 20,0 % B3-Läsionen). Somit schließt ein fehlendes sonografisches Korrelat in unserer Studie ein Malignom nicht aus. Trotzdem wurde in der Zusammenschau der Bildgebung kein maligner Befund übersehen, da in diesen Fällen die Indikation zur weiteren Abklärung anhand der suspekten MRT gestellt wurde. Bei Ha et al konnten alle suspekten (BI-RADS 4) und hochgradig verdächtigen (BI-RADS 5) Läsionen im SLUS korreliert werden. [65] Allerdings waren 22 von 25 im MRT als

benigne klassifizierte Läsionen im SLUS okkult. [65] Das radiologische FU dieser Läsionen war unauffällig. [65] Der SLUS kann die MRT bei der radiologischen Einordnung neu aufgetretener Befunde ergänzen, ein Ersetzen ist allerdings anhand der aktuellen Datenlage kritisch zu beurteilen. [65] In einer Studie von LaTrenta et al. zeigten sich 10 der insgesamt 19 malignen Läsionen ausschließlich in der MRT und waren sowohl in der Mammografie als auch in der Sonografie okkult. [15] Bei Lourenco et al. kam es bei der Untersuchung zweier BI-RADS 3 Herde zur falsch-negativen sonografischen Befundeinschätzung (beides non-mass lesions, im Verlauf ein invasiv duktales und ein invasiv lobuläres Karzinom). [62] Auch bei Sim et al. wurde in einem von 16 nicht korrelierbaren Befunden histologisch ein DCIS nachgewiesen. Bei Shin et al. zeigten 3 (1 invasives Karzinom, 2 DCIS) von 11 (27 %) der nicht korrelierbaren Läsionen ein malignes histologisches Ergebnis. [67] Allerdings ist zu beachten, dass in der genannten Studie lediglich Patientinnen mit bereits bekanntem bestehenden Mammakarzinom eingeschlossen waren und so eine hohe Malignitätsrate innerhalb der Studienpopulation zu erwarten war. [67] Auch Abe et al. und Meissnitzer et al. zeigten, dass das Fehlen eines sonografischen Korrelats kein Ausschluss für Malignität ist. [13, 18] Meissnitzer et al. gelang es nicht, signifikante Charakteristika zu identifizieren, welche vermehrt zu einer falsch negativen Befundeinschätzung führen. [13] Die Tatsache, dass auch bei negativer Korrelation Malignität nicht auszuschließen ist, bestätigt auch die Metaanalyse von Spick et al., die für nicht korrelierbare Läsionen eine Malignitätsrate von 12,2 % ermittelten. [12] Die Malignitätsrate nicht korrelierbarer Befunde betrug in unserem Kollektiv 3,5 %. Es ist folglich wichtig, bei sonografisch nicht korrelierbaren Befunden die Entscheidung über das weitere Procedere in Zusammenschau der gesamten Diagnostik zu treffen und bei auffälligen MRT-Befunden ohne SLUS Korrelat eine MRT-gestützte histologische Sicherung anzustreben. In unserem Institut wird die Indikation zum SLUS großzügig gestellt und sowohl sehr kleine Befunde als auch non-mass lesions, trotz geringerer Korrelationswahrscheinlichkeit einem SLUS zugeführt.

Die Reevaluierung suspekter MRT-Befunde mittels US führen nach Hsu et al zur exakteren Charakterisierung. [66] In unserem Kollektiv konnte der Anteil an Biopsien durch die Hinzuziehung des SLUS von 31,8 % bei allen neu in der MRT aufgefallenen Befunden, auf 25,9 % nach SLUS gesenkt werden. Obwohl anzunehmen ist, dass suspekte Befunde gezielt einem SLUS zugeführt wurden, um eine sonografische Biopsie zu ermöglichen, lag die Biopsierate im SLUS Kollektiv niedriger als im Gesamtkollektiv,

indem eine genauere Evaluation und Ausschließen benigner Befunde von einer Biopsie stattfand.

Bei der in unserer Erhebung vorliegenden Expertise der Untersucher konnte bei sonografisch benignem Befund Malignität zuverlässig ausgeschlossen werden. Die ergänzende SLUS kann daher überflüssige Interventionen bei benignen Befunden vermeiden.

Bei Sim et al. konnte die Rate der in der Sonografie darstellbaren Befunde von 41,7 % (20/48) vor, auf 66,7 % (32/48) nach MRT erhöht werden. [63] Untersuchungen von Kim et al. bestätigen, dass die Sonografie gerade bei suspekten Läsionen bei bekanntem kontralateralen Mammakarzinom eine verlässliche diagnostische Option darstellt. [46] Hier konnten von 17 malignen Befunden 16 sonografisch reproduziert werden [46] Beim verbleibenden Befund handelte es sich um ein DCIS. Gerade bei hoher Brustdichte (ACR C/D), also besonders bei jungen Frauen, ist die Sensitivität der Mammografie erniedrigt. Unter Hinzunahme der Sonografie kann die Sensitivität erhöht werden und eine höhere diagnostische Sicherheit erreicht werden. [46] Selbst, wenn vor der MRT eine bilaterale Sonografie erfolgt war, konnte der SLUS bei Sim et al. zusätzliche Läsionen korrelieren (von 16 sonografisch korrelierten Läsionen 11 vor MRT, 5 im SLUS). [46] In unserem Kollektiv war die Brustdichte nicht signifikant für die Korrelationswahrscheinlichkeit. Allerdings war der Anteil an Frauen mit dichter Brust (ACR C/D) im Kollektiv ohne Äquivalent größer als im Kollektiv mit erfolgreicher Korrelation (80,1 % vs. 68,2 %). Dies bestätigt die Tendenz, dass eine dichte Brust die Korrelation im SLUS erschwert, auch die Korrelationsraten sanken bei steigender Brustdichte (vgl. Tabelle 17).

Betrachtung der Ergebnisse der B3-Läsionen

Der Einsatz des SLUS ist eine nichtinvasive Methode, welche bei Unklarheit bezüglich der Dignität einer Läsion weitere Informationen liefern kann. B3-Läsionen werden zwar histologisch als benigne eingestuft, besitzen jedoch ein unsicheres biologisches Potential. [70] Eine vollständige Exzision und genaue Plausibilitätsprüfung des Ergebnisses wird empfohlen. [70] Es ist folglich korrekt, wie in Analyse B erfolgt, diese Befunde benigne zu klassifizieren, allerdings ist mittels unserer Daten nicht eruierbar, ob das unsichere Potential im SLUS erkennbar war, oder die Befunde einer histologischen Sicherung entgingen. Die Sensitivität des SLUS war in Analyse B, in der B3-Läsionen benigne

bewertet wurden höher (73,2 %) als in Analyse A (58,0 %), da diese eher sonografisch benigne imponieren.

Die Sensitivität des SLUS liegt für Malignome deutlich höher als für exzisionsbedürftige Befunde (B3-Läsionen und Malignome): Sie lag in Analyse A (B3 suspekt) bei 58,0 %, in Analyse B (B3 benigne) bei 73,2 %. Invasive Karzinome und DCIS können mittels SLUS also sensitiv detektiert werden, Befunde mit unsicherem biologischen Potential (B3-Läsionen) sind im SLUS teilweise okkult oder werden eher benigne eingeschätzt, folglich kann der SLUS sensitiver Befunde mit einem tatsächlichem malignen Befund detektieren als jene mit unklarem biologischem Potential. Dies steht im Gegensatz zur viel diskutierten Übertherapie benigner Befunde durch die MRT. Unter Hinzuziehung des FU bleiben die Werte für die Sensitivität des SLUS identisch, für benigne gewertete Befunde war das Follow Up in keinem Fall auffällig.

Die Spezifität des SLUS war in Analyse B geringfügig höher als in Analyse A (60,6 % vs. 61,4 %). Schon in Analyse A zeigt sich, dass mittels SLUS diejenigen Patientinnen, die keine weitere diagnostische Abklärung benötigen, gezielt selektiert werden können. Unabhängig, ob man nur die malignen Befunde oder alle abklärungsbedürftigen Befunde inklusive B3-Läsionen ausschließen möchte, stellt der SLUS eine spezifische Methode dar, um benigne Befunde als solche zu identifizieren und unnötige Interventionen zu vermeiden. Die Spezifität des SLUS verbessert sich durch die Berücksichtigung des FU in Analyse A von 60,6 % auf 86,4 %. Unsere Daten bestätigen, dass der SLUS Frauen ohne abklärungsbedürftige Befunde korrekt identifiziert. Insgesamt ist zu erkennen, dass sich unsere Ergebnisse unter Einbeziehen des FU von mindestens 2 Jahren bestätigen. Besonders Frauen ohne abklärungsbedürftigen Befund profitieren von einem SLUS, da dieser zuverlässig benigne Befunde identifizieren kann.

BI-RADS Klassifikationen

Um die diagnostische Qualität der MRT und des SLUS zu standardisieren, klassifizierten wir nachträglich im Konsensus zweier Befunderinnen die Befunde mit SLUS Korrelat nach MRT- bzw. US- BI-RADS.

In der Doppelbefundung der MRT-Befunde durch zwei erfahrene Radiologen mittels BI-RADS lag die Sensitivität in der Malignitätseinschätzung bei 97,6 %. Die Sensitivität der MRT wird in der Literatur für klinisch und mammografisch okkulte Tumore mit 95 – 99 % angegeben, für DCIS zwischen 40 und 99 %. [43, 71, 72] Allerdings sind die Befunde ohne SLUS Korrelat in dieser Auswertung nicht enthalten, also Befunde, die

dem SLUS entgegen nicht berücksichtigt. Die Aussagekraft bzgl. der Sensitivität betrifft somit nur die Bewertung der Befunde mit SLUS Korrelat und nicht die diagnostische Sicherheit des SLUS.

Auch für die Sensitivität des SLUS können unter Hinzunahme der nachträglich im Konsensus zweier erfahrener Befunderinnen durchgeführten BI-RADS-Klassifikation in beiden Analysen hohe Werte erreicht werden (Analyse A: 92,5 %, Analyse B: 89,7 %). Analyse A, die alle Befunde, für die eine weitere Abklärung anzuraten ist, als suspekt ansieht weist hier sogar höhere Werte auf als Analyse B, die nur maligne Befunde als suspekt wertet. Durch Objektivierung der Befunde mittels BI-RADS-Klassifikation können im SLUS sensitiv Läsionen detektiert werden, für die weitere Diagnostik im Sinne einer histologischen Sicherung oder radiologischen Verlaufskontrolle anzuraten ist. Die Verwendung des US BI-RADS stellt eine sensitive Methode zur Einschätzung des biologischen Potentials von Läsionen dar, wenn auch die Sensitivität der MRT BI-RADS nicht übertroffen werden kann (97.6 %). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine nachträgliche Befundung im Gegensatz zur direkten Befundung im klinischen Alltag großzügiger im Sinne einer Benignitätseinschätzung ausfallen kann, da im klinischen Alltag, auch aus forensischen Gründen, oft ein höheres Sicherheitsbedürfnis und eine Tendenz zur schnelleren invasiven Abklärung bestehen kann. Außerdem unterscheidet sich die nachträgliche Beurteilung statischer Bilder von der bewegter Aufnahmen während der Sonografie. Darüber hinaus wurde bei der Nachbefundung mittels US BI-RADS im Gegensatz zur direkten Befundung mittels US die MRT-Aufnahmen der Patientin nicht berücksichtigt. Choi et al. ermittelten im Screening in einer Analyse von 3.700 durchgeführten Ultraschalluntersuchungen eine Sensitivität von 62,50 % (95 % KI 38,64 – 81,52), für die Sonografie. Sie werteten Befunde mit BI-RADS 1,2 oder 3 als negativ, alle übrigen als positiv. [68]

Klotz et al. konnten bei der Betrachtung von ausschließlich Läsionen mit US BI-RADS 3 oder höher eine Sensitivität des SLUS von 96 % erreichen. [73]

Die Spezifität des SLUS ist unter Hinzunahme der BI-RADS Klassifikation besonders in Analyse B niedriger. (Analyse A: 47,5 %, Analyse B: 25,0 %). Benigne Befunde werden als vermehrt pathologisch eingeschätzt. Auch unter der Anwendung der BI-RADS Kriterien ist des SLUS der MRT in der Spezifität jedoch überlegen (Analyse A 47,5 % vs. 25,0 %, Analyse B: 25,0 % vs. 21,6 %). In der Analyse von Choi et al. zeigte sich eine sehr hohe Spezifität von 96,7 %, (95 % KI 96,1 – 97,2) für den SLUS. [68] Diese ist allerdings nur eingeschränkt mit unseren Ergebnissen zu vergleichen, da es sich um ein

Screeningkollektiv handelt, also viele Frauen ohne Mammabefunde eingeschlossen waren.

Klotz et al. erreichten mit unseren Ergebnissen vergleichbare Werte von 43,1 % für die Sensitivität des SLUS unter Berücksichtigung von ausschließlich Befunden mit US BI-RADS 3 oder höher.[73]

Zuverlässigkeit des SLUS

Für den klinischen Alltag ist es relevant, eine Aussage zur Zuverlässigkeit eines diagnostischen Tests machen zu können. Hierfür ermittelten wir die positiven und negativen Vorhersagewerte des SLUS. Der PPV des SLUS beträgt in Analyse A 50,6 % und in Analyse B 38,0 %, unter anderem durch die niedrigere Prävalenz, da B3-Läsionen in Analyse B unauffällig gewertet werden. Sie erreicht somit zwar nur eine bedingte Zuverlässigkeit Befunde herauszufiltern, die einer weiteren Abklärung bedürfen, beziehungsweise tatsächlich maligne sind, liegt jedoch über der von der Ultrasound Agency for Health Care Policy and Research geforderten PPV von 25 – 40 %. [74] Ebenso werden höhere Werte erzielt als durch die MRT (Analyse A 35,5 %, Analyse B 20,9 %). Unter Berücksichtigung des FU werden für den SLUS gleichbleibende Werte ermittelt.

Der NPV des SLUS weist in Analyse A 67,4 % auf und in Analyse B auf 87,6 %. Mit einem unauffälligen SLUS kann recht zuverlässig die Aussage getroffen werden, dass kein maligner, beziehungsweise kein abklärungsbedürftiger Befund vorliegt. Unter Berücksichtigung des FU liegt der NPV des SLUS in Analyse A bei 89,5 %, in Analyse B bei 96,0 %. Sollen maligne Befunde (Analyse A) oder abklärungsbedürftige Befunde (Analyse B) ausgeschlossen werden, ist der SLUS daher eine sehr zuverlässige Methode. Ein unauffälliger SLUS kann insgesamt gut in die Entscheidungsfindung zum weiteren Procedere unklarer Befunde mit einbezogen werden, um vermeidbare Interventionen zu unterlassen. Choi et al. ermittelten ein PPV von 7,6 % (95 % KI 4,2 – 13,4 %) und NPV von 99,8 % (95 % KI 99,6 – 99,9 %). [68] Die sich stark unterscheidenden Werte zu unserer Analyse sind sicherlich unter anderem durch die deutlich niedrigere Prävalenz suspekter Brustbefunde im Screeningkollektiv im Vergleich zu unserem Kollektiv mit neu aufgetretenem MRT-Befund zu sehen.

Der für die Konsensusbefundung der SLUS Bilddaten ermittelte PPV liegt in Analyse A bei 63,8 und in Analyse B bei 44,8 % und bestätigt die Zuverlässigkeit des US BI-RADS. Der NPV des SLUS ist unter Hinzunahme der BI-RADS Klassifikation in Analyse A und

B mit 86,4 % identisch. Auch wenn alle abklärungsbedürftigen Befunde ausgeschlossen werden sollen, kann der SLUS also zuverlässig Patientinnen selektieren, die aufgrund benigner Befunde keine weitere Diagnostik benötigen.

Nouri-Neuville et al. ermittelten für MRT-BI-RADS 3 oder höher klassifizierte Läsionen einen NPV für den SLUS von 85 %, für sonografisch BI-RADS 3 klassifizierte Läsionen sogar ein NPV von 95 % und für sonografisch BI-RADS 4 und 5 einen PPV von 27 % und erreichten somit mit dem MRT identische (PPV) oder sogar verbesserte (NPV) Werte (NPV BI-RADS 3 94 %, PPV BI-RADS 4 und 5 27 %). [51]

Insgesamt ist zu sagen, dass ein Vergleich bezüglich der Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des SLUS mit bestehenden Studien erschwert möglich ist, da der US eine stark untersucherabhängige Modalität ist und es keine objektivierbaren Kriterien für die Indikation zum SLUS gibt. In vergleichbaren Studien fehlt oft eine sonografische Malignitätseinschätzung, es wird lediglich das Fehlen dem Vorhandensein eines Korrelats gegenübergestellt. Die sonografische Beurteilung des darstellbaren Befundes wird für die Berechnung der Qualitätsparameter nicht berücksichtigt.

Auch Spick et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der SLUS eine sinnvolle Methode zur Abklärung suspekter MRT-Befunde ist, empfehlen allerdings zur Abklärung okkulten Befunde eine biopsische Sicherung mittels MRT, da durch eine negative Korrelation Malignität nicht ausgeschlossen werden kann. [12] Durch die sich teilweise unterscheidende Wahl der Kriterien für richtig positive beziehungsweise richtig negative Werte ist ein direkter Vergleich allerdings eingeschränkt. Spick et al. werteten alle Läsionen mit maligner Histologie welche im SLUS sichtbar waren als richtig positiv. [12] Läsionen mit benigner Histologie ohne sonografisches Korrelat wurden als richtig negativ bewertet. [12] Wir werteten Korrelate, welche sonografisch benigne imponierten und ein benignes histologisches Ergebnis erbrachten als richtig negativ. Jene Läsionen wurden von Spick et al. als falsch positiv eingestuft. [12] Wir haben diese Einteilung bewusst gewählt, da die in unserer Erhebung vorliegende Expertise der Befundenden des SLUS im klinischen Workflow eine wichtige Rolle spielt und eine genauere Unterscheidung und Benignitätseinschätzung der im US sichtbaren Befunden erlaubt. Wir konnten dies bestätigen, indem wir zeigten, dass Läsionen ohne oder mit benignem eingeschätztem Korrelat signifikant häufiger mit einem nicht abklärungsbedürftigen (Analyse A, $p = 0,018$) oder benignen (Analyse B, $p < 0,001$) oder histologischen Ergebnis und Läsionen mit suspekt bewertetem Korrelat signifikant häufiger mit einem abklärungsbedürftigen (Analyse A) oder malignen (Analyse B) histologischen Ergebnis

vergesellschaftet sind. Tabelle 27 vergleicht unsere Werte für Malignitätsrate, PPV und NPV mit jenen von Spick et al. Unsere Ergebnisse zeichnen sich durch einen höheren PPV (50,6 % vs. 31,0 %) aus. Da dieser Wert prävalenzabhängig ist muss die Malignitätsrate berücksichtigt werden. Diese war in unserer Erhebung mit 9,3 % für alle durchgeführten SLUS niedriger als bei Spick et al. (22,8 %). Auch der NPV ist in unserer Erhebung höher als bei Spick et al. Da jedoch nicht unterschieden wurde, ob der Befund sonografisch benigne oder suspekt imponierte, sind die Ergebnisse mit den unseren nur eingeschränkt vergleichbar. Wir schlossen als Kriterium für die Vorhersagekraft des SLUS die sonografische Dignitätseinschätzung ein, so dass in unserer Analyse die Befunde, die vom Untersucher als benigne gewertet wurden und histologisch oder im FU benigne waren, als richtig negativ eingestuft wurden. Daher konnte diesen Patientinnen eine histologische Abklärung erspart werden. Bei Spick et al. wurden diese Frauen als abklärungsbedürftig eingestuft und profitieren somit nicht vom SLUS. Die Malignitätsrate nicht korrelierbarer Befunde der Metaanalyse lag mit 12,2 % wesentlich über unserer Erhebung (3,5 %). Dies spricht für die hohe Qualität unserer Untersucher.

Tabelle 27: Vergleich PPV eigene Ergebnisse vs. Spick et al. [12]

	Eigene Ergebnisse	Spick et al.
Malignitätsrate	9,3 %	22,8 % (17 – 28)*
PPV	50,6 % (39,1 – 62,1)*	30,7 % (25,3 – 36,4)*
NPV	89,4 % (85,3 – 92,3)*	87,8 % (82,0 – 92,7)*

(*95 % KI in %)

Um auch korrekt benigne eingestufte Befunde einzuschließen, für die keine Histologie vorlag, berücksichtigten wir für die Berechnung der Qualitätsparameter (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV) das mindestens zweijährige FU. Insgesamt zeigt sich in unserer Erhebung, dass der SLUS sich durch seine gute Spezifität (86,4 %), gerade unter Berücksichtigung langfristiger FU Ergebnisse als Methode eignet, um gesunde Frauen als nicht abklärungsbedürftig einzustufen. Diese Frauen profitieren eindeutig von der nichtinvasiven SLUS-Diagnostik, da ihnen invasive Untersuchungen erspart werden. Ein unauffällig gewerteter SLUS spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit (NPV B mit FU 96,0 %) gegen das Vorliegen eines DCIS oder invasiven Karzinoms, und gegen das Vorliegen einer B3-Läsion, eines DCIS oder invasiven Karzinoms (NPV A mit FU 89,5 %) Nicht außer Acht gelassen werden darf jedoch, dass die Sensitivität des SLUS, gerade bei Vorstufen, diskreten Befunden und Läsionen mit unsicherem biologischen

Potential der MRT unterlegen ist. Das Fehlen eines sonografischen Korrelats, stellte in unserer Erhebung selbst bei langjähriger Expertise des Untersuchers keinen Ausschluss für Malignität dar.

Bei Linda et al. zeigte die Studienpopulation mit bekanntem, aktuellem oder bereits therapiertem Mammakarzinom eine signifikant höhere Malignitätsrate als das Kollektiv mit blander Mammakarzinomanamnese (33,8 % vs. 16,3 %). Auch in unserem Kollektiv gehörten 58,7 % der Patientinnen bei denen ein SLUS durchgeführt wurde zum Hochrisikokollektiv mit familiärer Mammakarzinom-Vorbelastung oder aktuell bestehendem oder bereits therapiertem Mammakarzinom. Möglicherweise ist hierdurch eine strengere und „pessimistischere“ Einteilung der MRT-Befunderin in eine prognostisch ungünstigere Subgruppe bedingt. Shin et al. beobachteten in einer Studie zum SLUS bei im MRT neu aufgetretenen Herden bei Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom eine Malignitätsrate der neuen Herde von 38 %. [67] In unserem Kollektiv betrug die Gesamtmalignitätsrate 9,3 %. Bei 59,8 % (320/535) der neu aufgetretenen Auffälligkeiten in der MRT war die Untersuchungsindikation ein akut oder in der Vergangenheit bestehendes Mammakarzinom oder eine Screeninguntersuchung in Hochrisikosituation. Bei der Beurteilung des SLUS ist in unserem Kollektiv nicht davon auszugehen, dass in dieser Situation eine strengere Beurteilung zugunsten einer suspekten Einschätzung erfolgte (vgl. Abbildung 9). Die Raten in den Kollektiven aller durchgeführter SLUS, benigner und suspekter Korrelationen fielen stets niedriger aus (58,7 %; 58,5 %; 56,7 %). Gerade der niedrigere Anteil von Hochrisikopatientinnen in der Gruppe „suspekter SLUS“ zeigt, dass sich die bei Shin et al. vermutete strengere Befundung von Patientinnen, bei denen ein höheres Karzinomrisiko angenommen wird, in unserem Kollektiv nicht zu bestätigen scheint. [67]

In der vorliegenden Studie wurde für die Detektion der Läsionen konventioneller US benutzt. Pons et al. konnten 2014 in einer prospektiven Studie zeigen, dass der Real-time MRT-navigierte US (RtMR-US) dem konventionellen US bei der Detektion inzidentell in der MRT entdeckter Brust-Läsionen (ILSM) signifikant überlegen ist. So konnte beim RtMR-US eine Detektionsrate von 84,0 % (21/25) bei ILSM erreicht werden, während im konventionellen B-Modus US nur 10,7 % (3/28) korreliert werden konnten. [75] Zwar ist das Ergebnis durch die geringe Patientenzahl kritisch zu bewerten, allerdings ist zu vermuten, dass wir mit der Anwendung von RtMR-US, anstelle von konventionellem B-Modus US, noch bessere Detektionsraten erreichen könnten. Dies bestätigten auch Nakano et al., die durch Hinzunahme von RtMR-US die Korrelationsrate dieser ILSM

von 85,8 % (127/148) im normalen SLUS auf 97,2 % (144/147) verbessern konnten. [76, 77]

Eine Limitation unserer Erhebung ist, dass 10,4 % (46/443) der empfohlenen SLUS nicht durchgeführt wurden. In 44 Fällen blieb die im SLUS empfohlene histologische Sicherung aus, sodass für diese Befunde keine histologische Bestätigung der radiologischen Diagnose vorliegt. Auch dass nicht alle Befunde generell histologisch gesichert wurden und somit mittels radiologischem FU eine Aussage zur Malignitätswahrscheinlichkeit der Befunde getroffen werden musste, kann als Limitation betrachtet werden. Unter Berücksichtigung des individuellen Patientennutzens halten wir dieses Vorgehen jedoch für zweckmäßig. Der große Teil fehlender FU Dokumentation im Kollektiv mit suspektem SLUS ist teilweise durch fehlende Indikation für ein FU, etwa nach therapiebedürftigem Histologieergebnis bedingt. In lediglich einem Fall liegt weder ein histologischer Befund noch ein FU vor. Für alle übrigen Befunde erfolgte entweder eine histologische Sicherung oder ein radiologisches FU.

Die uneinheitliche Befunddokumentation und Beschreibung der Befunde stellt eine weitere Limitation dar. Da nicht alle Kriterien und Eigenschaften für alle Läsionen dokumentiert worden waren, war kein vollständiger Vergleich der Kriterien aller Befunde möglich. Eine weitere Limitation ergibt sich durch das retrospektive Studiendesign und das Fehlen eines standardisierten Protokolls, nach welchen Kriterien entschieden wird, ob im Anschluss an die MRT ein SLUS durchgeführt wird. Dies schränkt die Objektivität der Empfehlung für oder gegen einen SLUS ein. In der Studie von Nouri-Neuville et al. zeigte sich, dass Risikofaktoren, welche mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen keine Vorhersageparameter für einen erfolgreichen SLUS darstellen. [51] Auch das Patientenalter, die Indikation zum MRT oder die magnetresonanztomografische Brustdichte konnten die Erfolgsrate des SLUS nicht vorhersagen. [18] Die Rate an erfolgreichen Korrelationen kann durch die Entscheidung des befundenden Radiologen, Läsionen, für die erfahrungsgemäß eher kein Korrelat sichtbar ist, wie etwa kleine non-mass Läsionen, gar nicht erst einem SLUS zuzuführen zu hoch eingeschätzt werden, im Vergleich zu Untersuchungen, bei denen nach jedem suspektem MRT-Befund ein sonografischer Korrelationsversuch unternommen wurde. Bislang existiert kein standardisiertes Procedere, wie mit Befunden verfahren werden soll, welche im SLUS korreliert werden können. Nouri-Neuville et al. empfehlen schon bei BI-RADS 3 Läsionen eine histologische Sicherung des Befundes zur Benignitätsbestätigung anzustreben um weitere FU Untersuchungen zu vermeiden. [51] Linda et al. vermuten, dass bei Patientinnen mit blander Mammakarzinomanamnese und BI-RADS 3 Befund

auf eine biopsische Sicherung verzichtet werden kann. [17] Verschiedene Autoren empfehlen das in Abbildung 25 dargestellte Vorgehen. [18, 51, 60]

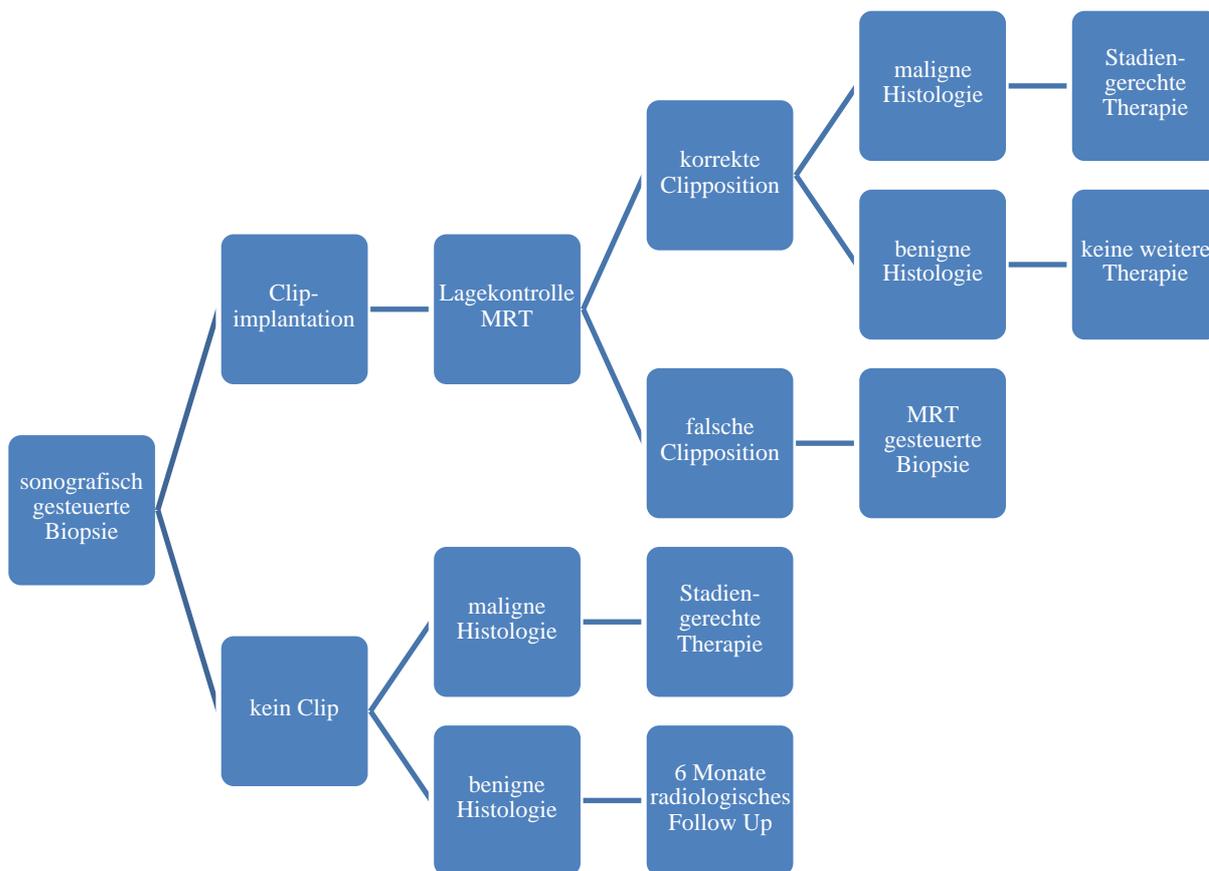


Abbildung 25: Procedere nach SLUS Biopsie

Meissnitzer et al. empfehlen stets die Implantation eines Clips und ein anschließendes radiologisches FU mittels MRT, um fehlerhafte Korrelationen frühzeitig zu erkennen. [13] In unserer Institution wird über das Procedere anhand der Plausibilität des histologischen Ergebnisses individuell entschieden. Bei fraglich korrekter Korrelation bei suspektem MRT erfolgt im Anschluss eine MRT gesteuerte PE oder Biopsie, in jedem Fall aber wird eine kurzfristige MRT Kontrolle empfohlen.

Nur die Unterscheidung in mass und non-mass lesions sowie die maximale absolute Größe der Läsion bei mass lesions zeigte sich signifikant für die Korrelationswahrscheinlichkeit suspekter MRT Befunde. Weder das Alter der Patientin noch die Brustdichte (ACR A/B vs. ACR C/D) oder die maximale absolute Größe des Befundes in der MRT insgesamt und bei non-mass lesions konnten signifikant eine Korrelation vorhersagen. Um in Zukunft noch gezielter Patientinnen mit hoher Korrelationswahrscheinlichkeit einem SLUS zuzuführen und gleichzeitig überflüssige Untersuchungen zu vermeiden wäre es wünschenswert, weitere Kriterien zu identifizieren die signifikant für eine erfolgreiche Korrelation sind.

Die hohe diagnostische Aussagekraft der Sonografie, und hiermit des SLUS, kann unter anderem durch die im Laufe der Jahre verbesserte Gerätetechnik, mit besserer Auflösung und höheren Frequenzen sowie durch bessere Fertigkeiten der Untersucher bedingt sein. Mit der bei uns vorhandenen langjährigen Erfahrung der Untersucher konnte bei sonografisch benigne bewertetem Korrelat Malignität ausgeschlossen werden und die Biopsierate gegenüber der MRT gesenkt werden.

Gerade in Kollektiven mit höherer Prävalenz von Mammakarzinomen, also im Hochrisikokollektiv und bei Patientinnen, bei denen in der Vergangenheit bereits ein Mammakarzinom diagnostiziert worden war, eignet sich der SLUS zur Abklärung suspekter Befunde, da maligne Befunde häufiger ein sonografisches Korrelat zeigen und eine anschließende sonografisch gesteuerte histologische Sicherung viele bereits erwähnte Vorteile gegenüber einer MRT-gesteuerten Biopsie bietet.

Auch Frauen mit benignen Befunden profitieren von einer SLUS-Untersuchung, da ihnen überflüssige Interventionen erspart werden können. Wir empfehlen für suspekter sonografische Befunde stets eine sonografisch gesteuerte histologische Sicherung. In unserem Kollektiv konnte durch einen benigne bewerteten SLUS Malignität ausgeschlossen werden, allerdings kann anhand der vorliegenden Daten nur bedingt auf ein größeres Patientengut geschlossen werden. Bei der Einschätzung des negativ prädiktiven Wertes ist die Erfahrung des Untersuchers und dessen klinische Einschätzung anhand des MRT und des SLUS von immenser Bedeutung. In unserer Analyse konnte sowohl für die Korrelationswahrscheinlichkeit als auch für die sonografische Malignitätseinschätzung eine statistische Signifikanz in Bezug auf die Histologie nachgewiesen werden. Kann im SLUS kein Äquivalent gefunden werden, sollte das Procedere je nach Malignitätsverdacht in der MRT angepasst werden. Da in unserem Kollektiv bei fehlendem Korrelat Malignität nicht ausgeschlossen werden konnte, ist im Anschluss an einen unauffälligen SLUS das weitere Procedere individuell in Zusammenschau aller erhobenen Befunde abzuwägen. Zur abschließenden Therapieentscheidung sollten sowohl die Eigenschaften der jeweiligen Läsion als auch individuelle patientenbezogene Kriterien berücksichtigt werden und letztlich die Entscheidung mit der ausreichend informierten Patientin gemeinsam getroffen werden.

10 Anhang

10.1 Datentabellen

Tabelle 28: Zusammenfassung Qualitätsparameter

	Analyse A	Analyse B
Sensitivität SLUS ohne FU	58,0 % (45,5 – 69,8)*	73,2 % (57,1 – 85,8)*
Sensitivität SLUS mit FU	58,0 % (45,5 – 69,8)*	73,2 % (57,1 – 85,8)*
Spezifität SLUS ohne FU	60,6 % (50,3 – 70,3)*	61,4 % (52,4 – 69,9)*
Spezifität SLUS mit FU	86,4 % (81,8 – 90,1)*	84,4 % (79,9 – 88,2)*
PPV SLUS ohne FU	50,6 % (39,1 – 62,1)*	38,0 % (27,3 – 49,6)*
PPV SLUS mit FU	50,6 % (39,1 – 62,1)*	38,0 % (27,3 – 49,6)*
NPV SLUS ohne FU	67,4 % (56,7 – 77,0)*	87,6 % (79,0 – 93,7)*
NPV SLUS mit FU	89,5 % (85,3 – 92,8)*	96,0 % (93,0 – 98,0)*

*95 % KI in %

Tabelle 29: Qualitätsparameter BI-RADS im Kollektiv der Befunde mit SLUS Korrelat

Sensitivität MRT BI-RADS	97,6 % (87,1 – 99,9)*
Sensitivität US BI-RADS	92,5 % (79,6 – 98,4)*
Spezifität MRT BI-RADS	25,0 % (12,7 – 44,1)*
Spezifität US BI-RADS	47,5 % (31,5 – 63,9)*
PPV MRT BI-RADS	57,1 % (44,7 – 68,9)*
PPV US BI-RADS	63,8 % (50,1–76,0)*
NPV MRT BI-RADS	90,9 % (58,7 – 99,8)*
NPV US BI-RADS	86,4 % (65,1 – 97,1)*

*95 % KI in %

11 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Mammografische Dichteklassen [27]	21
Abbildung 2: Sonografische Stanzbiopsie eines Mammakarzinoms [34]	24
Abbildung 3: Signalintensitätskurve Initialphase	26
Abbildung 4: Signalintensitätskurve Postinitialphase	27
Abbildung 5: Verteilung der Brustdichte bei Patientinnen mit auffälligem MRT	54
Abbildung 6: Durchgeführte Untersuchungen zur Abklärung auffälliger MRT Befunde	55
Abbildung 7: Größenverteilung auffälliger Läsionen im MRT	56
Abbildung 8: Histologie bzw. Follow Up bei Befunden ohne sonografischem Äquivalent	58
Abbildung 9: MRT-Indikationen Mammakarzinom bzw. Hochrisikokollektiv	59
Abbildung 10: Histologische Ergebnisse bei suspektem SLUS	60
Abbildung 11: Altersverteilung SLUS	62
Abbildung 12: Verteilung der Brustdichte SLUS	63
Abbildung 14: Größenverteilung mit vs. ohne Äquivalent mass lesions	68
Abbildung 16: Sensitivität SLUS	78
Abbildung 17: Spezifität SLUS	78
Abbildung 18: PPV SLUS	79
Abbildung 20: Sensitivität US BI-RADS	80
Abbildung 21: Spezifität US BI-RADS	80
Abbildung 22: PPV US BI-RADS	81
Abbildung 23: NPV US BI-RADS	81
Abbildung 5: Verteilung der Brustdichte bei Patientinnen mit auffälligem MRT	83
Abbildung 24: Verteilung der Brustdichte im regulären Mammografiescreening	83
Abbildung 25: Procedere nach SLUS Biopsie	99

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: B-Klassifikation [19]	13
Tabelle 2: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms [23]	15
Tabelle 3: Mammografische Dichteklassen [26]	20
Tabelle 4: BI-RADS-Klassifikation [26]	21
Tabelle 5: Göttingen-Score [7]	28
Tabelle 6: Interpretation Göttingen-Score [7]	28
Tabelle 7: Untersuchungsprotokolle MRT-Geräte	45
Tabelle 8: Histologie der Läsionen, bei denen ein SLUS durchgeführt wurde	57
Tabelle 9: Radiologisches Follow Up	58
Tabelle 10: Korrelationen mass lesions vs. non-mass lesions	64
Tabelle 11: Malignität mass vs. non-mass lesions Analyse A	65
Tabelle 12: Malignität mass vs. non-mass lesions Analyse B	65
Tabelle 13: Größenverteilung der Läsionen in der MRT gesamt	67
Tabelle 14: Größenverteilung mass vs. non-mass	67
Tabelle 15: Anteil an histologisch gesicherten Malignomen	70
Tabelle 16: Detektionsraten nach Histologie	71
Tabelle 17: Korrelationsraten	71
Tabelle 18: Korrelation und Histologie Analyse A	73
Tabelle 19: Korrelation und Histologie Analyse B	73
Tabelle 20: Korrelationsgüte mit Malignitätseinschätzung Analyse A	74
Tabelle 21: Korrelationsgüte mit Malignitätseinschätzung Analyse B	74
Tabelle 22: Kodierung Datensammlung	75
Tabelle 23: US-BIRADS	77
Tabelle 24: Ergebnisse SLUS ohne/mit Berücksichtigung FU	77
Tabelle 25: Sensitivität und Spezifität MRT BI-RADS vs US BI-RADS	80
Tabelle 26: PPV und NPV BI-RADS	80
Tabelle 27: Malignitäts- und Korrelationsraten	87
Tabelle 27: Vergleich PPV eigene Ergebnisse vs. Spick et al. [12]	96

	105
Tabelle 28: Zusammenfassung Qualitätsparameter	102
Tabelle 29: Qualitätsparameter BI-RADS im Kollektiv der Befunde mit SLUS Korrelat	102

13 Literatur

- [1] S. Schrodi, J. Engel, and G. Schubert-Fritschle, "Epidemiologie," in *Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, D. m. I. Bauerfeind Ed., 17 ed. München: Tumorzentrum München, 2019, ch. 1, pp. 1-13.
- [2] S. Liebhardt, "Einleitung-Mammakarzinom," in *Neue diagnostische Marker bei Mammakarzinompatientinnen*. München, 2011, ch. 1, pp. 9-12.
- [3] L. A. Korde *et al.*, "Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 12, pp. 2114-2122, 03/22, 08/12/received, 12/22/received 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.5729.
- [4] C. Kuhl, "The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice," *Radiology*, vol. 244, no. 2, pp. 356-78, Aug 2007, doi: 10.1148/radiol.2442051620.
- [5] F. Sardanelli *et al.*, "Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group," *European journal of cancer*, vol. 46, no. 8, pp. 1296-1316, 2010.
- [6] K. Hellerhoff, J. C. De Waal, C. Difliff, and C. Perlet, "Bildgebende und interventionelle Diagnostik," in *Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, D. m. I. Bauerfeind Ed., 17 ed. München: Tumorzentrum München, 2019, ch. 3, pp. 40-82.
- [7] S. H. Heywang-Köbrunner and I. Schreer, *Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen*. Georg Thieme Verlag, 2015.
- [8] D. Floery and T. H. Helbich, "MRI-Guided percutaneous biopsy of breast lesions: materials, techniques, success rates, and management in patients with suspected radiologic-pathologic mismatch," *Magnetic Resonance Imaging Clinics*, vol. 14, no. 3, pp. 411-425, 2006.
- [9] C. K. Kuhl, N. Morakkabati, C. C. Leutner, A. Schmiedel, E. Wardelmann, and H. H. Schild, "MR imaging-guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone," *Radiology*, vol. 220, no. 1, pp. 31-39, 2001.
- [10] C. Perlet *et al.*, "Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions," *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, vol. 106, no. 5, pp. 982-990, 2006.
- [11] U. Heidelberg. "Mrt und Gegenanzeigen." <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/neurologische-klinik/mr-neurographie/patienteninformationen/mrt-und-gegenanzeigen> (accessed 27.09.2020, 2020).
- [12] C. Spick and P. A. Baltzer, "Diagnostic utility of second-look US for breast lesions identified at MR imaging: systematic review and meta-analysis," *Radiology*, vol. 273, no. 2, pp. 401-9, Nov 2014, doi: 10.1148/radiol.14140474.

- [13] M. Meissnitzer, D. D. Dershaw, C. H. Lee, and E. A. Morris, "Targeted ultrasound of the breast in women with abnormal MRI findings for whom biopsy has been recommended," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 193, no. 4, pp. 1025-9, Oct 2009, doi: 10.2214/AJR.09.2480.
- [14] W. B. Demartini, P. R. Eby, S. Peacock, and C. D. Lehman, "Utility of targeted sonography for breast lesions that were suspicious on MRI," *American Journal of Roentgenology*, vol. 192, no. 4, pp. 1128-1134, 2009.
- [15] L. R. LaTrenta, J. H. Menell, E. A. Morris, A. F. Abramson, D. D. Dershaw, and L. Liberman, "Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US," *Radiology*, vol. 227, no. 3, pp. 856-61, Jun 2003, doi: 10.1148/radiol.2273012210.
- [16] C. Weismann, "Digitaler Ultraschall und MRT (Fusion)," in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 2012, vol. 184, no. S 01, p. WS405_3.
- [17] A. Linda, C. Zuiani, V. Londero, and M. Bazzocchi, "Outcome of initially only magnetic resonance mammography-detected findings with and without correlate at second-look sonography: distribution according to patient history of breast cancer and lesion size," *Breast*, vol. 17, no. 1, pp. 51-7, Feb 2008, doi: 10.1016/j.breast.2007.06.004.
- [18] H. Abe *et al.*, "MR-directed ("Second-Look") ultrasound examination for breast lesions detected initially on MRI: MR and sonographic findings," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 194, no. 2, pp. 370-7, Feb 2010, doi: 10.2214/AJR.09.2707.
- [19] D. Mayr, M. Beer, A. Meindl, E. Würstlein, and E. Schmoeckl, "Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma," in *Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, D. m. I. Bauerfeind Ed., 17 ed. München: Tumorzentrum München, 2019, ch. 4, pp. 83-118.
- [20] N. Houssami, S. Ciatto, M. Bilous, V. Vezzosi, and S. Bianchi, "Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3)," *British journal of cancer*, vol. 96, no. 8, pp. 1253-7, Apr 23 2007, doi: 10.1038/sj.bjc.6603714.
- [21] S. R. Lakhani, I. A. f. R. o. Cancer, and W. H. Organization, *WHO Classification of Tumours of the Breast*. International Agency for Research on Cancer, 2012.
- [22] C. Liedtke, M. Thill, V. Hanf, F. Schütz, and A. B. Committee, "AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2015," *Breast Care*, vol. 10, no. 3, pp. 199-205, 2015.
- [23] L. Onkologie, "S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL," 2017.
- [24] R. Schmutzler. "Konsensusempfehlung zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse." <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/konsensusempfehlung/> (accessed 05.01.2018, 2018).
- [25] T. München and K. d. W. Hellerhoff, Johann; Difliff, Christiane; Perlet, Claudia, *Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W. Zuckschwerdt Verlag, 2019.

- [26] E. Sickles, C. D'Orsi, L. Bassett, and A. C. o. Radiology, "ACR BI-RADS® Mammography," *ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*, pp. 141-167, 2013.
- [27] U. Z. Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie. "Diagnostische Mammographie, Klassifikation der Brustdichte." <http://www.radiologie.usz.ch/fachwissen/mammographie/Seiten/diagnostische-mammographie.aspx> (accessed 27.09.2020).
- [28] K. M. GBR. "Was ist das Mammographie-Screening-Programm." <https://www.mammo-programm.de/was-ist-das-mammographie-screening-programm/warum-wurde-das-mammographie-screening-in-deutschland-eingefuehrt/> (accessed 27.09.2020, 2020).
- [29] U.-S. Albert, I. Schreer, A. der Stufe, and L. Mammarkarzinom, "S3-Leitlinie Mammakarzinom: Aktuelles zur Früherkennung und zum Mammographie-Screening," *Der Radiologe*, vol. 59, no. 1, pp. 13-18, 2019.
- [30] C. Rumack, S. Wilson, J. Charboneau, and D. Levine, "Diagnostic Ultrasound. Philadelphia: Mosby," ed: Inc, 2011.
- [31] C. Sohn, A.-S. Krapfl-Gast, and M. Schiesser, *Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme, 1998.
- [32] S. Delorme, J. Debus, and K. Jenderka, "Duale Reihe–Sonographie," ed: Thieme, Stuttgart, 2012.
- [33] P. Kapetas *et al.*, "A Simple Ultrasound Based Classification Algorithm Allows Differentiation of Benign from Malignant Breast Lesions by Using Only Quantitative Parameters," *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*, Apr 9 2018, doi: 10.1007/s11307-018-1187-x.
- [34] D. Beck, "Sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie Mamma," ed. GZO Wetzikon, Schweiz, 2020.
- [35] R. Hünerbein, "Radiologische Verfahren-Magnetresonanztomografie," in *Duale Reihe Radiologie*, M. K. Reiser, F.-P.; Debus, J.; Ed.: Thieme, 2011, ch. 4, pp. 79-83.
- [36] A. Huber, "MRT-Perfusionsmessung zur Responseprädiktion des Mammakarzinoms unter nedoadjuvanter Chemotherapie," *Imu*, 2019.
- [37] A. Bärwald, "Sequenzoptimierung in der Ganzkörpertomographie an Ultrahochfeld-Magnettomographen," 2010.
- [38] A. Siemens, "Magnete, Spins und Resonanzen," *Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*, 2003.
- [39] D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, "Wie funktioniert MRT?-Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie Vol. 7. 2014," ed: Heidelberg Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [40] U. Bick and E. Fallenberg, "Einsatz von BI-RADS in der MRT der Mamma," *Radiologie up2date*, vol. 8, no. 04, pp. 375-390, 2008.
- [41] U. Fischer, L. Kopka, U. Brinck, M. Korabiowska, A. Schauer, and E. Grabbe, "Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer," *European radiology*, vol. 7, no. 7, pp. 1002-1005, 1997.
- [42] B. Erguvan-Dogan and G. J. Whitman, "Breast Ultrasound MR Imaging Correlation," *Ultrasound Clinics*, vol. 1, no. 4, pp. 593-601, doi: 10.1016/j.cult.2006.10.001.

- [43] S. G. Orel and M. D. Schnall, "MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer," *Radiology*, vol. 220, no. 1, pp. 13-30, Jul 2001, doi: 10.1148/radiology.220.1.r01j13113.
- [44] M. M. Aracava, R. Chojniak, J. A. Souza, A. G. Bitencourt, and E. F. Marques, "Identification of occult breast lesions detected by magnetic resonance imaging with targeted ultrasound: a prospective study," *European journal of radiology*, vol. 83, no. 3, pp. 516-9, Mar 2014, doi: 10.1016/j.ejrad.2013.12.017.
- [45] M. J. Hong *et al.*, "Second-look ultrasonography for MRI-detected suspicious breast lesions in patients with breast cancer," *Ultrasonography*, vol. 34, no. 2, pp. 125-32, Apr 2015, doi: 10.14366/usg.14046.
- [46] T. H. Kim, D. K. Kang, Y. S. Jung, K. S. Kim, and H. Yim, "Contralateral enhancing lesions on magnetic resonance imaging in patients with breast cancer: role of second-look sonography and imaging findings of synchronous contralateral cancer," *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, vol. 31, no. 6, pp. 903-13, Jun 2012. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644687>.
- [47] R. Kreienberg and O. d. L. Onkologie, *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL*. Zuckschwerdt, 2012.
- [48] V. Y. Park, M. J. Kim, E. K. Kim, and H. J. Moon, "Second-look US: how to find breast lesions with a suspicious MR imaging appearance," *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, vol. 33, no. 5, pp. 1361-75, Sep-Oct 2013, doi: 10.1148/rg.335125109.
- [49] J. W. Leung, "Utility of second-look ultrasound in the evaluation of MRI-detected breast lesions," (in eng), *Seminars in roentgenology*, vol. 46, no. 4, pp. 260-74, Oct 2011, doi: 10.1053/j.ro.2011.08.002.
- [50] L. A. Carbonaro, P. Tannaphai, R. M. Trimboli, N. Verardi, M. P. Fedeli, and F. Sardanelli, "Contrast enhanced breast MRI: Spatial displacement from prone to supine patient's position. Preliminary results," *European journal of radiology*, vol. 81, no. 6, pp. e771-e774, 6// 2012, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.02.013>.
- [51] M. Nouri-Neuville *et al.*, "Correlation between MRI and biopsies under second look ultrasound," *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 95, no. 2, pp. 197-211, Feb 2014, doi: 10.1016/j.diii.2014.01.005.
- [52] D. Dian *et al.*, "Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzinom," in *Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, D. m. I. Bauerfeind Ed., 17 ed. München: Tumorzentrum München, 2019, ch. 8, pp. 189-208.
- [53] B. Fisher *et al.*, "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 16, pp. 1233-1241, 2002.
- [54] S. Litière *et al.*, "Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial," *The lancet oncology*, vol. 13, no. 4, pp. 412-419, 2012.
- [55] U. Veronesi *et al.*, "Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 16, pp. 1227-1232, 2002.

- [56] S. U. Pigorsch *et al.*, "Radioonkologische Behandlung," in *Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, D. m. I. Bauerfeind Ed., 17 ed. München: Tumorzentrum München, 2019, ch. 9, pp. 209-229.
- [57] M. Braun *et al.*, "Medikamentöse Therapie des frühen Mammakarzinoms," in *Manual Tumorzentrum München: Mammakarzinome; Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, D. m. I. Bauerfeind Ed., 17 ed. München: Tumorzentrum München, 2019, ch. 10, pp. 230-259.
- [58] V. Fiaschetti *et al.*, "The role of second-look ultrasound of BIRADS-3 mammary lesions detected by breast MR imaging," *European journal of radiology*, vol. 81, no. 11, pp. 3178-84, Nov 2012, doi: 10.1016/j.ejrad.2012.01.027.
- [59] M. L. Luciani *et al.*, "Incidental enhancing lesions found on preoperative breast MRI: management and role of second-look ultrasound," *La Radiologia medica*, vol. 116, no. 6, pp. 886-904, Sep 2011, doi: 10.1007/s11547-011-0630-8.
- [60] I. Trop, J. David, and L. Lalonde, "Postbiopsy confirmation of adequate targeting after second-look biopsy of MRI-enhancing breast lesions," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 200, no. 1, p. W93, Jan 2013, doi: 10.2214/AJR.12.9325.
- [61] G. Carbognin *et al.*, "Utility of second-look ultrasound in the management of incidental enhancing lesions detected by breast MR imaging," *La Radiologia medica*, vol. 115, no. 8, pp. 1234-45, Dec 2010, doi: 10.1007/s11547-010-0561-9.
- [62] A. P. Lourenco, M. T. Chung, and M. B. Mainiero, "Utility of targeted sonography in management of probably benign breast lesions identified on magnetic resonance imaging," *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, vol. 31, no. 7, pp. 1033-40, Jul 2012. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733852>.
- [63] L. S. Sim, J. H. Hendriks, P. Bult, and S. M. Fook-Chong, "US correlation for MRI-detected breast lesions in women with familial risk of breast cancer," *Clinical radiology*, vol. 60, no. 7, pp. 801-6, Jul 2005, doi: 10.1016/j.crad.2004.12.005.
- [64] R. Candelaria and B. D. Fornage, "Second-look US examination of MR-detected breast lesions," *Journal of clinical ultrasound : JCU*, vol. 39, no. 3, pp. 115-21, Mar-Apr 2011, doi: 10.1002/jcu.20784.
- [65] G. W. Ha, M. S. Yi, B. K. Lee, H. J. Youn, and S. H. Jung, "Clinical outcome of magnetic resonance imaging-detected additional lesions in breast cancer patients," *Journal of breast cancer*, vol. 14, no. 3, pp. 213-8, Sep 2011, doi: 10.4048/jbc.2011.14.3.213.
- [66] H. H. Hsu *et al.*, "Breast Nonmass Enhancement Detected with MRI: Utility and Lesion Characterization with Second-Look Ultrasonography," *The breast journal*, vol. 21, no. 6, pp. 579-87, Nov-Dec 2015, doi: 10.1111/tbj.12491.
- [67] J. H. Shin, B. K. Han, Y. H. Choe, K. Ko, and N. Choi, "Targeted ultrasound for MR-detected lesions in breast cancer patients," *Korean journal of radiology*, vol. 8, no. 6, pp. 475-83, Nov-Dec 2007, doi: 10.3348/kjr.2007.8.6.475.
- [68] W. J. Choi *et al.*, "Comparison of automated breast volume scanning and hand-held ultrasound in the detection of breast cancer: an analysis of 5,566 patient evaluations," *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, vol. 15, no. 21, pp. 9101-5, 2014. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422185>.

- [69] Z. f. K. Robert Koch Institut. "Krebsregisterdaten Mammakarzinom." https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html (accessed 2020).
- [70] S. Föger, I. Gruber, K. C. Siegmann-Luz, A. Staebler, and M. Hahn, "B3-Läsionen der Mamma–Besonderheiten in Diagnostik und Therapie," *Frauenheilkunde up2date*, vol. 7, no. 04, pp. 247-262, 2013.
- [71] F. Baum, U. Fischer, R. Vosschenrich, and E. Grabbe, "Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast," *Eur Radiol*, vol. 12, no. 5, pp. 1087-92, May 2002, doi: 10.1007/s00330-001-1213-1.
- [72] D. A. Bluemke *et al.*, "Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy," *Jama*, vol. 292, no. 22, pp. 2735-42, Dec 8 2004, doi: 10.1001/jama.292.22.2735.
- [73] T. Klotz *et al.*, "Shear wave elastography contribution in ultrasound diagnosis management of breast lesions," *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 95, no. 9, pp. 813-24, Sep 2014, doi: 10.1016/j.diii.2014.04.015.
- [74] R. F. Brem, M. J. Lenihan, J. Lieberman, and J. Torrente, "Screening breast ultrasound: past, present, and future," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 204, no. 2, pp. 234-40, Feb 2015, doi: 10.2214/AJR.13.12072.
- [75] E. P. Pons, F. M. Azcón, M. C. Casas, S. M. Meca, and J. L. G. Espona, "Real-time MRI navigated US: Role in diagnosis and guided biopsy of incidental breast lesions and axillary lymph nodes detected on breast MRI but not on second look US," *European journal of radiology*, vol. 83, no. 6, pp. 942-950, 6// 2014, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.03.006>.
- [76] S. Nakano *et al.*, "Impact of real-time virtual sonography, a coordinated sonography and MRI system that uses an image fusion technique, on the sonographic evaluation of MRI-detected lesions of the breast in second-look sonography," *Breast cancer research and treatment*, vol. 134, no. 3, pp. 1179-88, Aug 2012, doi: 10.1007/s10549-012-2163-9.
- [77] S. Nakano *et al.*, "Fusion of MRI and sonography image for breast cancer evaluation using real-time virtual sonography with magnetic navigation: first experience," *Japanese journal of clinical oncology*, vol. 39, no. 9, pp. 552-9, Sep 2009, doi: 10.1093/jjco/hyp087.

14 Danksagung

Zuerst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. hc Reiser für die Überlassung des Themas und Betreuung meiner Dissertation. Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. Karin Hellerhoff für die persönliche Betreuung und Unterstützung.

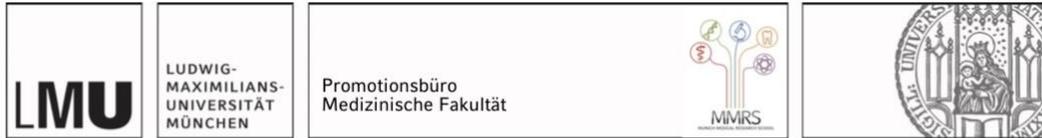
Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Susanne Grandl für die intensive Unterstützung, Ermutigung und außergewöhnliche Hingabe während der gesamten Dauer meiner Dissertation. Ohne ihre unendliche Geduld und ihr Engagement wäre diese Arbeit nie so vollendet worden.

Natürlich gilt mein Dank auch dem gesamten Team des Instituts für klinische Radiologie der Universitätsklinik München und den Patientinnen ohne deren Daten meine Arbeit nicht möglich geworden wäre.

Ein weiterer Dank gilt Lisa Seiler für diverse Vorschläge und Empfehlungen und Mario Meyer für Unterstützung beim Schlusssprint.

Ganz besonders will ich mich bei meiner Familie bedanken, meinen Eltern Martin und Simone, die mich, nicht nur während dieser Arbeit stets bedingungslos unterstützen und auf deren Rückhalt ich immer zählen kann. Sie ermutigen mich seit jeher meine Ziele hochzustecken und geben mir die Sicherheit diese erreichen zu können. Zuletzt gilt mein Dank selbstverständlich meiner Schwester. Immer.

Danke



Eidesstattliche Versicherung

Dietrich, Hanna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Die Wertigkeit des Second-Look Ultraschalls in der Abklärung auffälliger MRT-Befunde der Brust

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Zürich, 1.1.2023

Ort, Datum

Hanna Dietrich

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand