

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel -

**Leistungsfähigkeit bildgebender Verfahren
zur Früherkennung des familiären Mammakarzinoms
an einem humangenetisch definierten
Risikokollektiv**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Nordhoff, Dennis
aus Lippstadt
2009

Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. W. Heindel

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. W. Böcker

Tag der mündlichen Prüfung: 16. November 2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. W. Böcker

Zusammenfassung

Leistungsfähigkeit bildgebender Verfahren zur Früherkennung des familiären Mammakarzinoms an einem humangenetisch definierten Risikokollektiv

Nordhoff, Dennis

Zielsetzung: Die Arbeit präsentiert Daten zur Ermittlung der diagnostischen Effektivität bildgebender Untersuchungsverfahren – Röntgen-Mammographie (MX), Ultraschall der Brust (US) und dynamische MR-Mammographie (MRM) – in der Früherkennung familiärer Mammakarzinome am Standort Münster und ihren Vergleich zur aktuellen Literatur.

Material und Methoden: Am Universitätsklinikum Münster wurden in der Zeit zwischen 12/02 und 09/06 109 Frauen im Alter von 30 bis 71 Jahren (mittleres Alter 44 Jahre) mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (medianes Lebenszeitrisko von 35% nach Chang-Claude) in zwei Untersuchungsdurchgängen und einer Validierungsuntersuchungsrunde regelmäßig vorstellig. Halbjährlich wurden US-Untersuchungen ($\geq 7,5$ MHz) durchgeführt, jährlich zudem eine MX in zwei Ebenen und eine MRM bei 1,5 Tesla.

Ergebnisse: Im ersten Untersuchungsdurchgang wurden 5 invasive Karzinome (CAs) (histologische Kategorie T1b) bei 3 Frauen, im zweiten Durchgang ein weiteres (Kategorie T1b) sowie zwei duktale In-situ-Tumoren detektiert. In der darauf folgenden Runde wurden alle Befunde validiert. Die jährliche Inzidenz pro 1.000 Frauen im beobachteten Kollektiv lag bei ca. 27,5 Neuerkrankungen. Die Detektionsraten verteilten sich mit 36,7/1.000 bei einer Sensitivität (Sens.) von 100% auf die MRM, mit 13,8/1.000 bei Sens. = 37,5% auf den US sowie mit 4,6/1.000 bei Sens. = 12,5% auf die MX. In 3 von 8 Fällen gesicherter CAs führten MX und US in Zusammenschau zu einer Biopsieindikation. Durch MRM wurden 5 falsch positive Diagnosen gestellt, durch MX 2 und anhand des US eine (insges. 6 benigne Probenentnahmen). Die Spezifität der MRM lag bei 97,9%, die der MX bei 99,1% und die des USs bei 99,6%. Die Kombination aller drei Modalitäten ergab eine Spezifität von 97,2%. Der positive Vorhersagewert (PPV) der MRM allein lag höher (61,5%) als der aller Verfahren in Kombination (57,1%).

Zusammenfassung: Die MRM ermöglichte die Detektion aller Mammakarzinome in einem frühen, prognostisch günstigen TNM-Stadium. Bei den meisten Tumoren führte die MRM als einziges Untersuchungsverfahren zur Indikationsstellung einer weiteren Abklärung. Im Vergleich dazu ergab sich aus der Kombination von MX und US nur bei etwa der Hälfte der gefundenen Mammakarzinome die Notwendigkeit einer histopathologischen Untersuchung. Die höhere Sensitivität der MRM (100%) ging nicht auf Kosten des positiven Vorhersagewertes. Trotz hoher Sensitivität kann in der Kombination aus MRM, MX und US eine über 97%-ige Spezifität erzielt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. November 2009

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
1.1	Epidemiologie	10
1.2	Genetik des hereditären Mammakarzinoms	10
1.3	Risikoeinschätzung	11
1.4	Histopathologische Eigenschaften.....	12
1.5	Möglichkeiten zur Prävention / Risikoreduktion	12
1.5.1	Medikamentöse Prävention (Chemoprävention).....	12
1.5.2	Prophylaktische Chirurgie.....	13
1.5.3	Intensivierte Früherkennungsmaßnahmen	14
1.5.3.1	Brustselbstuntersuchung	14
1.5.3.2	Klinische Untersuchung.....	14
1.5.3.3	Ultraschalluntersuchung der Brust	15
1.5.3.4	Röntgen-Mammographie.....	16
1.5.3.5	Magnetresonanzmammographie (MRM).....	17
1.5.3.6	Nationale und internationale Früherkennung bei Risikopatientinnen	18
2	Zielsetzung.....	21
3	Material und Methoden.....	22
3.1	Studiendesign	22
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.3	Patienten	24
3.4	Untersuchungsprotokoll	25
3.5	Untersuchungs- und Messtechniken.....	26
3.5.1	Ultraschalluntersuchung der Brust.....	26

3.5.2	Röntgen-Mammographie	26
3.5.3	Magnetresonanzmammographie (MRM)	27
3.6	Dokumentation und Auswertung der Untersuchungen	28
3.7	Analyse der Daten und Statistik.....	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Richtig positive Diagnosen von Mammakarzinomen	33
4.1.1	Detektionsraten der bildgebenden Verfahren; Prävalenz und Inzidenz	33
4.1.2	Charakteristik der Karzinome in der Histopathologie.....	39
4.2	Falsch positive Diagnosen und benigne Probenentnahmen.....	41
4.3	Halbjährliche Kontrolluntersuchungen	45
4.4	Diagnostische Kennzahlen der angewandten Modalitäten und ihrer Kombinationen.....	46
5	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	48
5.1	Richtig positive Diagnosen	48
5.1.1	Prävalenz und Inzidenz in Korrelation zum Risiko.....	49
5.1.2	Histologie richtig positiver Befunde.....	55
5.2	Falsch positive Diagnosen.....	57
5.2.1	Falsch positive in Korrelation zu richtig positiven Diagnosen	57
5.3	Halbjährliche Kontrolluntersuchungen durch Bildgebung / Anzahl an BI- RADS 3-Befunden	59
5.4	Diagnostische Kennzahlen	62
5.4.1	MR-Mammographie	63
5.4.2	Röntgen-Mammographie	68

5.4.3	Ultraschall der Brust	74
5.5	Schlussfolgerungen	77
6	Literaturverzeichnis.....	78
7	Danksagung	97
8	Lebenslauf.....	99
9	Erklärung.....	100
10	Anhang	101
10.1	Risikoscreening in verschiedenen Studien	101
10.1.1	Tabelle 1: Material und Methoden	101
10.1.2	Tabelle 2: Ergebnisse einzelner Modalitäten und ihrer Kombinationen	102
10.1.3	Tabelle 3: Kategorisierung gefundener Karzinome.....	103
10.1.4	Tabelle 4: Raten falsch positiver Diagnosen.....	104
10.2	Früherkennungsprogramm in Deutschland.....	105
10.2.1	Tabelle 5: Strukturiertes Früherkennungsprogramm des Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe	105
10.3	Ergebnisse und Auswertung der eigenen Daten	106
10.3.1	Tabelle 6: Gegenüberstellung der Treffsicherheit der BI-RADS- Klassifizierungen bei den Karzinomen	106
10.3.2	Tabelle 7: Übersicht über die detektierten Karzinome	107
10.3.3	Tabelle 8: Falsch positive Indikationsstellungen zur Probenentnahme	108
10.3.4	Tabelle 9: Halbjährliche Kontrolluntersuchungen	109

Abkürzungen

ACR	American College of Radiology
ACR-Code 1 – 4	Einteilung der Dichteklassen des Brustdrüsenparenchyms modifiziert nach der BI-RADS-Klassifikation des American College of Radiology
ADH	atypische duktale Hyperplasie
ATM	ataxia teleangiectasia mutated gene
AUC	Area Under the Curve (Flächeninhalt unter der Kurve)
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1	Breast Cancer (susceptibility) Gene 1
BRCA2	Breast Cancer (Susceptibility) Gene 2
BRCA-UV	nicht klassifizierte Variationen in BRCA-Genen
Bwrtg.	Bewertung
CA	Karzinom
CBE	Klinische Untersuchung der Brust
CC	Cranio-caudal (Strahlengang)
CHK2	checkpoint kinase 2
CLIS	lobuläres Carcinoma in situ
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
FFE	Fast Field Echo, Gradientenecho (GRE)
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
incl.	inklusive
MLO	Medio-lateral oblique (Strahlengang)
MR(M)	Magnetresonanz(-Mammographie)
MX	Röntgen-Mammographie
neg.	negativ

Pat.	Patientin
pos.	positiv
PPV	positiver Vorhersagewert
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog (tumor suppressor gene)
pTNM	pathological / postsurgical histopathological classification of TNM
Rez.	Rezeptor
RN	richtig negativ
ROI	region of interest
RP	richtig positiv
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
T	Tesla
TNM	TNM-Klassifikation: T = tumor; N = lymph nodes; M = metastasis
TP53	tumor protein 53 (tumor suppressor gene)
US	Ultraschall / Sonographie
z. T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau weltweit. Die WHO gab bekannt, dass Brustkrebs im Jahr 2000 22% aller Krebserkrankungen der Frau ausmachte [3]. Das mittlere Lebenszeitrisko jeder Frau in Deutschland beispielsweise beträgt 9,2%: Jede zehnte Frau erkrankt durchschnittlich in ihrem Leben an Brustkrebs [167]. Über 55.100 Frauen erkranken jährlich in Deutschland neu, 23.200 sind unter 60 Jahre alt. Die Inzidenz steigt seit 1970 stetig an, die Mortalität sinkt seit Mitte 1990 leicht ab [24, 70]. Als Gesamt-Inzidenz für Deutschland ergeben sich ca. 1,3 Neuerkrankungen pro 1.000 Frauen pro Jahr bei 42.147.000 weiblichen Einwohnern in Deutschland (Zahlen für das Jahr 2004) [4, 14, 24, 70]. Das „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program“ des National Cancer Institutes berechnete die Inzidenz des sporadischen Mammakarzinoms in der US-amerikanischen Bevölkerung auf ebenfalls knapp 1,3 Erkrankungen pro Jahr pro 1.000 Frauen (1,278/1.000/Jahr) [13].

Ca. 10-15% aller Fälle liegt zur Zeit eine genetische Prädisposition zugrunde, in Fällen von Patienten unter 35 Jahren bei 25-40% [8]. Diese sind als familiäre Mammakarzinome gesondert zu betrachten.

1.2 Genetik des hereditären Mammakarzinoms

Die bisher identifizierten Gene BRCA1 und BRCA2 werden für etwa 3-8% aller Brustkrebsfälle und jeweils 15-20% der familiären Mammakarzinome verantwortlich gemacht [51, 76, 198].

Als BRCA-UV werden nicht klassifizierte Variationen im BRCA-Gen bezeichnet. Eine frühzeitigere Entstehung von Brustkrebs bei Vorliegen einer Variante ist denkbar [46]. Das Ausmaß ihrer Pathogenität ist noch unklar [46, 73].

Andere bekannte Brustkrebs-relevante Gene (TP53, PTEN, CHK2 und ATM) scheinen geringere Auswirkung auf das Ausmaß des familiären Risikos zu haben [52, 119, 190].

54% der familiären Mammakarzinome gehen auf bisher noch nicht identifizierte Mutationen zurück [198], sind aber aufgrund einer Stammbaumanalyse genetisch bedingt.

Patienten mit nachgewiesener BRCA1-Mutation haben bis zu ihrem 70. Lebensjahr ein 65%-iges, Patienten mit BRCA2-Mutation ein 45%-iges Erkrankungsrisiko [50]. Ihr Rezidiv-Risiko ist ebenfalls erhöht [81]. Während die geschätzte altersspezifische Inzidenz für Brustkrebs in Deutschland besonders ab der Altersgruppe von 55 – 59 Jahren stark zunimmt ($> 200 / 100.000 / \text{Jahr}$) [25], ist bei Frauen mit familiärem Risiko und besonders bei solchen mit nachgewiesenen Mutationen mit Erkrankungen im jungen Alter zu rechnen. Mutationsträger im Alter von bis zu 39 Jahren haben ein 15% (BRCA2-Mutation) bis 18%-iges (BRCA1-Mutation) Erkrankungsrisiko. Das Risiko steigt auf 34% (BRCA2-Mutation) bzw. 59% (BRCA1-Mutation) an, wenn sie zwischen 40 und 49 Jahre alt sind und zuvor nicht erkrankten [53].

1.3 Risikoeinschätzung

Das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom kann mit diversen Tabellen und Kalkulationsprogrammen, die auf unterschiedlichen Modellen beruhen ermittelt werden.

Mit der Risikoabschätzung nach Chang-Claude wird ein relatives Risiko nach Alter und Anzahl der erkrankten Verwandten im Vergleich zur Normalbevölkerung ermittelt. Sie beruht auf dem Claus-Modell, das anhand von Daten aus einer amerikanischen Studie (Cancer and Steroid Hormone Study (CASH), 1980-1982) entwickelt wurde. Zur Risikoabschätzung werden Anzahl und Alter von betroffenen Verwandten ersten und zweiten Grades berücksichtigt [19, 36, 39, 59]. Dieses Modell ist in Europa sehr geläufig [60].

CyrillicTM ist ein Computerprogramm, basierend auf dem Claus-Modell. Es berechnet Risiken, eine Erkrankung zu entwickeln oder Mutationsträger zu sein. Das Risiko wird schließlich numerisch angegeben [57, 60].

1.4 Histopathologische Eigenschaften

BRCA1-/BRCA2-bedingte Mammakarzinome grenzen sich durch ungünstigere histopathologische wie auch prognostisch schlechtere Eigenschaften vom sporadisch auftretenden ab. Ein Vergleich von BRCA1-/BRCA2-bedingten, nicht BRCA-bedingten und nicht familiär bedingten Brusttumoren (sporadischen) deutete auf histopathologische Unterschiede hin. Die Anfälligkeit dieser Erkenntnisse gegenüber verschiedener Arten des Bias muss allerdings bedacht werden [117]: Die Anzahl der Mitosen und ihre Proliferationsraten von BRCA1-/BRCA2-bedingten Karzinomen sind erhöht. Sie sind meist gering differenziert und die Zellkerne deutlich pleomorpher. Die Anzahl an „high grade“ bzw. Grad III-Tumoren unter ihnen ist deutlich erhöht [11, 17, 116, 118]. Tubuläre Formationen sind bei BRCA2-Tumoren seltener als bei sporadischen Karzinomen [11, 119, 139].

Medulläre Karzinome treten bei BRCA1-Mutation häufiger auf [55, 97, 119, 129].

Duktale (DCIS) und lobuläre In-situ-Karzinome (CLIS) sind bei Vorliegen einer Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen seltener [118]. Besonders die BRCA1-Karzinome sind oft Östrogen- und Progesteron-Rezeptor-negativ [119].

Auch die prognostisch bessere Expression des tumorspezifischen Onkogenprodukts „HER2“, das Ziel für eine Therapie mit einem tumorspezifischen Antikörper (Trastuzumab, Herceptin®) sein könnte [170], ist im Vergleich zu sporadisch auftretenden Karzinomen verringert [119] oder zumindest gleich [18].

1.5 Möglichkeiten zur Prävention / Risikoreduktion

1.5.1 Medikamentöse Prävention (Chemoprävention)

Antiöstrogene (wie Tamoxifen und Raloxifen), Aromatasehemmstoffe (wie Anastrozol und Letrozol) und Gonadotropin-releasing Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) werden bereits in der Therapie des Mammakarzinoms angewendet [149]. Sie zeigen auch in der tertiären Prävention günstige Auswirkungen auf die Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms. Zahlreiche Studien mit zum

Teil unterschiedlichen Ergebnissen überprüften bzw. überprüfen die Leistungsfähigkeit (Tamoxifen: [41-43, 66, 102, 155, 184, 185]; Anastrozol [41, 94]; GnRH-Analoga [188]).

Eine Reduktion der Brustkrebsinzidenz von 38% konnte Tamoxifen in einer Metaanalyse der vier großen Tamoxifenstudien (NSABP-1, IBIS-1, Royal Marsden, Italian) zugesprochen werden [37]. Nicht unerhebliche Nebenwirkungen (wie thrombembolische Ereignisse) bis hin zu Todesfällen wurden unter der Behandlung mit Tamoxifen dokumentiert [41-43, 66, 102, 155, 184, 185]. Tamoxifen ist in den USA als Präventivmedikament seit 1998 zugelassen. In Deutschland erhielt das Medikament zur primären Prävention keine Zulassung [149].

Weitere Substanzen wie Retinoide haben hemmende Einflüsse auf die Entwicklung von Brustkrebs [40, 47, 78]. Tyrosinkinaseinhibitoren brachten bereits Erfolge in In-vitro-Versuchen und im Tiermodell [77, 105, 130]. Neu zu entwickelnde Kombinationsregime könnten sich aus ihnen zusammensetzen [77].

1.5.2 Prophylaktische Chirurgie

Die prophylaktische, beidseitige Mastektomie steht zur primären Prävention von Brustkrebs zur Verfügung. Bei sehr hohem Risiko (wie bei Vorliegen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation) sollte ein ablativ-chirurgisches Verfahren nach aktuellen praktischen Richtlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) als Option angeboten werden [35, 44].

Verschiedene Studien untermauerten diese Empfehlungen [85, 86, 140, 141, 150, 156]. Ebenso kann die prophylaktische Salpingoophorektomie das Brustkrebsrisiko (nicht nur bei Mutationsträgerinnen) zwar altersabhängig aber positiv beeinflussen [99, 148, 157]

Frauen, die sich für eine prophylaktische Operation entscheiden, bedürfen einer sorgfältigen Vorbereitung bereits Monate vor dem Eingriff und einer intensiven psychotherapeutischen Betreuung danach [93, 120].

1.5.3 Intensivierte Früherkennungsmaßnahmen

1.5.3.1 Brustselbstuntersuchung

Eine regelmäßige (monatliche) Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlicher Einweisung wird national vom Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe für Frauen ab dem 25. Lebensjahr (oder 5 Jahre vor frühestem Erkrankungsalter in der Familie) mit nachgewiesener pathogener BRCA1-/BRCA2-Mutation oder Verdopplung des 10-Jahres-Risikos für Brust- oder Eierstockkrebs empfohlen [166]. Obwohl Tumoren ab einem Durchmesser von etwa 2 cm gut zu tasten sind [63, 79, 138, 179], kann eine signifikante Reduktion der Mortalität von Brustkrebs mithilfe dieser kostengünstigen Vorsorgemaßnahme nicht erwartet werden [80]. Die Sensitivität der Palpation ist gering [147]. Ziel der Brustkrebsvorsorge sollte die Erkennung von Karzinomen in frühen Stadien sein, die eine gute Prognose aufweisen. Das Stadium, in dem ein bösartiger Tumor in der Brust klinisch auffällig wird, ist dafür meist zu weit fortgeschritten [160]. Invasive Karzinome sollen früh erkannt werden, am besten in frühen Stadien, die meist nicht tastbar sind und in denen sie noch keinen Lymphknoten infiltriert haben [171, 178].

1.5.3.2 Klinische Untersuchung

Eine halbjährliche Tastuntersuchung der Brust durch einen erfahrenen Arzt wird für die oben genannte Zielgruppe (ab dem 25. Lebensjahr oder fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie) vom Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe empfohlen [166]. Sie ist seit langem fester Bestandteil der Brustkrebsvorsorge.

Obwohl diese Untersuchungsmethode den bildgebenden Verfahren unterlegen ist [20, 27, 28, 152], profitieren vor allem jüngere Frauen von dieser Untersuchungsmethode. Das erklärt sich zum Teil durch die geringere Sensitivität der Mammographie bei dichterem Brustdrüsenkörper in dieser Altersgruppe [152].

Die klinische Untersuchung ist als alleiniges Vorsorgeverfahren aber nicht ausreichend sensitiv [64]. Die ungenügende Effektivität trifft Mutationsträger stärker als die Normalpopulation [31, 109, 191].

1.5.3.3 Ultraschalluntersuchung der Brust

Das Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe rät Frauen mit erhöhtem Risiko ab 25 Jahren (oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie) zu halbjährlichen Ultraschalluntersuchungen der Brust [166].

Die Differenzierung zystischer von malignitätsverdächtigen soliden Läsionen ist eine wichtige Indikation für den Ultraschall – auch bei dichtem Brustdrüsenkörper [95]. Eine Genauigkeit von 96 – 100% in der Diagnose von Zysten im Ultraschall konnte bereits in den 80er Jahren nachgewiesen werden [54, 92, 169]. Speziell bei der Beurteilung der intraduktalen Ausbreitung von Mammakarzinomen kommt dem Ultraschall auch eine Bedeutung zu [163].

Die Spezifität der Ultraschalluntersuchung ist geringer als die der Mammographie, der Einfluss der Erfahrung des Untersuchers auf die Qualität der Untersuchung hoch [74].

Die Sensitivität des Ultraschalls im Screening und in der Beurteilung invasiver Karzinome junger Frauen mit dichtem Brustdrüsenkörper lag höher als die der Mammographie [22, 103].

Bisherige Studien sprechen jedoch für eine eher geringere Leistungsfähigkeit des Ultraschalls im Vergleich zu Mammographie und MRM in der Vorsorge von Risikopatientinnen [111, 113, 154, 191, 192].

Weitere Studien müssen zeigen, ob der durch Ultraschall erzielte Gewinn überhaupt gerechtfertigt werden kann [191]. Andere größere Studien zur Ermittlung der Leistungsfähigkeit nicht-chirurgischer und nicht-medikamentöser Vorsorgemaßnahmen verzichteten ganz auf die Aufnahme von Ultraschall-Untersuchungen in das Studienprotokoll. Das Verfahren wurde hier für Biopsien und „second look“-Untersuchungen herangezogen [106, 125, 126, 174, 181].

1.5.3.4 Röntgen-Mammographie

Die Leitungsfähigkeit der Mammographie in der Detektion von hereditären Mammakarzinomen wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht [22, 31, 72, 106, 111, 113, 125, 126, 154, 174, 181, 191, 192].

In Deutschland wird die Mammographie in zwei Ebenen in jährlichem Abstand ab dem 30. Lebensjahr für Frauen mit erhöhtem Risiko empfohlen [166].

Die Rate der mammographisch detektierten familiären Mammakarzinome (besonders bei BRCA-Mutationsträgerinnen) ist im Vergleich zur Detektionsrate sporadischer reduziert [31].

Während ein Großteil der hereditären Mammakarzinome histopathologisch als Grad III eingestuft wird [11], ferner oft untypische mikroskopische und molekularpathologische Eigenschaften aufweist [111, 180], das gesamte Brustdrüsengewebe im Durchschnitt zudem dichter ist [100, 152, 159], konnten den Tumoren von BRCA1-/2-Mutationsträgerinnen jedoch keine generellen radiologisch, mammographisch greifbaren Unterschiede im Vergleich zu sporadischen Tumoren zugesprochen werden [88].

Das Risiko der Brustkrebsinduktion durch Mammographie ist für junge Frauen erhöht, besonders mit positiver Familienanamnese für das hereditäre Mammakarzinom. Der Nutzen der Untersuchung ist mit diesem Risiko abzuwägen [98, 124]. Dass Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen die Entartung von gesunden Zellen zu Tumorzellen durch ionisierende Strahlung unterstützen, ist bisher aber nicht bekannt [32].

Die Detektion und Evaluation von Raumforderungen in der Brust, (asymmetrischen) Verdichtungen und Architekturstörungen sowie von (Mikro-) Kalzifizierungen sind Stärken von und gleichermaßen Anforderungen an eine moderne diagnostische Mammographie [96].

Ziel einer jeden Vorsorge sollte die Diagnose von Karzinomen oder Neoplasien mit Potential zu invasivem Wachstum in therapeutisch günstigem Stadium sein [49, 67, 135, 199].

Etwa 20% aller im Screening aufgefallener Brustkrebsfälle sind duktale In-situ-Karzinome (DCIS). Ein Löwenanteil von 30-50% dieser DCIS werden mammographisch diagnostiziert [101]. Die Chance, ein DCIS auch mittels

Magnetresonanzmammographie (siehe unten) zu diagnostizieren, wurde lange Zeit als gering eingeschätzt, sie gilt als sensitive Technik zur Diagnose invasiver Tumore [68]. Diese Haltung ist im Wandel [71, 84, 142].

Dennoch zählt die Fähigkeit, Mikrokalk als Korrelat zu Nekrosen oder Sekretion eines DCIS zu detektieren zu Vorteilen, die die Mammographie gegenüber der MRM rechtfertigen [89, 121, 131, 176, 177], auch bei familiär belasteten Patientinnen.

1.5.3.5 Magnet-Resonanz-Mammographie (MRM)

Die MR-Mammographie bedarf eines gewissen Zeitaufwandes und ist nicht bei allen Frauen möglich. Kontraindikationen sind u. a. Herzschrittmacher-Systeme, Platzangst etc. [56]. Das Risiko für Komplikationen und Unverträglichkeiten ausgehend von der Applikation der Gadolinium-basierten Kontrastmittel ist eher gering [168].

Der Untersuchungszeitpunkt bei prämenopausalen Patientinnen sollte abhängig vom Menstruationszyklus gewählt werden [6, 108, 143, 144]. Die hormonelle Stimulation des Brustdrüsengewebes kann dazu beitragen, dass Anreicherungen schwerer interpretierbar werden und zu falsch negativen Befunden führen [108, 115].

Auch kleine Karzinome bei mammographisch dichtem Drüsenkörper ist die MRM anhand der Kontrastmittelanreicherung und –kinetik in der Lage zu detektieren [83, 132]. Die räumliche Ausdehnung des Tumors kann durch die MRM besser eingeschätzt werden, wodurch das Staging und die präoperative Planung vereinfacht werden [58].

Die Sensitivität des Verfahrens zum Nachweis invasiver Karzinome ist mit Werten um im Schnitt mehr als 98% anerkannt sehr hoch [65, 68, 91].

Die Spezifität dieser strahlungsfreien Methode ist reduziert [109, 113]. Alle bislang an Risikopatientinnen durchgeführten Vorsorge-Studien zeigten die höchsten Sensitivitäten in der MRM zur Diagnose des familiären Brustkrebses [106, 109, 111, 113, 125, 126, 154, 174, 181, 182, 191, 192]. Eine höhere Rate von falsch positiven Diagnosen (das heißt geringere Spezifität und PPV) der

MRM verglichen mit Mammographie wurde allerdings von den verschiedenen Studien bestätigt [106, 109, 125, 154, 191, 192].

Unter Punkt 1.5.3.4 „Röntgen-Mammographie“ wurde bereits Bezug genommen auf die Diagnose von DCIS mittels MRM und Mammographie. Der Nachweis von DCIS durch MRM ist möglich, besonders die schlecht differenzierten Grad III-Tumoren können in der MRM gut erfasst werden [71, 112, 142]. Dass die Methode sensitiver sei als die Mammographie bei der Diagnose von DCIS [142], wird diskutiert, spricht aber gegen die Ergebnisse zahlreicher Studien [29, 45, 84, 110, 128] und gegen die „Practice Guideline of MRI of the Breast“ des American College of Radiology vom 1. Oktober 2004 [1].

Zusammenfassend kann die MRM zur Brustkrebsvorsorge bei Risikopatientinnen genutzt werden. Sie verbessert die Detektion von malignen Tumoren, die der Mammographie verborgen bleiben und klinisch nicht manifest sind. Außer Frage steht, dass die Methode angebracht ist zur weiteren follow-up-Betreuung von Patientinnen, deren Mammakarzinom in der MRM entdeckt wurde. Ob die MRM irgendwann in der Lage sein kann, die Mammographie bei Risikopatientinnen zu ersetzen oder die Art ihrer Anwendung (derzeit jährliche Zwei-Ebenen-Mammographie) zu modifizieren, bleibt abzuwarten [182].

Gegenwärtig gilt sie u. a. als indiziert zum Staging infiltrierender lobulärer und duktaler Mammakarzinome, zur Nachsorge bei unklarem Befund und zur Tumorsuche bei axillären Lymphknotenmetastasen. Zur Vorsorge wird sie derzeit nur für Risikopatientinnen empfohlen [1, 6].

1.5.3.6 Nationale und internationale Früherkennung bei Risikopatientinnen

Die Deutsche Krebshilfe förderte in den Jahren 1996 bis 2003 das multizentrische Schwerpunktprogramm „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ an zwölf Zentren in Deutschland. Deren Aufgabe war die Identifikation, Beratung, Genanalyse und klinische Betreuung von familiär Risiko-belasteten Frauen. Die beteiligten Einrichtungen etablierten eine fast flächendeckende Betreuung von Frauen aus Risiko-Familien [166].

Aus der Arbeitsgruppe in Bonn wurden im Jahr 2000 die ersten Ergebnisse zur intensivierten Früherkennung von Frauen mit vermutetem oder durch humangenetische Analyse bestätigtes erhöhtes Risiko für das familiäre Mammakarzinom veröffentlicht [111].

Im Anschluss daran wurden in den USA und den Niederlanden, in Kanada, Italien, Norwegen und Großbritannien prospektive Studien ähnlicher Konzeption gestartet. Zwischenzeitlich wurden teils retrospektiv, teils prospektiv erhobene Daten zu dem Thema international publiziert (siehe 10.1.1 Tabelle 1a).

Die Ergebnisse der erhobenen Daten sind trotz teilweise erheblicher Variation der Untersuchungstechniken und –protokolle überraschend konkordant [106, 125, 126, 154, 174, 181, 182, 191, 192].

Seit dem Frühjahr 2002 fördert die Deutsche Krebshilfe die erste deutsche, prospektive Multizenterstudie an vier Universitäten (Ulm, München, Bonn und Münster), die die weitere wissenschaftliche Evaluierung der Brustkrebsfrüherkennung bei Frauen in Risikosituationen zum Ziel hat, das sog. „EVA-Projekt“ [114].

In der vorliegenden Arbeit werden Daten dargestellt und ausgewertet, die in eben diesem Rahmen im Zentrum Münster erhoben wurden. Bisher kann noch keine Aussage zur Effektivität der intensivierten Früherkennung bei Risikopatientinnen hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität bzw. Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens getroffen werden [33, 56]. Hier wird erst der längerfristige Verlauf zeigen können, ob mit der intensivierten Früherkennung nicht nur eine frühe Diagnose, sondern auch ein faktischer Überlebensvorteil ermöglicht wird [107].

Der zwingende Bedarf nach weiteren Studien zur Beantwortung der Frage, welches bildgebende Verfahren wie angewendet zur besten positiven Beeinflussung der Situation von Risikopatientinnen führt, ist also lange nicht gedeckt.

Trotzdem sind in Deutschland die vom Konsortium „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe empfohlenen Richtlinien zur sekundären Prävention des familiären Brustkrebses (siehe 10.2.1 Tabelle 6)

seit 2005 in die Regelversorgung der Krankenkassen aufgenommen worden [165].

2 Zielsetzung

Grundlage der Arbeit sind die Ergebnisse von Untersuchungen einer von der Deutschen Krebshilfe unterstützten prospektiven Multicenter-Kohortenstudie am Zentrum Münster zwischen Dezember 2002 und September 2006.

Ziel ist die Einschätzung der Leistungsfähigkeit der radiologischen diagnostischen Verfahren Mammographie, hochauflösendem Ultraschall und dynamische MR-Mammographie im Rahmen der sekundären und tertiären Prävention von Brustkrebs. Die diagnostische Effektivität soll durch den prospektiven Einsatz der Untersuchungsverfahren an humangenetisch definierten, familiär belasteten, aber asymptomatischen Risikopatientinnen ermittelt werden.

Die diagnostischen Kennzahlen Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert (PPV) sowohl der einzelnen Verfahren als auch der Modalitäten in unterschiedlichen Kombinationen miteinander sollen ermittelt werden.

Die Erkenntnisse sollen anzeigen, welche bildgebenden Verfahren (bzw. welche Kombination derer) für eine frühe Erkennung des familiären Mammakarzinoms in prognostisch günstigem Stadium geeignet sind und damit zur Festlegung eines adäquaten Betreuungsmodus für Risikofamilien beitragen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie ist inhaltlich eng angebunden an das Interdisziplinäre Schwerpunktprogramm zum „Familiären Mamma- und Ovarialkarzinom“ der Deutschen Krebshilfe. In den am Schwerpunktprogramm teilnehmenden Einrichtungen wurden spezielle Sprechstunden aufgebaut („Risikoambulanzen“), die als primäre Anlaufstelle für ratsuchende Frauen dienten. Die Einschlusskriterien sind in der Tabelle: „Indikationen für eine Vorstellung zur eingehenden humangenetischen Diagnostik“ auf der nächsten Seite zusammengefasst.

Nach der Rekrutierung wurde die radiologische Früherkennung („sekundäre und tertiäre Prävention“) der im Schwerpunktprogramm betreuten Frauen im Rahmen einer prospektiven nicht-randomisierten kontrollierten intra-individuell vergleichenden klinischen Studie wissenschaftlich evaluiert. Zu diesem Zeitpunkt war in Deutschland keine finanziell unterstützte Früherkennung existent. Die Deutsche Krebshilfe finanzierte ein als Multizenterstudie geplantes Projekt an vier Standorten (Bonn, München, Ulm und Münster). Daten aus diesem Projekt am Standort Münster liegen dieser Arbeit zugrunde.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in einem Schreiben vom 14.04.2002 angezeigt und im Folgenden genehmigt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Aufgrund der engen thematischen Anbindung an das Schwerpunktprogramm „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ wurden die Einschlusskriterien daraus übernommen [164].

Zielgruppe für die Teilnahme waren Frauen mit einer nachgewiesenen pathologischen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2. Ferner wurden Frauen mit erhöhtem Lebenszeitrisiko für Brust- und Eierstockkrebs (20% und höher bei Ausschluss einer pathologischen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 oder Ablehnung der molekulargenetischen Diagnostik) eingeschlossen.

Bereits vor Studienbeginn erkrankte Frauen wurden nicht von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen in Münster erfolgte direkt oder mittelbar über zur Verfügung gestellte Adressenlisten und humangenetische Untersuchungsergebnisse des Schwerpunktprogramms. Diese Verfahrensweise stellte sicher, dass nur Frauen mit hinreichend dokumentiertem Risiko ins Kollektiv eingeschlossen wurden.

Die von der Humangenetik registrierten Risikofamilien wurden brieflich kontaktiert und zur Teilnahme aufgefordert. Über den Studienzeitraum wurden sie mittels halbjährlicher Telefoninterviews unter anderem auch zur Untersuchungsterminabsprache persönlich betreut.

Neben der nicht obligaten Mutationsanalyse der Gene BRCA1 und BRCA2 orientierten sich die Einschlusskriterien an anamnestischen Daten und Stammbaumanalysen, anhand derer mittels des Abschätzungsverfahrens nach Chang-Claude [19, 36, 39, 59] ein Risiko berechnet wurde.

Indikationen für eine Vorstellung zur eingehenden humangenetischen Diagnostik:

- Frauen aus Familien mit mindestens zwei Erkrankten an Mamma- und/oder Ovarialkarzinom, davon eine unter 50 Jahren. Die Altersgrenze entfällt bei Familien mit drei oder mehr Erkrankten.
- Frauen aus Familien mit einer Erkrankten an einseitigem Mammakarzinom im Alter von unter 35 Jahren oder früher.
- Frauen aus Familien mit einer Erkrankten an beidseitigem Mammakarzinom im Alter von 40 Jahren oder früher.
- Frauen aus Familien mit einer Erkrankten an Ovarialkarzinom im Alter von 40 Jahren oder früher.
- Frauen aus Familien mit einer an Mamma- und Ovarialkarzinom Erkrankten.
- Frauen aus Familien mit einem männlichen Erkrankten an Mammakarzinom.

3.3 Patienten

109 Frauen im Alter von 30 bis 71 Jahren (mittleres Alter: 45,22 Jahre; Altersmedian: 44 Jahre), die den Bedingungen der Zielgruppe entsprachen wurden im Zeitraum zwischen Dezember 2002 und Juni 2005 in zwei vollen jährlichen Untersuchungszyklen beobachtet.

Bis zum September 2006 war die letzte Patientin zum insgesamt dritten Untersuchungsdurchgang vorstellig, der zur Validierung der im zweiten Zyklus erhobenen Daten durchgeführt wurde (siehe unten).

14 der Patientinnen tragen eine Mutation im BRCA1-Gen, drei eine BRCA2-Mutationen und bei 15 Frauen wurden bislang nicht klassifizierte Variationen im BRCA-Gen (sog. BRCA-UV) entdeckt (n=6 BRCA1-UV; n=8 BRCA2-UV; n=1 fragliche BRCA2-UV). Das Erbgut von 38 der 109 Frauen wurde nicht auf die genannten Mutationen analysiert. Aus den Daten von 106 Probandinnen konnte ein medianes Risiko im Abschätzungsverfahren nach Chang-Claude [19, 36, 39, 59] von 35% ermittelt werden.

Das Lebenszeitrisiko der Teilnehmerinnen, die die Kriterien der Zielgruppe erfüllten und eine positive Brustkrebsanamnese aufwiesen, wurde durch die Humangenetik auf 100% festgesetzt.

Übersicht über die eingeschlossenen Frauen:	
Mittleres Alter (in Jahren)	45,22
Altersmedian (in Jahren)	44
Teilnehmer am 1. Untersuchungsdurchgang	109
Teilnehmer am 2. Untersuchungsdurchgang	109
Teilnehmer an Validierungsrunde	109
Medianes Risiko nach Chang-Claude [19, 36, 39, 59] (in %)	35
Teilnehmer mit positiver Brustkrebseigenanamnese (Brustkrebs <u>vor</u> Studienbeginn)	25

Siehe zusätzlich 10.1.1 Tabelle 1, letzte Zeile

3.4 Untersuchungsprotokoll

Das Untersuchungsprotokoll dieser Studie entsprach im Allgemeinen dem in das Konsensuspapier zum familiären Brust- und Eierstockkrebs aufgenommenen Protokoll [166]:

Zeitraum:	Untersuchungen:	
	Alle 6 Monate	Alle 12 Monate
Ab dem 30. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Tastuntersuchung der Brust • Ultraschalluntersuchung der Brust (mind. 7,5 MHz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kernspintomographie der Brust (MRM) • Röntgen-Mammographie

Die jährlichen Untersuchungen wurden nach Möglichkeit an einem Tag durchgeführt oder in einem maximalen zeitlichen Abstand von vier Wochen zueinander.

Sobald sich klinisch im Intervall zwischen den Früherkennungsuntersuchungen oder in einem der halbjährlichen Untersuchungen ein suspekter Befund ergab, wurde umgehend die komplette bildgebende Diagnostik (MRM, Röntgen-Mammographie und Ultraschall der Brust) durchgeführt, auch wenn dies außerhalb der regulären Intervalle lag.

Die Ultraschalluntersuchungen und MR-Mammographien wurden ausnahmslos im Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster durchgeführt. Röntgen-Mammographien wurden vereinzelt in auswärtigen Einrichtungen angefertigt. In diesen Fällen wurden die Filme zur Überprüfung der Abbildungs- und Einstellungsqualität sowie zur Befundung komplett einschließlich der Voraufnahmen im jeweiligen Zeitraum vorgelegt.

3.5 Untersuchungs- und Messtechniken

3.5.1 Ultraschalluntersuchung der Brust

Zur sonographischen Untersuchung kamen hochauflösende Schallköpfe mit $\geq 7,5$ MHz entsprechend den Leitlinien der DRG bzw. der DEGUM zum Einsatz [90, 133]. Die abschließende Beurteilung erfolgte für jeden einzelnen detektierbaren Befund in Anlehnung an die Dignitätskategorien nach BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) (siehe 3.6 „Dokumentation und Auswertung der Untersuchungen“) [2].

Alle Befunde wurden in einem standardisierten Fragebogen erfasst. Sämtliche Eigenschaften wie Echogenität, Schallverhalten, Form, Berandung, Größe und Lokalisation jeder dieser Befunde wurden separat erfasst.

3.5.2 Röntgen-Mammographie

Die Mammographie erfolgte in zwei standardisierten Ebenen (medio-lateral oblique und cranio-caudaler Strahlengang); Zusatz- und Spezialaufnahmen

bzw. Vergrößerungen / Kompressionen wurden nach Maßgabe des verantwortlichen Radiologen angefertigt.

Mammographische Befunde mussten nach dem BI-RADS-System (siehe 3.6 „Dokumentation und Auswertung der Untersuchungen“) [2] kategorisiert werden, wobei jedem detektierbaren Befund bzw. jeder Befundklasse (= Gruppe gleichartiger Befunde) seitengetrent eine eigene Dignitätseinschätzung nach den BI-RADS Kategorien zugeordnet wurde. Für jeden Befund bzw. jede Befundklasse wurden bei allen Mammographien Eigenschaften hinsichtlich Morphologie und Lokalisation wie beim Ultraschall standardisiert erfasst.

3.5.3 Magnetresonanzmammographie (MRM)

Die MR-tomographischen Untersuchungen wurden gemäß der Vorgaben der DRG zur MR-tomographischen Mammadiagnostik durchgeführt. Die Untersuchungen wurden bei prämenopausalen Frauen an ihren Zyklus angepasst (7. – 17. Tag des Zyklus) terminiert [1, 90].

Zunächst wurden nicht-fettunterdrückte koronare / axiale T2-gewichtete Sequenzen (T2 TSE) angefertigt. Es folgte eine dynamische kontrastmittelverstärkte Untersuchungstechnik in T1-Wichtung (T1 FFE). Zur Befundung wurden Aufnahmen vor (nativ) und nach Kontrastmittelapplikation (Subtraktionsaufnahmen) in koronarer Schnittrichtung erstellt. In der Spätphase wurde eine T1 Fettsättigungssequenz (T1 FS) in axialer Schnittrichtung durchgeführt.

Der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelaufnahme („Zeit/SI-Kurven“) wurde bei Nachweis anreichernder Läsionen ROI-basiert („region(s) of interest“) angefertigt, indem selektiv in die am stärksten anreichernden Läsionsanteile kleine (wenige Pixel große) ROIs positioniert wurden. Zeit/SI-Kurven mussten zusammen mit den übrigen Aufnahmen dokumentiert und archiviert werden.

Die MR-tomographischen Eigenschaften anreichernder Läsionen wurden mittels eines standardisierten Befundungsbogens beurteilt und dokumentiert.

Geräte in der Übersicht:	
Ultraschall	
Gerätetyp und Hersteller	SONOLINE Elegra, Siemens
Mammographie	
Gerätetyp und Hersteller	GE Performa
MRM	
Gerätetyp und Hersteller, Feldstärke	Intera, Philips, 1,5T

3.6 Dokumentation und Auswertung der Untersuchungen

Die Befundung der bildgebenden Untersuchungen erfolgte primär getrennt und in Unkenntnis der entsprechenden Ergebnisse der jeweils anderen Untersuchungsverfahren. Bekannt waren jedoch anamnestische Daten (Risikosituation) sowie der klinische Inspektions- und Palpationsbefund.

Grundsätzlich wurde allen detektierten mammographischen, sonographischen und MR-tomographischen Befunden bzw. Befundklassen (= Gruppen gleichartiger Befunde) einzelne Befund-Nummern zugewiesen, die eine eindeutige Identifizierung einzelner Läsionen ermöglichten („lesion tracking“, s.u.). Alle Läsionen wurden einzeln unter Anwendung der BI-RADS-Kategorien [2] hinsichtlich ihrer Dignität beurteilt (läsionsbezogene Beurteilung). Alle Befunde wurden mit Angabe ihrer Lokalisation (Quadrantenzuordnung gemäß Skizze) und mit einem BI-RADS-Code zur Dignitätseinschätzung versehen. Folgende Kategorien kamen zur Anwendung:

Breast imaging reporting and data system des American College of Radiology (ACR BI-RADS) [2]:	
• BI-RADS 0:	Weitere Bildgebung zur abschließenden Beurteilung sind erforderlich
• BI-RADS 1:	Ohne Befund
• BI-RADS 2:	Sicher benigner Befund, keine weiteren Maßnahmen erforderlich
• BI-RADS 3:	Wahrscheinlich benigne; kurzfristige Verlaufskontrolle zur Absicherung erforderlich
• BI-RADS 4:	Möglicherweise maligne, weitere Abklärung erforderlich
• BI-RADS 5:	Höchstwahrscheinlich maligne, entsprechende Maßnahmen sind einzuleiten

Die getrennte BI-RADS Kodierung einzelner Befunde war für das „Lesion Tracking“ wichtig, d. h. für die Zuordnung einzelner Läsionen bei Verlaufskontrollen im gleichen Untersuchungsverfahren („lonitudinal tracking“), bzw. für die Zuordnung einzelner Läsionen in verschiedenen bildgebenden Verfahren („across modality tracking“).

Die notwendige Validierung der Diagnosen konnte durch dieses Vorgehen beim Vergleich der Diagnosen aus unterschiedlichen Untersuchungsverfahren (Klinik, Mammographie, Ultraschall, MRM, Pathologie) erfolgen und war deshalb von größter Wichtigkeit.

Nach der initialen Befundung (die anhand eines Fragebogens schriftlich fixiert wurde) wurden mammographische und sonographische Befunde zusammengeführt und ein „konventioneller Abschlussbericht“ erstellt. Dieser enthielt eine Zusammenfassung der erhobenen Befunde sowie eine detaillierte Dignitätseinschätzung sämtlicher Befunde bzw. Befundklassen gemäß BI-RADS Kategorien [2].

Erst danach wurden in einer zweiten Sitzung die MR-Mammographien zusammen mit den Mammographien und Sonographien begutachtet und ein

abschließender Befundbericht erstellt sowie das weitere Management der Patientin festgelegt („Synopsis“).

Sollte der konventionelle Abschlussbericht eine Läsion der Kategorien BI-RADS 4 oder BI-RADS 5 enthalten haben, so war (auch bei negativem MR-mammographischen Befund) die histologische Abklärung zwingend erforderlich; diese sollte grundsätzlich primär stanzbioptisch erfolgen.

War eine Läsion ausschließlich MR-tomographisch sichtbar und als BI-RADS 4 oder BI-RADS 5 klassifiziert worden, so musste (auch bei negativem konventionellen Abschlussbefund) eine weitere histologische Abklärung erfolgen. Diese wurde lokal nach MR-gesteuerter Drahtmarkierung durchgeführt.

Folgende Befunde wurden laufend im Studienzeitraum EDV-technisch erfasst und in eine Datenbank eingegeben:

- klinische Befunde
- bildgebende Befunde, getrennt für einzelne Befunde und Befundklassen
 - Mammographie (MX) separat
 - Sonographie (US) separat
 - Kombiniert MX / US („abschließende konventionelle Beurteilung“)
 - MR-Mammographie (MRM) separat
 - Beurteilung aller Untersuchungsverfahren in Synopsis mit Management-Empfehlung (Synopsis aus MX und US, aus MX und MRM und aus MRM, MX und US)
- Biopsien mit
 - Ort der Biopsieentnahme (Name der Einrichtung)
 - Art der Biopsieentnahme (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, Exzision, ggf. unter Führung welchen Verfahrens)
 - Seite, Quadrantenlokalisation in der Brust
 - Histologischem Befund (klassifiziert)
 - TNM-Stadium [172, 196, 197]

- Validierung der laufenden Diagnosen und Zuordnung nach folgenden Kategorien: richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv, falsch negativ

Als „richtig positiv“ („RP“) galt ein Bildgebungsbefund der Kategorien BI-RADS 4 und 5, bei dem histologisch ein maligner Befund gefunden wurde. Als „richtig negativ“ („RN“) galt ein Bildgebungsbefund der Kategorien BI-RADS 1 – 3, bei dem ein benigner Befund per mindestens ein-jähriger Verlaufskontrolle oder histologisch als benigne validiert wurde. Als „falsch negativ“ („FN“) galt ein Bildgebungsbefund der Kategorien BI-RADS 1 – 3, bei dem histologisch ein maligner Befund erhoben wurde. Als „falsch positiv“ („FP“) galt ein Bildgebungsbefund der Kategorien 4 und 5, bei dem histologisch ein benigner Befund erhoben wurde.

3.7 Analyse der Daten und Statistik

Die erhobenen Daten wurden nach folgenden Kriterien analysiert:

- Detektionsraten der einzelnen bildgebenden Verfahren (US, MX, MRM) und ihrer Kombinationen (MX und US; MX und MRM; MX, US und MRM) sowie die daraus abzuleitenden Werte für Prävalenz und Inzidenz
- Diagnostische Kennzahlen (Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert) der einzelnen Untersuchungsverfahren jeweils für sich bzw. in den oben genannten Kombinationen
- Mammographische, sonographische und MR-mammographische Eigenschaften histologisch verifizierter Läsionen (benigne und maligne)

Folgende Verfahren wurden zur statistischen Analyse der erhobenen Daten verwendet: Deskriptive Statistik mittels Mittelwert und Median. Die diagnostischen Kennzahlen wurden nach den üblichen Bayes'schen Werten berechnet [34]:

<i>Diagnostische Kennzahlen nach Bayes'schen Werten [34]</i>	
<i>Sensitivität:</i>	$RP / (RP+FN)$
<i>Spezifität:</i>	$RN / (RN+FP)$
<i>Positiver prädiktiver Wert (PPV):</i>	$RP / (RP+FP)$

4 Ergebnisse

4.1 Richtig positive Diagnosen von Mammakarzinomen

4.1.1 Detektionsraten der bildgebenden Verfahren; Prävalenz und Inzidenz

Im ersten Untersuchungszyklus wurden fünf Läsionen bei drei Frauen (ein multizentrisches Karzinom mit drei Tumoranteilen) richtig positiv als Karzinom diagnostiziert.

Der Ultraschall wies in diesem ersten Durchgang drei der fünf Läsionen richtig positiv nach (siehe 10.3.1 Tabelle 6, Nr. 1 – 3 und Abbildung 4.1 a und b). Hier handelte es sich um die drei Anteile des oben genannten multizentrischen Karzinoms.

Mittels Mammographie konnte eine der fünf Läsionen richtig als Karzinom erkannt werden (siehe Tabelle 10.3.1 Tabelle 6, Nr. 2 und Abbildung 4.1 c und d). Auch diese entsprach einem Anteil des multizentrischen Karzinoms.

Die Kombination aus beiden Modalitäten (Ultraschall und Mammographie) konnte die Anzahl nachgewiesener Karzinome nicht steigern, da die mammographisch erfasste Läsion bereits im Ultraschall als höchstwahrscheinlich maligne zur Abbildung kam.

Fünf von fünf Karzinomen konnten mittels MRM detektiert werden (siehe 10.3.1 Tabelle 6, Nr. 1 – 5). Drei Läsionen waren die Anteile des multizentrischen Karzinoms (Abbildung 4.1 e und f), die übrigen beiden Läsionen, die einem invasiv duktalem (10.3.1 Tabelle 6, Nr. 4) bzw. duktulo-lobulären invasiven Karzinom (10.3.1 Tabelle 6, Nr. 5) entsprachen, fielen als malignomsuspekte Herdbefunde (BI-RADS 4) mit pathologischem Kontrastmittel-Enhancement mit schnellem Anstieg und Wash-out-Phänomen (Typ-3-Kurve) [110] auf. Beide kamen als inhomogene, rundliche und unscharf begrenzte Läsion von 8 x 9 mm (siehe 10.3.1 Tabelle 6, Nr. 4) bzw. 5-6 mm (siehe 10.3.1 Tabelle 6, Nr. 5) Größe zur Abbildung. Die größere zeigte über dies periläsional einzelne spikulöse Ausläufer ins umliegende Gewebe.

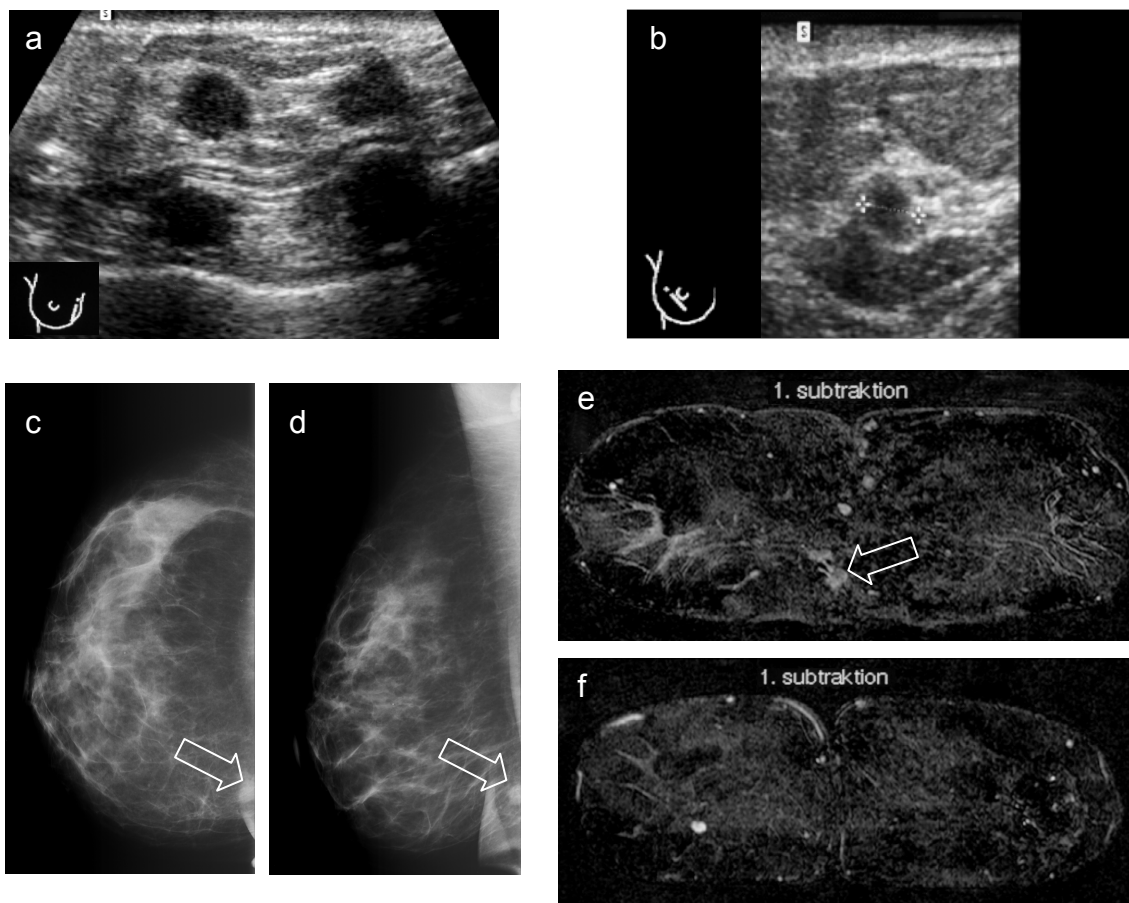


Abbildung 4.1

Läsionen einer 39-jährigen Frau mit nicht klassifizierter BRCA2-Mutation

- a Ultraschallbefund zweier thoraxwandnah gelegener, echoarmer, nodulärer Herdbefunde mit diskreter dorsaler Schallverstärkung im unteren inneren Quadranten in sagittaler Schnittebene der rechten Mamma. Insbesondere der medial gelegene mit einer Größe von 9 x 8 x 7 mm zeigt eine unscharfe Berandung, der lateral benachbarte in einem Abstand von ca. 10 mm kommt mit einer Größe von 8 x 7 x 10 mm zur Abbildung. Beide Läsionen wurden als höchstwahrscheinlich maligne (BI-RADS 5) beurteilt.
- b Ultraschallbefund eines sonomorphologisch gleichartigen Herdbefundes im zentralen Anteil des unteren äußeren Quadranten derselben Brust (rechts) mit vergleichsweise unschärferer Berandung von 6 x 6 x 7 mm Größe in antiradiärer Schnittebene. Die Läsion wurde der BI-RADS-Kategorie 4 zugeordnet
- c, d Mammographisch in beiden Ebenen ((c) cranio-candale (CC) und (d) medio-lateral oblique (MLO)) im unteren inneren Quadranten der rechten Brust unvollständig erfasste, thoraxwandnah gelegene umschriebene Verdichtung von 12 mm Größe mit teilweise gegenüber dem umgebenden Gewebe unscharfer Abgrenzbarkeit. Die Läsion wurde als BI-RADS 5 kategorisiert
- e, f Erste Subtraktionsaufnahme einer koronaren Kontrastmittel-gestützten T1-FFE-Sequenz mit Subtraktionsaufnahmen.
 (e) Zwei rundliche, irregulär begrenzte, zum Teil spikuliert begrenzte Läsionen im unteren inneren Quadranten der rechten Brust in unmittelbarer Nähe zur Thoraxwand von je etwa 10 x 10 mm Größe. Sie zeigten ein mittelschnelles Kontrastmittel-

Enhancement mit anschließendem Auswascheffekt (Wash-out). Das Kontrastmittel reicherte sich ringförmig in den Läsionen an. In der T2-Wichtung hatten sie ein hypointenses Korrelat. Beide Läsionen wurden als BI-RADS 5 eingestuft (Signalintensitäts-Zeit-Kurve und T2-Wichtung nicht abgebildet).

(f) Ovaläre, unscharf begrenzte, homogene Läsion von etwa 6 x 8 mm Größe im unteren äußeren Quadranten derselben Seite im mittleren Drittel der Brust. Sie zeigte ein schnelles Kontrastmittel-Anreicherungsverhalten mit Plateau und wurde der BI-RADS-Kategorie 4 zugeordnet.

Die Befunde wurden histologisch als multizentrisch invasiv duktales Karzinom mit drei Anteilen gesichert.

Alle drei im Ultraschall beschriebenen Herdbefunde korrelieren streng mit den mittels MRM detektierten malignomsuspekten Läsionen.

Die durch Mammographie nachgewiesene Verdichtung korreliert mit dem medialer gelegenen BI-RADS 5-Befund aus der Ultraschall- und MRM-Untersuchung. Die BI-RADS 4-Läsion im unteren äußeren Quadranten derselben Brust hat kein mammographisches Korrelat; sie ist hier wahrscheinlich überlagert.

In der halbjährlichen Tast- und Ultraschall-Untersuchung wurde kein Karzinom diagnostiziert.

In der zweiten Untersuchungsrunde wurden drei Karzinome detektiert.

Die Diagnose konnte hier nur durch MRM gestellt werden (siehe 10.3.1 Tabelle 6, Nr. 6 – 8 und Abbildungen 4.2 – 4.4).

Zwei der MR-mammographisch detektierten Läsionen, die je einem duktalem In-situ-Karzinom entsprachen (10.3.1 Tabelle 6, Nr. 6 und 8; Abbildungen 4.2 und 4.3) waren zum Teil bereits ein Jahr zuvor bildgebend erfasst worden, erschienen aber nicht malignomsuspekt.

Wegen der jedoch deutlichen Größenprogredienz im Vergleich zur Voruntersuchung und einer aktuell veränderten nicht sicher benignen Kontrastmitteldynamik, waren diese Läsionen suspekt und wurden histologisch abgeklärt.

Das Vorliegen dieser sog. „minimal signs“ in den Voruntersuchungen wird retrospektiv nicht als falsch-negativer Befund im ersten Untersuchungsdurchgang gewertet.

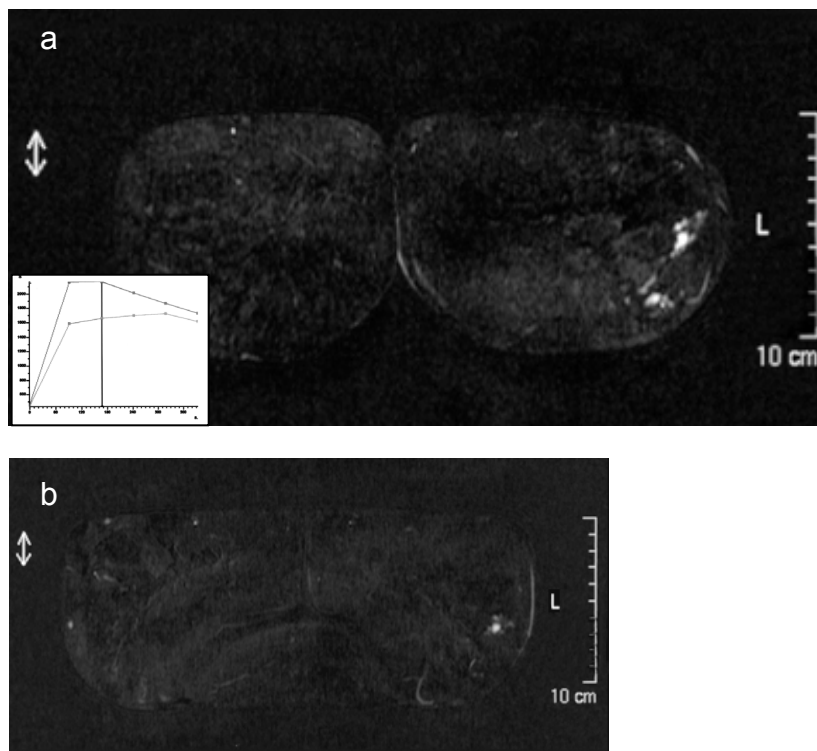


Abbildung 4.2

Läsion einer 49-jährigen Frau mit 37%igem Lebenszeitrisiko ohne Nachweis einer BRGA-Gen-Mutation.

Koronare Kontrastmittel-gestützte T1-FFE-Sequenz mit Kontrastmitteldynamik in Signalintensitäts-Zeit-Kurve [110, 186, 194].

- a Mehrere unscharf begrenzte, fokale Kontrastmittelanreicherungen besonders am peripheren Übergang der beiden äußeren Quadranten der linken Brust sowie im unteren äußeren Quadranten derselben Mamma in insgesamt mastopathischem Brustdrüsenparenchym. Zwei Signalintensitäts-Zeit-Darstellungen zeigen einen raschen Anstieg der Signalintensität mit Wash-out-Phänomen (Typ-3-Kurve) bzw. (beinah) Plateau-artiger Kinetik (Typ-2-Kurve). Die Läsionen erhielten die BI-RADS-Kategorie 4 zugewiesen.
- b MRM des Vorjahres in etwa gleicher Schnittebene wie in (a) mit sog. „minimal sign“ im Bereich des späteren BI-RADS 4-Befundes. Zu dem Zeitpunkt bei bekannter, ausgeprägter zystischer Mastopathie als sicher benigne (BI-RADS 2) beurteilt.

Histologisch wurde ein duktales In-situ Karzinom gesichert.

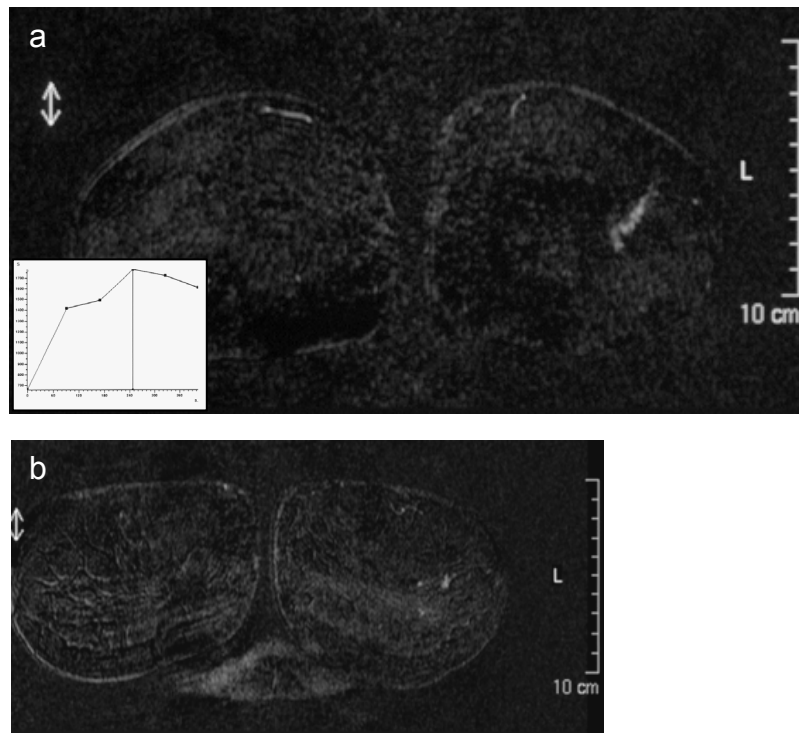


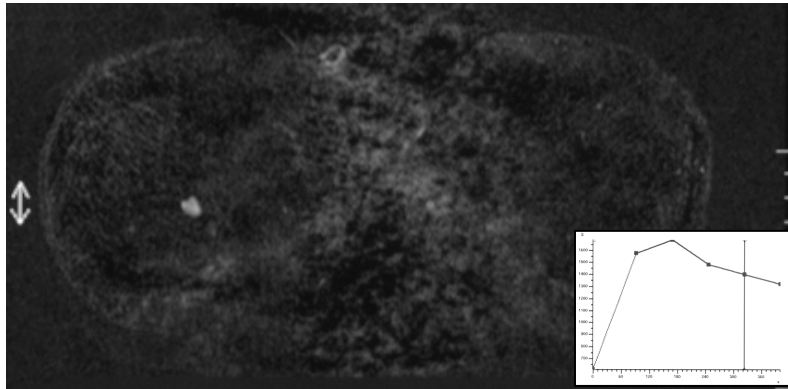
Abbildung 4.3

Läsion einer 58-jährigen Frau mit einem berechneten Lebenszeitrisiko von 38 %. Koronare Kontrastmittel-gestützte T1-FFE-Sequenz mit Kontrastmittelsynamik in Signalintensitäts-Zeit-Kurve [110, 186, 194].

- a Tubulär verzweigte Läsion im oberen äußeren Quadranten der linken Brust mit protrahiertem Kontrastmittelaufnahmeverhalten in der Signalintensitäts-Zeit-Darstellung. Die Läsion wurde mit BI-RADS 4 befundet.
- b MRM des Vorjahres in etwa gleicher Schnittebene wie in (a) mit sog. „minimal-sign“ im Bereich des späteren BI-RADS 4-Befundes. Diese streifige Veränderung war initial bei nicht pathologischem Kontrastmittelenhancement zum Brustdrüsenparenchymgerüst zugehörig eingeordnet und als einzelne Läsion nicht dokumentiert worden.

Die Läsion entsprach einem duktalem In-situ-Karzinom.

Für das dritte MR-mammographisch detektierte Karzinom, ein invasiv duktales Karzinom (10.3.1 Tabelle 6, Nr. 7 und Abbildung 4.4), hatte es ein Jahr zuvor noch keinen Hinweis in der radiologischen Diagnostik gegeben.

**Abbildung 4.4**

Läsion einer 33-jährigen Risikopatientin (35%-iges Lebenszeitrisiko).

Koronare Kontrastmittel-gestützte T1-FFE-Sequenz mit Kontrastmitteldynamik in Signalintensitäts-Zeit-Kurve [110, 186, 194].

Thoraxwandnahe, zentral gelegene, rundlich geformte, glatt berandete Läsion mit einer Größe von 10 x 10 mm der rechten Mamma mit früharteriellen Kontrastmittelenhancement und Wash-out-Phänomen (Typ-3-Kurve).

Die histologische Abklärung bei dieser als BI-RADS 4 kategorisierten Läsion offenbarte ein invasiv duktales Karzinom.

Palpation, Ultraschall wie Mammographie versagten im Nachweis aller drei Läsionen, Ultraschall und Mammographie kamen auch retrospektiv unter Kenntnis des MRM-Befundes zu falsch negativen Ergebnissen (BI-RADS < 4).

Im darauffolgenden einjährigen Kontrollintervall (Follow-up) mit gleichem Untersuchungsregime zur Validierung der Ergebnisse der zweiten Untersuchungsrunde wurde weder ein Karzinom symptomatisch noch eine maligne, radiologisch erfassbare Veränderung einer zuvor beschriebenen und als benigne kategorisierten Läsion (BI-RADS 1 – 3) beschrieben.

Ein duktales In-situ-Karzinom wurde in der sog. Follow-up-Runde / Validierungsrunde durch Mammographie und MRM in einem zuvor zwar beschriebenen mastopathisch veränderten, aber bekannten, kontrollierten und über zwei Jahre völlig konstanten Areal neu detektiert. Das Auftreten von Mikrokalk in der Mammographie und eines suspekten MRM-Befundes mit veränderter Kontrastmitteldynamik im vorbeschriebenen Areal verwies auf das In-situ-Karzinom. Retrospektiv kann nach Analyse dieser Befunde nur von einem neu entstandenen Karzinom ausgegangen werden und weder

Detektionsrate noch Angaben zu falsch negativen Befunden (siehe auch unten) müssen korrigiert werden

Die Zusammenschau aller Untersuchungsrunden (218 jährliche Vorstellungen zur 3-fach-Diagnostik) ergibt Detektionsraten von 13,8/1.000 für die Ultraschalldiagnostik; von 4,6/1.000 für Mammographie und die Detektionsrate der MRM liegt bei 36,7/1.000.

Die Mammographie in Kombination mit dem Ultraschall erbringt keine bessere Detektionsrate (13,8/1.000) als der Ultraschall allein. Das Hinzuziehen des Ultraschalls und / oder Mammographie zur MRM verbessert das Ergebnis ebenfalls nicht (36,7/1.000).

Während der erste Untersuchungsdurchgang als Prävalenzuntersuchung verstanden werden muss, so kann die zweite als Inzidenzuntersuchung im eigentlichen Sinne aufgefasst werden: Bei insgesamt drei richtig positiv detektierten Karzinomen bei 109 Frauen berechnet sich eine jährliche Inzidenz von ca. 27,52 Neuerkrankungen pro 1.000 Frauen dieses untersuchten Kollektivs.

4.1.2 Charakteristik der Karzinome in der Histopathologie

Die fünf Läsionen der ersten Untersuchungsrunde, die einem Karzinom bzw. einem Karzinomanteil entsprachen, wurden als invasive Karzinome mit einer jeweiligen Größe zwischen 5 und 10 mm der Kategorie T1b der TNM-Klassifikation zugeordnet [172, 196, 197].

Die ersten drei detektierten Läsionen (siehe 10.3.2 Tabelle 7, Nr. 1 – 3) entsprachen histopathologisch einem multizentrischen, invasiv duktalem Mammakarzinom mit drei Herden und mäßiger bis schlechter histologischer Differenzierung (G II – III). Aufgrund der Fragmentierung des Primärpräparates und unterschiedlicher Flächendimensionen von erforderlichen Nachresektaten war eine genauere Größenbestimmung als die aus der Kategorie T1b

hervorgehende Größe nicht mehr möglich. Die untersuchten Lymphknoten waren nicht befallen (N0). Die Erkrankte war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 39 Jahre alt und ist Trägerin einer nicht klassifizierten Variation im BRCA2-Gen (BRCA2-UV). Familienanamnese und humangenetische Untersuchungen begründeten ihr Risiko von 20% (siehe oben: Abschätzungsverfahren nach Chang-Claude [19, 36, 39, 59]).

Bei der vierten Läsion (siehe 10.3.2 Tabelle 7, Nr. 4) handelte es sich um ein gut differenziertes (G I), invasiv duktales Mammakarzinom einer 63-jährigen Frau mit 16%-igem Lebenszeitrisiko ohne Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation. Auch hier war eine genauere histopathologische Größenbestimmung nicht möglich. Eingesandte Lymphknoten waren nicht befallen (N0); eine Untersuchung auf Östrogen- und Progesteronrezeptoren fiel positiv aus.

Die fünfte Läsion (siehe 10.3.2 Tabelle 7, Nr. 5) einer bei Diagnose 49-jährigen Frau mit BRCA2-Mutation (Risiko 70%) wurde histologisch als mäßig differenziertes duktilo-lobuläres invasives Mammakarzinom eingestuft. Der Herd maß in seinem größten Durchmesser 8 mm. Testungen auf Östrogen-, Progesteronrezeptoren wie HER-2/neu erwiesen sich als positiv. Die untersuchten beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten waren bereits mikrometastatisch befallen. Keine Metastase war jedoch größer als 2 mm (N1a).

Im darauf folgenden Untersuchungsdurchgang wurden zwei duktile In-situ-Karzinome und ein invasives Karzinom detektiert.

Ein schlecht differenziertes (G III) In-situ-Karzinom (siehe 10.3.2 Tabelle 7, Nr. 6), Östrogen-Rezeptor positiv wurde bei einer 49-jährigen Frau mit einem Lebenszeitrisiko von 37% ohne Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation diagnostiziert. Im Probeexzidat nach MRM-Markierung maß die Tumorausdehnung 7 mm. Die erforderliche Nachresektion entfernte einen Herd mit 3 mm Ausdehnung. In der schlussendlichen Ablation der betroffenen Brust wurde im Abladat noch ein 6 mm großer Anteil des Tumors gefunden.

Bei einer erst 33 Jahre alten Frau mit einem Lebenszeitrisiko von 35% wurde in der zweiten Runde ein gut differenziertes (G I), invasiv duktales

Mammakarzinom (siehe 10.3.2 Tabelle 7, Nr. 7) nachgewiesen. Der Tumor maß 7 mm im größten Durchmesser (T1b) im Präparat aus der Probeexzision nach MR-mammographischer Markierung. Im Nachresektionspräparat waren keine Tumoranteile mehr nachweisbar, so dass der Tumor bei der Probeexzision bereits vollständig entfernt worden sein muss. Untersuchungen auf Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie HER2/neu hatten ein positives Ergebnis. Eine nachfolgende Testung der Patientin auf BRCA1- oder BRCA2-Mutationen war negativ.

Die letzte Läsion der zweiten Untersuchungsrunde, die einem Karzinom entsprach wurde histopathologisch wieder als schlecht differenziertes (G III) duktales In-situ-Karzinom kategorisiert (siehe 10.3.2 Tabelle 7, Nr. 8). Der Tumor erstreckte sich über 45 mm, von weiteren molekularpathologischen Untersuchungen (wie etwa zum Rezeptorstatus) wurde abgesehen. Bei der Betroffenen handelte es sich um eine 58 Jahre alte Frau. Ihr Lebenszeitrisiko war vor Erkrankung auf 38% geschätzt worden. Eine Testung auf Mutationen in den BRCA-Genen wurde nicht durchgeführt.

4.2 Falsch positive Diagnosen und benigne Probenentnahmen

Im ersten wie im zweiten Untersuchungsdurchgang wurden jeweils dreimal eine falsch positive Diagnose (siehe 10.3.3 Tabelle 8) gestellt, die zu einer histologischen Abklärung führte (insgesamt sechs falsch positive Diagnosen im betrachteten Studienzeitraum):

Eine erste falsch positive Diagnose der ersten Untersuchungsrunde wurde durch einen suspekten Mammographiebefund (BI-RADS 4) gestellt und histologisch als multiple Adenosen, Skleradenosen und radiäre Narbe mit duktaler Hyperplasie gesichert (siehe 10.3.3 Tabelle 8, Nr. 1). In Ultraschall und MRM konnte kein Korrelat detektiert werden.

Der Befund kam als eine Gruppe von Mikrokalzifikationen zur Abbildung. Neben monomorph konfigurierten Mikrokalkanteilen wurden einzelne winzige polymorph konfigurierte erfasst. Im Vergleich zu einer Untersuchung des

Vorjahres zeigte der beschriebene Kalkherd eine diskrete Befundzunahme und wurde als suspekt eingestuft.

Eine weitere falsch positive Diagnose wurde durch einen suspekten Befund in der MRM (siehe Abbildung 4.5) mit biphasischer Kontrastmittelanreicherung (schneller Anstieg mit Plateau) im Sinne einer Typ-2-Kurve gestellt [110].

In Mammographie und Ultraschall wurden bei der Frau keine suspekten Befunde erhoben.

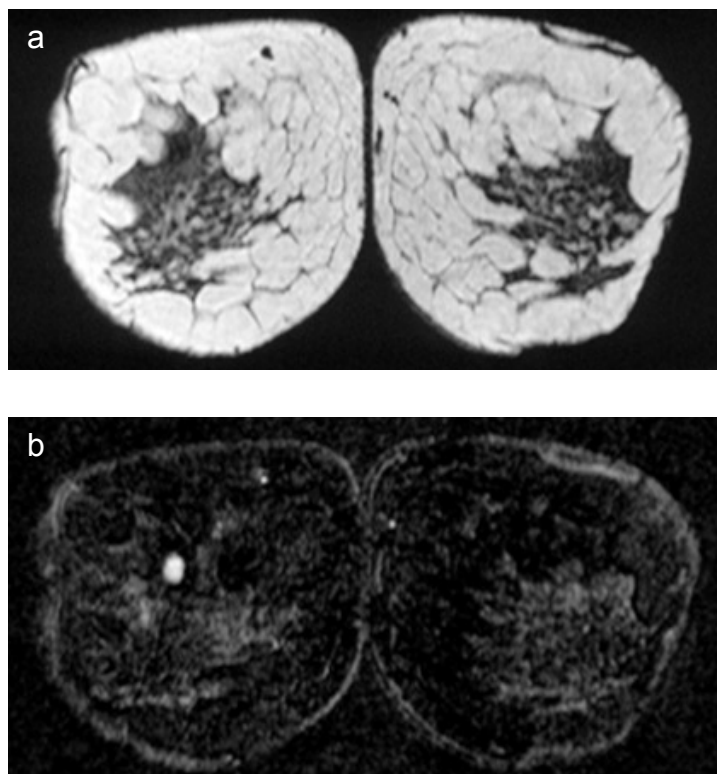


Abbildung 4.5

Läsion einer 43-jährigen Frau mit 17%-igem Lebenszeitrisiko.

Koronare T1-FFE-Sequenz vor Kontrastmittelgabe (a) und Kontrastmittel-gestützte T1-FFE-Sequenz mit Subtraktionsaufnahmen (b) [186, 194].

Runde, ca. 5 mm durchmessende, scharf berandete Läsion im mittleren Drittel des oberen inneren Quadranten der rechten Brust.

- a In der T-1-Wichtung vor Kontrastmittelapplikation kommt die Läsion hypointens zur Darstellung.
- b In der T2-Wichtung hyperintens, kräftige Kontrastmittelanreicherung in der ersten Subtraktionsaufnahme.

Die Läsion entsprach histologisch einem Fibroadenom (siehe 10.3.4, Tabelle 11, Nr. 2).

Ein Fibroadenom mit Stromahyalinose und Fibrose einer 52-jährigen Frau wurde von allen drei untersuchten bildgebenden Verfahren als letzter falsch positiver (BI-RADS 4) Befund des ersten Durchgangs detektiert (siehe 10.3.3 Tabelle 8, Nr. 3).

Im Ultraschall kam die subkutan gelegene Läsion als echoarmer, solider Befund von 8 x 7 x 7 mm Größe mit dorsaler Schallverstärkung zur Abbildung. Im Vergleich zu einer Voruntersuchung weniger als ein Jahr zuvor wurde eine leichte Größenprogredienz erkannt.

In der Mammographie zeigte sich dieser Befund als runder, etwa 10 x 10 mm großer Herdbefund mit glatter Berandung und höherer Transparenz als der umgebende Brustdrüsenkörper. In der Voruntersuchung war dieser ebenfalls glatt berandet, jedoch eher ovalär mit einem größten Durchmesser von um 5 mm und geringer Dichte als das umgebende Parenchym abgebildet worden. Damals war dieser Befund in erster Linie der Morphologie eines intramammären Lymphknotens entsprechend interpretiert worden.

In der MRM wurde dieser Befund als diskret septierter Herd mit einem Durchmesser von ca. 15 mm beschrieben, der im Vergleich zu einer Voruntersuchung (von vor zwei Jahren, vor Beginn der Studie) neu abgrenzbar war. Der Herd reicherte in der Frühphase schnell und in der Spätphase progredient Kontrastmittel an (kontinuierliche Aufnahme ohne Wash-out-Phänomen).

Im zweiten Untersuchungsdurchgang wurde in der MRM eine rundliche, 7-8 mm durchmessende, relativ glatt begrenzte und stark Kontrastmittel anreichernde Raumforderung in der Brust einer 48 Jahre alten Frau falsch als malignomsuspekt (BI-RADS 4) beurteilt. Während die Läsion in der Voruntersuchung ein inhomogenes Enhancement innerhalb einer Vielzahl von mastopathischen Anreicherungen aufgewiesen hatte, zeigte sie bei dieser Untersuchung ein homogeneres Enhancement. Die kinetische Analyse des Herdes ergab einen initial starken Anstieg der Signalintensität mit folgender Plateau-Phase und Abfall derer erst in den Spätphasen (Typ-2-Kurve). Dieser nun homogen, aber stärker anreichernde Herdbefund umgeben von insgesamt

regredienten mastopathischen Veränderungen entsprach in der histopathologischen Untersuchung einem regressiv veränderten Fibroadenom. Im Ultraschall korrelierte die beschriebene Raumforderung mit einem echoarmen, runden, glatt berandeten BI-RADS 3-Befund von etwa 6 x 7 x 6 mm Größe.

Die Mammographie war ohne pathologischen Befund beurteilt worden.

In der MRM kam ferner bei einer 39-jährigen Frau ein im Vergleich zur Voruntersuchung nun deutlicher anreichernder Befund zur Darstellung, der einer weiteren falsch positiven Diagnose der zweiten Untersuchungsrunde entsprach. Während dieser in der Voruntersuchung noch ein flaves, schwaches und langsames Anreicherungsverhalten zeigte, so reicherte er nun bei unveränderter Größe mittelschnell Kontrastmittel an und erhielt die BI-RADS-Kategorie 4.

In Ultraschall und Mammographie konnte kein Korrelat aufgefunden werden.

Nach MR-mammographischer Markierung und Exzision wurde am so gewonnen Präparat histopathologisch die Diagnose „Skleradenose“ gestellt. Im weiteren Verlauf der Studie (in dieser Arbeit nur unter dem Gesichtspunkt einer Validierung der Vorrunden betrachtet) wurde der Befund in gleicher Lage unverändert abgebildet. Bei einer nächsten, kurzfristigen Kontrolle zeigte er sich größenregredient. Die Läsion wurde weiter beobachtet und aufgrund des Verlaufs letztlich mit BI-RADS 3 eingestuft. Die Patientin wünschte keine weitere Probenentnahme bei dieser Läsion.

Retrospektiv kann die histopathologisch gesicherte Skleradenose also nicht als Korrelat der oben beschriebenen Läsion aus dem MRM aufgefasst werden.

Eine in der MRM neu aufgetretene, brustwandnah gelegene, vermehrt Kontrastmittel anreichernde Läsion von etwa 13 mm Durchmesser entsprach der letzten falsch positiv gestellten Diagnose dieser Untersuchungsrunde. Histopathologisch handelte es sich bei diesem BI-RADS 4-Befund um ein benignes fibröses Histiocytom.

Sonographisch korrelierte dieser mit einer echoarmen, mamillennah gelegenen Läsion von 4 x 5 x 10 mm Größe, die auch mammographisch die BI-RADS-Kategorie 3 erhalten hatte.

Palpatorisch war im beschriebenen Areal ferner ein nicht suspekter Tastbefund erhoben worden.

In Zusammenschau erbrachten die MRM-Befunde in fast allen Fällen falsch positiver Diagnosen die Indikation zur histopathologischen Abklärung. Diese Einschätzung (BI-RADS 4) deckte sich nur bei einer Läsion mit der des Ultraschalls (Fibroadenom mit Stromahyalinose und Fibrose: Nr. 3) und bei zwei Läsionen (multiple Adenosen, Skleradenosen und radiäre Narbe: Nr. 1 und der soeben schon beschriebenen Nr. 3) mit der der Mammographie.

Das Verhältnis falsch positiver zu richtig negativen Diagnosen im Ultraschall betrug damit eins zu fünf; das Verhältnis falsch positiver zu richtig negativen in der Mammographie somit zwei zu vier. In der MRM standen damit insgesamt fünf falsch positive Diagnosen einer richtig negativen gegenüber.

Die Kategorie „BI-RADS 5“ wurde bei keiner Läsion falsch vergeben.

4.3 Halbjährliche Kontrolluntersuchungen

In den Untersuchungen des ersten Durchgangs wurde bei insgesamt 58 Patientinnen die Indikation zu Kontrolluntersuchungen durch Ultraschall, Mammographie oder MRM wegen initial suspektem Befund (BI-RADS 3 mit Empfehlung zur halbjährlichen Verlaufskontrolle) gestellt (siehe 10.3.4 Tabelle 9). Fünf davon entfielen auf die Modalität Mammographie und zwölf auf die MRM. Bei 41 Patientinnen wurden als BI-RADS 3 kategorisierte Befunde im halbjährlichen Ultraschall kontrolliert. Keine der initial als BI-RADS 3 eingestuft Läsionen erhielt in der halbjährlichen Kontrolluntersuchung der ersten Untersuchungsrunde etwa wegen Größenprogredienz oder ähnlichem

eine höhere BI-RADS-Kategorie zugewiesen. Es wurde somit keine Indikation zur Abklärungsdiagnostik durch eine Kontrolluntersuchung im ersten Durchgang gestellt.

In den Untersuchungen der zweiten Runde wurden bei 27 Patientinnen BI-RADS 3-Befunde durch den halbjährlichen Ultraschall kontrolliert, bei dreien wurde zusätzlich eine halbjährliche Mammographie wegen suspektem Vorbefund angefertigt und 16 mussten zu einer halbjährlichen Verlaufskontrolle durch MRM eingeladen werden. In dieser Screeningrunde wurde eine durch MRM nach sechs Monaten abgeklärte BI-RADS 3-Läsion wegen Größenprogredienz als BI-RADS 4 eingestuft. Die Diagnose der daraufhin durchgeführten histopathologischen Untersuchung lautete „duktales In-situ-Karzinom“ bei einer 33-jährigen Frau (siehe 10.3.2 Tabelle 7, Nr. 7).

Acht Mammographien und 28 MRMs in der Summe wurden über den betrachteten Zeitraum somit zusätzlich angefertigt (36 Zusatzuntersuchungen), wovon eine MRM zu einer Revision und Höherstufung der BI-RADS-Kategorie führte.

In dieser Studie gehörte die halbjährliche Ultraschalluntersuchung zum regulären Untersuchungsprotokoll, weshalb die insgesamt 68 halbjährlichen Untersuchungen zur Kontrolle von BI-RADS 3-Befunden nicht zusätzlich angefertigt wurden.

4.4 Diagnostische Kennzahlen der angewandten Modalitäten und ihrer Kombinationen

Alle acht von acht Karzinomen konnten mittels MRM als richtig positiv eingeschätzte Befunde detektiert werden. Die Sensitivität dieses Verfahrens betrug damit 100%. Bedingt durch fünf falsch positive Diagnosen erreichte die MRM eine Spezifität von 97,92%. Als positiver prädiktiver Wert (PPV) ergab sich 61,54% (siehe 10.1.2 Tabelle 2, letzte Zeile).

Die Mammographie konnte bei einer Spezifität von 99,09% nur ein Karzinom richtig positiv nachweisen. Ihre Sensitivität lag für den betrachteten Zeitraum

damit bei 12.5%. Der positive prädiktive Wert der Mammographie wurde auf 33% berechnet.

Für den Ultraschall ergaben sich diagnostische Kennzahlen für Sensitivität von 37,5%, für die Spezifität von 99,64% und ein positiver prädiktiver Wert von 75%. Durch Kombination der MRM mit Mammographie wurde der Spezifitätswert auf 97,17% gering verringert, der positive prädiktive Wert sank auf 57,14% ab (siehe 10.1.2 Tabelle 2, letzte Zeile).

Die Kombination aus Mammographie und Ultraschall konnte eine Sensitivität von 37,5% und eine Spezifität von 99,06% erreichen. Der positive Vorhersagewert dieser Kombination ergab 60% (siehe 10.1.2 Tabelle 2).

Die Kombination aller drei bildgebenden Verfahren erzielte die identischen diagnostischen Kennzahlen wie die Kombination aus MRM und Mammographie (Sensitivität von 100%, Spezifität von 97,17% und PPV von 57,14%).

5 Diskussion und Schlussfolgerungen

5.1 Richtig positive Diagnosen

In der vorliegenden Studie sollte die Leistungsfähigkeit der drei derzeit etablierten bildgebenden Verfahren (Ultraschalluntersuchung der Brust, Röntgen- und MR-Mammographie) zur sekundären und tertiären Prävention von Brustkrebs bei familiär Risiko-belasteten Frauen untersucht werden. In den letzten Jahren wurden verschiedene Arbeiten zu dem Thema veröffentlicht, die im Folgenden mit den Ergebnissen dieser Arbeit diskutiert werden sollen [106, 109, 111, 113, 125, 126, 154, 174, 181, 182, 191, 192].

Einer Frau, die sich aufgrund eines humangenetisch definierten oder anamnestisch vermuteten erhöhten Risikos für die Erkrankung an einem hereditären Mammakarzinom in einer Risikosituation befindet, können aktuell zur sekundären und tertiären Prävention nur zwei Optionen angeboten werden: Die prophylaktische Chirurgie ist ein effektives Verfahren zur Risikoreduktion, es stellt jedoch einen individuell sehr verschieden tiefen Einschnitt in die Lebensqualität der jeweiligen Frau dar [85, 86, 93, 120, 140, 141, 150, 156]. Die erwähnten bildgebenden Verfahren sind zwar vielerorts verfügbar und abgesehen von der Strahlenexposition bei der Röntgen-Mammographie weitgehend unbelastend, die Empfehlungen zur Anwendung bei Risikopatientinnen differieren aber von Arbeitskreis zu Arbeitskreis, werden häufig diskutiert und geändert. Insbesondere die Empfehlungen zur Anwendung der jeweils optimalen Vorsorge-Modalität(en) und des Untersuchungsintervalls geben vor dem Hintergrund der stetig wachsenden Erkenntnisse aus Studien häufig Anlass zur Diskussion. In dem vergleichsweise kleinen Kollektiv der betrachteten Risikopatientinnen können bisher noch keine Aussagen über das wichtige Ziel der Vorsorgebemühungen, einer möglichen Mortalitätsreduktion getroffen werden. So bleibt die adäquate und angepasste Prävention für betroffene Frauen nach wie vor ein ungelöstes klinisches Problem [26, 44, 114, 164-166].

Die in der Einleitung beschriebenen Ansätze zur pharmakologisch-medikamentösen Beeinflussung des Auftretens des familiären

Mammakarzinoms sind nicht als alleinige Präventionsmöglichkeiten aufzufassen und gelten zu diesem Zeitpunkt als Adjuvanz. Die Medikamente sind zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet und der Benefit für die einzelne Frau ist noch nicht vollends gewiss. Viele Substanzen aus der Krebstherapie befinden sich derzeit auch als Präventivmedikament in Erprobung [37, 40-43, 47, 66, 78, 94, 102, 149, 155, 184, 185, 188].

5.1.1 Prävalenz und Inzidenz in Korrelation zum Risiko

In der Einleitung wurden die allgemeinen Brustkrebsinzidenzen für Deutschland und die USA von ca. 1,3 Neuerkrankungen pro 1.000 weibliche Einwohner pro Jahr bereits erwähnt [4, 13, 14, 24, 70]. Aktuellere altersspezifische Inzidenzraten für Deutschland liegen zur Zeit nur für des Bundesland Saarland vor [21, 173]. Für die Altersgruppe 30- bis 70-jähriger (entspricht in etwa der Altersspanne der Teilnehmer der Studie) errechnet sich auf der Basis der zugrunde gelegten Standardpopulation des Saarlands eine Inzidenz von 1,98 Neuerkrankungen pro 1.000 Frauen pro Jahr. Das mittlere Alter der Teilnehmer dieser Studie lag wie oben erwähnt bei 45 Jahren. Für die Altersgruppe (40- bis 50-Jähriger), die etwa diesem Altersmittelwert entspricht, ergibt sich eine Inzidenz von 1,38 jährlichen Brustkrebsneuerkrankungen pro 1.000 Frauen [173].

Bei diesen Berechnungen wurden etwaige unterschiedliche Risikoprofile der betroffenen Frauen jedoch nicht berücksichtigt. Das erklärt, weshalb die Inzidenzen in ausgewählten Studienkollektiven mit erhöhtem Risiko wie dem hier untersuchten so hohe Werte aufzeigen: Es ergab sich eine Neuerkrankungsrate von 2,75% unter Inzidenzbedingungen. Das entspricht einer Inzidenz von 27,5 Neuerkrankungen pro 1.000 Risikopatientinnen mit medianem Risiko von 35%.

Das ist ein Vielfaches des Wertes für die Allgemeinbevölkerung, wo zwischen sporadischem und familiärem Karzinom bisher nicht unterschieden wurde. Es unterstreicht die Notwendigkeit der Etablierung adäquater Vorsorgeregime für

Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko und spricht für die Selektion eines Risikokollektivs in dieser Studie.

Die Arbeitsgruppe um Kuhl findet in der Gruppe Frauen mit einem Lebenszeit-Risiko von 21-40% (nach Claus [19, 39, 59]) eine ähnlich hohe Inzidenz von durchschnittlich 26,6 jährlich neu Erkrankten pro 1.000 Frauen mit einem medianen Alter von 39 Jahren [113].

Tilanus-Linthorst berechnet die Inzidenz anhand ihres Studienkollektivs für Frauen in einer Risikogruppe (Risiko > 25%) auf 10,1 Erkrankte pro 1.000 pro Jahr [181, 182].

In der ersten Studie zum Thema von Warner et al. wird eine Prävalenz von 62 Neuerkrankungen pro 1.000 Mutationsträgerinnen bei einem medianen Follow-up von 1,5 Jahren aufgezeigt. Leider sind keine weiteren Inzidenzwerte anderer Risikogruppen aufgeführt [192]. In der zweiten Studie zum Thema aus dem gleichen Arbeitskreis, in der nur Mutationsträgerinnen eingeschlossen wurden, konnte im ersten Untersuchungsjahr eine Prävalenz von 55, im zweiten Jahr von 51 Erkrankungen pro 1.000 Mutationsträgerinnen nachgewiesen werden [191].

Kriege et al. gibt Raten für unterschiedliche Risikogruppen an: Für die Gruppe der Mutationsträger berechnet sie (Lebenszeitrisiko 50-85%) 26,5 Krebserkrankungen der Brust pro 1.000 betrachtete „Risiko-Frauenjahre“ („women-years-at-risk“). Mit anderen Worten können in einem Jahr bei 1.000 Frauen mit entsprechendem Risiko somit 26,5 Karzinome erwartet werden. In der Hoch-Risikogruppe (Lebenszeitrisiko 30-49%) lag die Detektionsrate bezogen auf 1.000 Frauenjahre bei 5,4 Karzinomen; in der Gruppe mit moderatem Risiko (15-29%) bei 7,8 pro 1.000 Frauenjahren. Insgesamt detektierte die Forschungsgruppe 9,5 Karzinome der Brust pro 1.000 Frauenjahre [106].

Leach et al. zeigen anhand ihrer Daten, dass bei bisher nicht erkrankten Frauen mit einem jährlichen Erkrankungsrisiko von > 0,9% eine Inzidenz von 19 Neuerkrankungen pro 1.000 betrachteten Risikopatienten zu erwarten wäre [125].

Die anderen Arbeitsgruppen nehmen keinen Bezug auf die Inzidenz [174] oder konnten keine Inzidenzwerte berechnen, da die Studiendauer zu gering war [154] und / oder kein Follow-up durchgeführt wurde (reine Prävalenzuntersuchungen) [126].

Die aufgeführten Werte für die Inzidenz (und Prävalenz) bzw. relativen Detektionsraten von Brustkrebs bei Risikopatienten unterliegen einer großen Streubreite (5,4 – 62 Neuerkrankungen pro 1.000 Risikopatienten pro Jahr). Gründe für die Streuung mögen unterschiedliche Altersspannen und ein jeweils anderes mittleres Alter sein. Ferner war das mediane Risiko der Teilnehmer verschieden hoch, nicht zuletzt dadurch, dass an den Studien unterschiedlich viele Mutationsträger teilnahmen (zwischen 8 bis 49% Mutationsträger in den „gemischten Studien“) (siehe 10.1.1 Tabelle 1). Zudem ist zu beachten, dass „hohes Risiko“ von Studie zu Studie anders definiert wurde. Zuletzt wurden in einer Studie Vorerkrankte ausgeschlossen, in anderen nicht. Die Studienteilnehmerzahl ist bei einigen Studien als gering einzuschätzen, die detektierten Karzinomfallzahlen ebenfalls, sodass die Reliabilität der Ergebnisse in Frage gestellt werden kann.

Dennoch scheint die Inzidenz bei den in den betrachteten Studien als Risikopatienten aufgefassten Frauen wenigstens ca. zehnmal höher zu sein als die allgemeine Brustkrebsinzidenz und bei Mutationsträgern sogar fast um das Fünzigfache erhöht.

Die vom Aufbau, Einschlusskriterien und Risikoprofil sehr ähnliche Studie von Kuhl et al. [113] bestätigt mit ihren Angaben zur Inzidenz die in der vorliegenden Arbeit berechneten Inzidenzzahlen.

In der vorliegenden Untersuchung erkrankten sechs Frauen an einem Mammakarzinom. Vier der sechs betroffenen Frauen waren unter 50 Jahre alt (zwei sogar unter 40, davon war eine Mutationsträgerin). Das mediane Risiko der Erkrankten lag bei 36%, während die Spanne von 16% bis 70% reichte. Ein Lebenszeitrisiko von 36% wird in allen Studien als hohes Risiko gewertet. Die Hälfte der Karzinome wurde bei Frauen mit hohem Risiko entdeckt, ein Drittel (33%) stammte aus der Gruppe mit moderatem bzw. geringerem

Lebenszeitrisiko und der letzte Anteil der insgesamt richtig positiv als Karzinom diagnostizierten Läsionen fällt in die Gruppe der Mutationsträger. Damit sind in der Gruppe der Mutationsträger im Verhältnis nur geringfügig mehr Karzinome aufgetreten als in der Gruppe mit hohem und moderatem Risiko, was durch die geringe Fallzahl dieser Studie begründet sein wird.

46,51% der von Kuhl detektierten Malignome stammten aus der Gruppe mit einem Lebenszeitrisiko von 21-40%, wobei diese Gruppe 45,56% des Studienkollektivs ausmachte. 18,6% der Karzinome stammten aus der Gruppe der Mutationsträger, die nur 8,13% des Studienkollektivs ausmachte (das sind im Verhältnis etwa 2,3-mal so viele Malignome wie in der vorgenannten Gruppe mit 21-40% Lebenszeitrisiko) [113].

Bei Kriege stammten 33% der entdeckten Karzinome aus der Gruppe mit hohem Risiko (30-49%), die 55,1% des Gesamtkollektivs ausmachte. 42,2% der Karzinome stammten aus der Gruppe der Mutationsträger, die 18,75% des Gesamtkollektivs einnahm (Im Verhältnis sind das etwa 3,75-mal so viele Malignome wie in der Gruppe mit hohem Risiko) [106].

Die in den beiden vorausgegangenen Absätzen gemachten Angaben zu Kuhl et al. und Kriege et al. enthalten beide einen Bias: Anders als in der vorliegenden Studie wurden die Patienten aus einzelnen Gruppen der zitierten Studien unterschiedlich oft untersucht. Kuhl et al. werden dem gerecht durch Angabe der gesamten Anzahl an durchgeführten Untersuchungsrunden / -durchgängen in den jeweiligen Kollektiven, Kriege et al. durch Angabe der jeweiligen „Risiko-Frauenjahre“. Die Vergleichbarkeit der Daten wird dadurch sehr erschwert bzw. ist nur bedingt und annäherungsweise möglich. Beim hier durchgeführten Vergleich wurde zum Erhalt der Übersichtlichkeit eine in etwa gleiche Anzahl an Untersuchungsdurchgängen zugrunde gelegt.

Die Verteilung der richtig positiv diagnostizierten Karzinome auf die unterschiedlichen Risikogruppen in der hier vorliegenden Arbeit könnte sich der von Kuhl und Kriege anpassen, wenn die Betrachtungsdauer bzw. Laufzeit der Studie (damit Anzahl der Untersuchungsrunden) verlängert würde.

Die publizierten Daten der anderen Studien bieten leider keine Möglichkeit für eine solche Betrachtung bzw. den Vergleich der Risikokonstellationen der

Erkrankten (unter anderem auch wegen der geringen Fallzahl z. B. bei Tilanus-Linthorst).

Ein Intervallkarzinom ist ein im Zeitraum zwischen zwei zuvor festgelegten Untersuchungsdurchgängen symptomatisch gewordenes Malignom. Sein Auftreten zeigt an, dass sich dieses Karzinom entweder bei der vorausgegangenen Untersuchung durch ein für ein Malignom uncharakteristisches Zeichen darstellte, bildgebend okkult ist oder wirklich derart schnell gewachsen ist, dass es de facto nach der letzten Untersuchung entstehen und vor der folgenden symptomatisch werden konnte. Es gibt derzeit, wie oben bereits erwähnt, keine übereinstimmende Empfehlung zur Häufigkeit der Anwendung bildgebender Verfahren zur Prävention von Brustkrebs bei Risiko-belasteten Frauen [44, 166]. Anhand der Zahl aufgetretener Intervallkarzinome kann aber mit beurteilt werden, ob die gewählte Frequenz der durchgeführten Vorsorgemaßnahmen ausreichend hoch war [104, 137].

Den in der vorliegenden Arbeit bereits mehrfach zitierten Studien (siehe 10.1.1 Tabelle 1) wurden zum Teil unterschiedliche Vorsorgekonzepte mit verschiedenen großen Intervallen zwischen den einzelnen Untersuchungen zugrunde gelegt: Während Warner in ihrer ersten Studie, in der auch Nicht-Mutationsträger eingeschlossen wurden und Leach auf halbjährliche Untersuchungen ganz verzichteten [125, 192], integrierten Stoutjesdijk, Kriege und Warner halbjährliche klinische Untersuchungen der Brust in ihren Studienprotokollen [106, 174, 191]. Kuhl und Tilanus-Linthorst etablierten halbjährliche Bildgebungen in ihren Studien [113, 182]. Kuhl führte wie in der vorliegenden Arbeit halbjährliche Ultraschalluntersuchungen durch, Tilanus-Linthorst arrangierte die MRM um sechs Monate versetzt zur Mammographie; beide Untersuchungen für sich betrachtet fanden jährlich statt.

Insgesamt lag der Anteil an Intervallkarzinomen in allen Studien unter 10%. Die höchsten Raten an Intervallkarzinomen wurden bei Kriege ($4/45 = 8,89\%$) [106] und Leach ($2/35 = 5,71\%$) [125] beobachtet. Beide Studien ähnelten sich in sofern, als dass sie die teilnehmerstärksten Studien waren (1909 und 649 Teilnehmer) und ein fast identisches Patientenkollektiv betrachteten (Anteil

Mutationsträger ca. 18,5%, mittleres Alter der Teilnehmer bei beiden 40 Jahre), während Krieger Studie über ein medianes Follow-up von 2,9 Jahren lief. Ob die Anzahl an Intervallkarzinomen durch Verzicht auf die halbjährliche klinische Brustuntersuchung bei Krieger angestiegen wäre, lässt sich leider nicht beantworten, da keine Angabe gemacht wird, ob diese Untersuchung einen Vorteil erbracht hat. Erwähnt wird jedoch, dass ein Karzinom nur aufgrund einer suspekten klinischen Untersuchung richtig positiv detektiert werden konnte; fraglich bleibt, ob bei einer halbjährlichen oder jährlichen Untersuchung.

Im vergleichsweise größten Studienzeitraum von 5,3 Follow-up-Jahren im Median der drittgrößten Studie von Kuhl mit 529 Teilnehmern trat nur ein Intervallkarzinom auf ($1/43 = 2,33\%$) [113]. Das untersuchte Patientenkollektiv beinhaltete allerdings nur 8% Mutationsträger, das mittlere Alter lag mit 41,7 Jahren etwas höher. Die Zahl Intervallkarzinome hätte sich durch Verzicht auf die halbjährliche Ultraschalluntersuchung nicht erhöht und Kuhl schlussfolgert daher retrospektiv, dass sie in dieser Studie keinen Vorteil erbracht hat; man hätte also auf sie verzichten können. Davon abgesehen konnte durch den halbjährlichen Ultraschall auch kein Karzinom zusätzlich detektiert werden.

Bei 22 in Warners zweiten Studie detektierten Karzinomen handelte es sich in einem Fall um ein Intervallkarzinom ($1/22 = 4,55\%$). An dieser Studie nahmen 236 Mutationsträger teil [191]. Hier ist der Vorteil durch die halbjährliche klinische Untersuchung ebenfalls eher unwahrscheinlich. Das Intervallkarzinom trat sieben Monate nach der jährlichen Screeningrunde auf, die halbjährliche klinische Untersuchung zuvor war allerdings vergessen worden. Es wird leider nicht explizit erwähnt, ob das Karzinom zum Zeitpunkt der Diagnose (ein Monat nach dem eigentlichen, vergessenen Termin) klinisch manifest war (Größe des Tumors zum Diagnosezeitpunkt: 1,7 cm, Nodalstatus: negativ). Darüber hinaus wurde in der gesamten Studie kein Karzinom durch die halbjährliche klinische Untersuchung zusätzlich entdeckt.

In der vorliegenden Studie wurden keine Karzinome im Intervall manifest. Die Teilnehmerzahl und Karzinomzahl sind jedoch als vergleichsweise gering anzusehen. Durch die Etablierung einer halbjährlichen Ultraschalluntersuchung konnte jedoch wie bei Kuhl auch hier kein Vorteil erreicht werden.

Der Anteil an Intervallkarzinomen bei allen großen Studien, sowohl mit als auch ohne halbjährliche Untersuchungen, ähnelt sich. Die Annahme, dass die Rate an Intervallkarzinomen durch Verzicht auf eine halbjährliche Untersuchung nicht höher würde, liegt nahe.

Wenn die Intervallkarzinomrate damit vielleicht nur weniger vom Arrangement der Vorsorgeuntersuchungen abhängt, so wird sie doch sicherlich stärker von der Kollektivgröße, der Dauer der Studie sowie der Höhe des Risikos der Teilnehmer beeinflusst.

Letztlich gilt hier auch zu bedenken, dass gerade der Ultraschall und die klinische Brustuntersuchung vor dem Hintergrund von Wirtschaftlichkeit und möglicher daraus indizierter Abklärungsdiagnostik mit negativem Ergebnis als sehr zeit- und daher kostenintensive Untersuchungsverfahren angesehen werden. Beide sind zudem nicht oder nur schwer standardisierbar und stärker untersucherabhängig [62, 64, 74, 127]. Es gibt jedoch bis dato keine Studie, die speziell zur Evaluation des Vorsorge-Ultraschalls bei Risikopatienten durchgeführt wurde [162].

5.1.2 Histologie richtig positiver Befunde

Die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Karzinome konnten alle den Kategorien pT1b (mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1,0 cm in der größten Ausdehnung) der TNM-Klassifikation oder besser zugeordnet werden (75% pT1b (6 von 8), 25% pTis (2 von 8)) [196]. Nur ein pT1b-Karzinom hatte zum Zeitpunkt der Diagnose eine bis drei Metastase(n) in den axillären Lymphknoten, wovon eine mehr als 0,2 cm in der größten Ausdehnung maß (pN1a). Dieses Karzinom wurde in der ersten Untersuchungsrunde („Prävalenzuntersuchungsrunde“) entdeckt. Im zweiten Untersuchungsdurchgang wurden die beiden In-situ-Karzinome detektiert (siehe 10.3.2 Tabelle 7).

Alle Karzinome hatten zum Zeitpunkt der Diagnose eine exzellente bzw. gute (pT1bN1a) Prognose (5-Jahresüberlebensrate bei Tis = 98%, T1N0 = 93%, bei T1N1 = 85%) [87] besonders die, deren Diagnosen in der zweiten

Untersuchungsrunde („Inzidenzuntersuchung“) gestellt wurden. Das spricht deutlich für das hier angewandte Konzept der bildgebenden Verfahren zur frühen Erkennung des familiären Mammakarzinoms.

In den anderen bisher erwähnten Studien, denen zum Großteil ein sehr ähnliches Untersuchungsprotokoll zugrunde lag (jährliche MRM und Mammographien, zum Teil ohne Ultraschall und / oder klinische Untersuchungen) wurden mit Ausnahme der Studie von Stoutjesdijk [174] Karzinome der Kategorien pT1b und besser (inklusive pTis) in überwiegend mehr als 50% der Fälle detektiert (siehe 10.1.3 Tabelle 3). Der Anteil an Karzinomen mit sehr guter Prognose (\leq pT1b, incl. pTis) lag in allen Studien zusammen bei 57,8%. In der Mehrzahl der Fälle wurden Karzinome mit negativem Lymphknotenstatus entdeckt: Der Anteil nodal positiver Karzinome belief sich in den Studien mit höherer Brustkrebs-Fallzahl und in der hier vorliegenden Arbeit auf erfreulich geringe Werte um etwa 15% (Spanne 12,5 bis 16,1%) [106, 113, 125, 191].

Insgesamt liegt eine verblüffend hohe Kongruenz in den Kategorien der diagnostizierten Karzinome vieler Studien vor. Weshalb die Kategorien der Karzinome aus den anderen Studien wiederum differieren, kann zum einen in der dort eher geringeren Karzinom-Fallzahl begründet sein. Zum anderen wird bei keiner Studie erwähnt, in welchem Maße die teilnehmenden Frauen vor Beginn der „intensivierten Vorsorge“ unter Studienbedingungen betreut waren. Wäre die Zahl derer, die sich vor Beginn der Untersuchungen noch keiner Form der Vorsorge mittels Bildgebung unterzogen haben hoch, so könnte die Zahl bereits ausgedehnt gewachsener, noch asymptomatischer Karzinome (\geq pT1b) mit eventueller Infiltration von Lymphknoten ebenfalls höher sein. Dieses entspräche dann einer Prävalenzuntersuchung im eigentlichen Sinne.

In der Einleitung wurde bereits kurz erwähnt, dass ein Großteil der hereditären Mammakarzinome histopathologisch als Grad III-Tumoren eingestuft würde [11] und zudem untypische mikroskopische und molekularpathologische Eigenschaften aufweisen könne [111, 180].

In der vorliegenden Arbeit ist die Rate an als Grad III eingestuft Tumoren mit vier Karzinomen (bzw. Anteilen) von insgesamt acht malignen Tumoren (bzw.

Anteilen) (siehe 10.3.2 Tabelle 7) hoch. Die beiden In-situ Karzinome waren beide Grad III-Tumoren, während die sechs T1b-Karzinome (bzw. den Anteile der Karzinome) nur in zwei Fällen als Grad III eingestuft wurden.

Kuhl et al. fanden in ihrer Arbeit einen ähnlich hohen Anteil Grad III-Tumore von 46% der invasiven Karzinome [113]. Die Hälfte der Karzinome aus der Arbeit von Stoutjesdijk et al. entsprachen dem Grad III [174]. In der Arbeitsgruppe um Kriege fielen 37,2% der Karzinome in die Gruppe der Grad III-Tumoren, jedoch war in einigen Fällen der histologische Grad auch nicht bekannt [106]. Leach konnte 19 Karzinome von 29 invasiven Karzinomen (65,5%) als Grad III einstufen [125].

Damit sind die Ergebnisse der zitierten Studien und der vorliegenden Arbeit in dieser Hinsicht weitgehend kongruent. Die Grad III-Tumoren gelten als typische Karzinome von Erkrankten in jungem Alter bzw. Mutationsträgern [125].

5.2 Falsch positive Diagnosen

5.2.1 Falsch positive in Korrelation zu richtig positiven Diagnosen

Wie viele falsch positive Diagnosen werden gestellt, bis das verwendete Testverfahren ein richtig positives Ergebnis detektiert? Diese Frage wird in den verschiedensten Bereichen der Medizin bei der Betrachtung der Leistungsfähigkeit (oft als „Power“) eines diagnostischen Mittels häufig diskutiert. In der sekundären und tertiären Prävention von Brustkrebs wird auf diese Weise eruiert, wie hoch das Risiko ist, einer gesunden Frau wegen eines falsch positiven Ergebnisses weitere Diagnostik zur Abklärung zumuten zu müssen. Zum einen ist dies eine (retrospektiv unnötige) psychische sowie körperliche Belastung für die Frau (mögliche Auswirkungen der Strahlenbelastung), zum anderen eine Kostenbelastung für das Gesundheitssystem [15, 151, 158, 187].

Wie viele falsch positive Diagnosen gestellt werden *dürfen*, soll hier nicht betrachtet werden.

In der vorliegenden Studie war das Verhältnis falsch positiver Resultate zu richtig positiv detektierten Karzinomen bei MRM, Ultraschall und der

Kombination von MRM und Mammographie sowie bei Kombination aller drei Modalitäten etwa eins zu eins. Mit anderen Worten lag bei zwei positiven Ergebnissen einmal ein Irrtum vor (siehe 10.1.4 Tabelle 4). Resultierten aus Mammographie sowie aus der Kombination von Mammographie und Ultraschall drei positive Ergebnisse, so lag nur in einem Fall ein Karzinom vor.

Diese Verhältnisse differieren in den anderen Studien zum Teil sehr stark (siehe 10.1.4 Tabelle 4): Betrachtet man zunächst nur die Teilnehmer-stärksten Studien von Kuhl, Kriege, Leach und zum Teil auch Lehman et al., so lässt sich bei Kuhl in der MRM ein Verhältnis von etwa acht falsch positiven zu einer richtig positiven Diagnose ableiten; ebenso bei Lehman von etwa sieben zu eins. Bei Kriege und Leach kamen auf ein richtig positiv diagnostiziertes Karzinom in der MRM ca. 13 falsch positive Resultate. Ähnlich große Unterschiede zeigen sich in den Verhältnissen für Mammographie (falsch positiv zu richtig positive: drei zu eins bei Kuhl, sieben zu eins bei Lehman gegenüber ca. zehn zu eins bei Kriege und Leach) [106, 113, 125, 126].

Gründe für diese doch erhebliche Diskrepanz der Ergebnisse sind zum einen darin zu suchen, dass Kriege und Leach bereits eine BI-RADS 3-Kategorie als positiv werteten, während Kuhl und Lehman erst ab BI-RADS 4 von einem positiven Befund / Ergebnis sprachen. Werden auf diese Weise viele BI-RADS 3-Kategorien vergeben, hinter denen sich kein Karzinom verbirgt, werden gleichsam viele falsch positive Befunde produziert.

Ferner wird das Verhältnis dadurch negativ beeinflusst, dass die Studien – besonders die von Kriege und Leach – kein konstantes, sondern dynamisches Patientenkollektiv betrachten. Lehman bezieht sich auf Daten aus reinen Prävalenzuntersuchungen. Sie sah alle Frauen nur einmalig. Kuhl präsentiert Daten über die im Vergleich längste mediane Follow-up-Zeit von 5,3 Jahren: Während die Anzahl positiver Diagnosen, die eine Abklärung erforderten, im ersten Untersuchungsdurchgang noch hoch sein mag, im Sinne einer „Prävalenzuntersuchung“ (hoher Anteil „unbekannter“ Frauen), konnten in der zweiten Runde (unter Inzidenzbedingungen) beim gleichen Kollektiv viele Läsionen als bekannt oder bereits abgeklärt vorausgesetzt werden.

Die Teilnehmer-schwächeren Studien von Tilanus-Linthorst, Stoutjesdijk, Warner und Podo et al., in denen vergleichsweise nur wenige Karzinome detektiert wurden, zeigen im Vergleich der falsch positiven und richtig positiven Resultate tendenziell eher Verhältnisse ähnlich derer der hier vorliegenden Studie. Die Inkongruenz dieser Ergebnisse mag demnach in der geringen Fall- und Karzinomzahl begründet sein [154, 174, 181, 182, 192].

Zuletzt scheint das Verhältnis der positiven Diagnosen aber auch abhängig vom Risiko der untersuchten Frauen sein zu können: Warner erzielte in ihrer Studie exzellente Werte für MRM (etwa eins zu eins) und Mammographie (0,1 zu eins) bei der Anwendung allein an Mutationsträgerinnen. Weiter führt sie aus, dass die Anzahl der durch Ultraschall (US) indizierten Biopsien bei BRCA1-/2-Mutationsträgerinnen größer war als die durch positiven MRM-Befund (US: 24 positive Diagnosen, sieben richtige; MRM: 37 positive Diagnosen, 17 richtige). Hier bleibt die Frage, ob der durch Ultraschall erzielte Gewinn die hohe falsch-positive Befundrate rechtfertigte [191]. Letztlich sind aber auch hier die Fallzahlen insgesamt als eher gering anzusehen und weitere Studien zur Bestätigung dieser These notwendig.

Gerade die Betrachtung der falsch positiven Untersuchungsergebnisse macht deutlich, wie schwierig es ist, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Intensität, Häufigkeit und dadurch hoher Leistungsfähigkeit („Power“) der Vorsorgemaßnahmen (besonders bei Risiko-belasteten Frauen) auf der einen Seite und Minimierung des Risikos für eine „Überdiagnostik“ und „Überbehandlung“ auf der anderen Seite zu finden.

Letztlich gibt es derzeit auch noch keine Empfehlungen bei Risikopatientinnen für tolerable Raten falsch positiver Diagnosen.

5.3 Halbjährliche Kontrolluntersuchungen durch Bildgebung / Anzahl an BI-RADS 3-Befunden

Die allgemeine Akzeptanz von Brustkrebsvorsorgemaßnahmen ist neben der Sensitivität der Testverfahren in hohem Maße abhängig von der sog. „Recall-Rate“, der Rate an zusätzlichen, außerplanmäßigen Kontrolluntersuchungen

nach vorausgegangener nicht sicher benigner Einstufung (BI-RADS 3) einer detektierten Läsion [193]. Im Folgenden sollen BI-RADS 3-Befunde betrachtet werden, die zu z. T. zusätzlichen bildgebenden Untersuchungen führten.

In der vorliegenden Arbeit sind das zusätzlich halbjährlich durchgeführte Mammographien und MRM-Untersuchungen nach vorausgegangenem BI-RADS 3-Befund im jeweiligen Verfahren und die halbjährlichen Ultraschalluntersuchungen, denen ein BI-RADS 3-Befund in der Voruntersuchung vorausging. Hier wurde pro Läsion eine BI-RADS-Kategorie vergeben, andere Studien tun dies pro Brust oder pro Untersuchung insgesamt. Die Rate bioptisch abgeklärter falsch positiver Befunde wurde vorausgehend betrachtet.

Die Anzahl der Kontrollen nach BI-RADS 3-Befund blieb von Jahr zu Jahr fast konstant, entgegen der allgemeinen Annahme, dass diese nach dem „Prävalenz-Untersuchungsjahr“ sinken müsse. Das ergibt für die Mammographie eine Gesamt-Rate von indizierten Wiedervorstellungen zur zusätzlichen bildgebenden Diagnostik von ca. 4% (8/226), für die MRM von ca. 11% (28/246) für beide Jahre. Im Ultraschall wurde in insgesamt 286 Untersuchungen in beiden Jahren insgesamt 68 Mal die Empfehlung zur halbjährlichen Kontrolle wegen BI-RADS 3-Befunden ausgesprochen (Rate von ca. 24%) (siehe 10.3.4 Tabelle 9).

Da eine MRM-Kontrolluntersuchung im zweiten Jahr durch Korrektur der initialen BI-RADS 3-Kategorisierung auf BI-RADS 4 die frühzeitigere Diagnose eines invasiv duktales Karzinoms einer 33-Jährigen ermöglichte, kann das Risiko einer Frau in dieser Studie, nach einem vorausgegangenem BI-RADS 3-Befund doch ein Karzinom zu haben, für die MRM auf ca. 0,46% (1/218) berechnet werden.

Die vergleichsweise hohe Anzahl an BI-RADS 3-Befunden im Ultraschall könnte eine Erklärung darin finden, dass sich durch Vergabe einer BI-RADS 3-Kategorie im Ultraschall das Untersuchungsintervall nicht so ändert wie bei den anderen Modalitäten, da Ultraschalluntersuchungen ohnehin halbjährlich stattfanden. Das bedeutet, dass die Schwelle der Untersucher zur Aussprache von Indikationen zur halbjährlichen Kontrolle (BI-RADS 3) durch die ohnehin

fest geplante halbjährliche Ultraschalluntersuchung als eher niedrig einzuschätzen gewesen sei.

In der Studie mit ähnlich kleiner Fallzahl wie der vorliegenden von Stoutjesdijk betrug das Risiko, dass nach einem BI-RADS 3 in der MRM ein Karzinom auftritt ebenfalls etwa 0,4% (1/258). Auch hier handelte es sich um ein duktales In-situ-Karzinom. Die Rate an empfohlenen Wiedervorstellungen zur Mammographie (nach BI-RADS 3 in der Mammographie) von Stoutjesdijk ist mit ca. 2,7% (7/262) der dieser Studie sehr ähnlich. Nur in der MRM zeigt sich ein Unterschied: Bei Stoutjesdijk bedurften 13 BI-RADS 3-abgeschlossene Untersuchungen einer MR-tomographischen Kontrolle nach sechs Monaten (13/258 = ca. 5%) [174].

Die Arbeitsgruppe um Kriege vergab in insgesamt 4.169 Mammographien 170-mal die Kategorie BI-RADS 3. Das sind ca. 4% aller Untersuchungen (170/4169) und ist der Rate der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich. Unter diesen initialen Untersuchungen, deren Läsionen mit BI-RADS 3 eingestuft wurden, verbargen sich drei Karzinome. Das Risiko, dass eine Patientin in Kriege Studie nach BI-RADS 3-Befund in der Mammographie also an einem Karzinom erkrankt ist, betrug nur ca. 0,1% (3/4169).

In 4.169 MRM-Untersuchungen wurden 275 BI-RADS 3-Befunde erhoben (275/4169 = ca. 6,6%). Auch hier verbargen sich drei Karzinome hinter den zunächst als „wahrscheinlich benigne“ (BI-RADS 3) klassifizierten Befunden. Die Malignomwahrscheinlichkeit hier nach initialem BI-RADS 3-Befund betrug in der MRM ebenfalls nur 0,1%. Leider ist kein Rückschluss anhand der publizierten Daten möglich, ob es sich bei den drei Karzinomen nach vorangehend vergebener BI-RADS 3-Kategorie um dieselben handelt [106].

Im Vergleich zu den in dieser Arbeit präsentierten Ergebnissen ist die Rate der MR-tomographisch kontrollierten Befunde bei Kriege zwar auch höher als in der Mammographie, insgesamt aber doch noch geringer. Gründe für diese Diskrepanz können in der geringeren Fallzahl gesucht werden. Ein Argument, dass Unsicherheit der MRM-Befunder zu einer hohen Rate an BI-RADS 3-Befunden geführt haben mag, ist nicht haltbar: Zum einen wurden im Institut bereits vor Beginn der Studie zahlreiche MRM-Untersuchungen durchgeführt,

zum anderen hätte bei einem angenommenen „Lerneffekt“ / „Lernfortschritt“ die Rate an Kontrollen bzw. BI-RADS 3-Befunden im zweiten Studienjahr geringer ausfallen müssen. Das tat sie jedoch nicht.

Kuhl, Tilanus-Linthorst und Warner nehmen in den Publikationen zu ihren Studien zum Thema leider keinen Bezug auf die vergebenen BI-RADS 3-Kategorien und kontrollierten dazugehörigen Läsionen [113, 181, 182, 192].

Lehman erwähnt nur, dass kein Karzinom nach initialer BI-RADS 3-Klassifikation und Kontrolle aufgetreten sei. Sie überblickt in ihrer Studie aber insgesamt nur ein Untersuchungsjahr (Prävalenzuntersuchung) [126].

Leach geht ebenfalls nicht explizit auf Recall-Raten und BI-RADS 3-Befunde ein, verweist aber auf eine frühere Arbeit an zum Teil gleichem Studienkollektiv zum Thema: Hier wird eine Recall-Rate von 10,19% (73/716) für MRM und 4% (27/675) für Mammographie erwähnt. Diese Angaben beziehen sich jedoch sowohl auf weitere bildgebende Untersuchungsmaßnahmen (Ultraschall, Mammographie und MRM) als auch auf durchgeführte aspirationszytologische und bioptische Abklärungsdiagnostiken. Zudem ist ein Vergleich dieser Ergebnisse nur bedingt möglich, da nicht nach „BI-RADS“ kategorisiert wurde und die Untersuchungen sowie die Untersuchungsprotokolle für den Recall anders gewählt wurden [193].

5.4 Diagnostische Kennzahlen

Einer effektiven Brustkrebsvorsorge durch prophylaktische Mastektomie stehen nicht invasive Präventionsmaßnahmen gegenüber: Wie wirkungsvoll und zuverlässig welche bildgebende Diagnostik ist, sollte in dieser Studie gezeigt und quantifiziert werden. Damit wird ein Rückhalt für Ärzte geschaffen, die Frauen in Risikosituationen beraten und regelmäßige Untersuchungen (gegenüber invasiven Maßnahmen) empfehlen.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt acht Läsionen beschrieben, die im Rahmen der durchgeführten bildgebenden Diagnostik detektiert und histopathologisch richtig als Karzinom bestätigt wurden. Die diagnostischen Kennzahlen wurden unter Punkt 4.4 bereits berechnet (siehe auch 10.1.2

Tabelle 2). Hier sollen diese mit den Kennzahlen vorausgegangener Untersuchungen und Studien in Bezug gesetzt werden (siehe 10.1.2 Tabelle 2). In der nachfolgenden Betrachtung und Diskussion müssen verschiedene Möglichkeiten des Bias stets im Hinterkopf behalten werden. Diese machen einen direkten Vergleich oft nur bedingt möglich: In die Studien, auf die im Folgenden immer wieder verwiesen wird, wurden bedingt durch sehr verschieden hohe Teilnehmerzahlen verschieden hohe Karzinom-Fallzahlen produziert, die die Reliabilität der Berechnungen daraus teilweise anzweifeln lassen. Darüber hinaus wurde ein „positives Untersuchungsergebnis“ in den Studien unterschiedlich definiert. Während in einigen Studien ein BI-RADS 3-Befund, in dem sich ein Karzinom verbarg als richtig positiver Befund gewertet wurde, galt in anderen ein Karzinom erst ab vorausgegangener BI-RADS 4-Kategorie als richtig positiv detektiert. Das wirkt sich vor allem auf die Berechnung des positiven Vorhersagewertes (PPV) aus.

5.4.1 MR-Mammographie

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Sensitivität der MRM zur Detektion invasiver Karzinome seit längerem anerkannt sehr hoch [65, 68, 91]. Sardanelli et al. bewiesen dies anhand eines direkten Vergleichs von MRM und Röntgen-Mammographie an 90 Patientinnen mit 99 Mammakarzinomen (9 bilaterale). Die Resektate wurden nach Mastektomie pathologisch untersucht. Die MRM erbrachte eine signifikant höhere Sensitivität (81%, 152 Foci von 188 pathologisch gesicherten) als die Röntgen-Mammographie (66%, 124/188) [161].

Die Spezifität dieses strahlungsfreien Untersuchungsverfahrens gilt allerdings als reduziert [109, 113].

Seit einigen Jahren werden Studien durchgeführt, die mit immer wieder leicht unterschiedlichen Studienprotokollen versuchen, die Leistungsfähigkeit der MRM im Vergleich mit anderen Vorsorgeverfahren vor allem in der schwierigen Situation der Prävention von Risikopatientinnen zu eruieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen die höchste Sensitivität in der Detektion von Brustkrebs (invasive und In-situ Karzinome zusammen) für MRM (100%). Damit bestätigt sie die Ergebnisse aller bislang durchgeführten Vorsorge-Studien, die die höchsten Sensitivitäten in der MRM zur Diagnose familiären Brustkrebses aufwiesen [106, 109, 111, 113, 125, 126, 154, 174, 181, 182, 191, 192]. Die MRM war in den einzelnen größeren Studien zwischen 71,1% und 100% sensitiv im Gegensatz zur Sensitivität der Mammographie mit Werten zwischen 32,6% und 42,9% (in der vorliegenden Arbeit 12,5%) [106, 113, 125, 174, 191, 192].

Die höhere Rate falsch positiver Diagnosen führte auch in der vorliegenden Arbeit zu einer etwas geringeren Spezifität der MRM, verglichen mit der Röntgen-Mammographie (97,64% gegenüber 99,05%) und deckt sich so mit den Spezifitäten zwischen 81,4% und 97,2% der MRM und im Schnitt etwas höheren zwischen 93,4% und 99,8% der Röntgen-Mammographie vorangegangener Studien [106, 109, 125, 154, 191, 192]. Nur Kuhl et al. konnten bislang mit der MRM eine höhere Spezifität als mit der Röntgen-Mammographie erzielen, so dass sie behauptet, dass die verringerte Spezifität der MRM nicht die Folge einer zu hohen Sensitivität des Verfahrens sei [109, 113].

Die positiven Vorhersagewerte der zum Vergleich herangezogenen Studien sind sehr unterschiedlich. Das liegt wie oben beschrieben vor allem an den unterschiedlich definierten Grenzen für positive und negative Befunde gemäß BI-RADS-Kategorie (entweder BI-RADS 3 – 5 oder 4 – 5 als positiv; siehe 10.1.1 Tabelle 1) [106, 113, 125, 174, 191, 192]. Verglichen mit der Studie von Kuhl et al., die zum einen wie die vorliegende Arbeit nur BI-RADS 4- und 5-Befunde als positive Ergebnisse wertete und zum anderen mit 43 Karzinomen als Fallzahl-starke Studie imponiert, reiht sich selbst diese Untersuchung trotz eher geringer Fallzahl unauffällig in die Gruppe ein (PPV bei Kuhl 50%, in der vorliegenden Arbeit ca. 60%; 10.1.2 Tabelle 2).

Warner et al. bringen bei der Betrachtung von Spezifität und auch PPV einen weiteren Aspekt zur Sprache: Sie verweisen darauf, dass die Biopsie-Rate (nach Indikationsstellung durch MRM) nach Durchlaufen der initialen

Untersuchungsrunde geringer sei [192]. In einer darauf folgenden Studie ihrer Forschungsgruppe zeigte sie, dass die Anzahl der Biopsien (Summe aus falsch positiven und richtig positiven Befunden) nach Indikationsstellung durch MRM im ersten Jahr der Studie höher war und dann von Jahr zu Jahr gesunken ist, um letztlich ein ähnliches Level wie bei der Mammographie zu erreichen. Die Spezifität stieg damit von 93% im ersten Jahr auf 99% im dritten Studienjahr [191].

Kuhl et al. interpretieren dieses Phänomen auf folgende Weise: Diese Beobachtung deute darauf hin, dass die Ursache eines reduzierten PPVs nicht auf die Untersuchungstechnik zurückgehe, sondern mit beeinflusst werde durch die geringere Erfahrung der befundenden Radiologen zu Beginn der Studien [109]. Die Studie von Warner et al. [191] deute darauf, dass die MRM bei steigender praktischer Erfahrung seitens der Befunder höhere Werte für Spezifität und PPV erbringen kann. Sie erwähnt diesen Aspekt ebenfalls in Hinblick auf die Ergebnisse ihrer Studien [109], auch wenn die veröffentlichten Daten diese Schlussfolgerung nicht nachvollziehen lassen [111, 113].

In der vorliegenden Arbeit konnte eine solche Dynamik nicht beobachtet werden. Die Indikationen zur bioptischen Abklärung blieben vom ersten zum zweiten Studienjahr konstant. Spezifität und PPV der Untersuchungen waren vergleichsweise hoch (siehe auch 5.3 „Halbjährliche Kontrolluntersuchungen durch Bildgebung / Anzahl an BI-RADS 3-Befunden“).

Die europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung im Mammographie-Screening schreiben die Befundung eines Minimums von 5000 Mammographien pro Jahr und Radiologe vor [7]. Es gäbe laut Kuhl keinen Grund dafür, weshalb die Befundung von MRMs (und Ultraschalluntersuchungen) dies nicht erfordern sollte [109].

Kombiniert man in der vorliegenden Arbeit die MRM mit der Röntgen-Mammographie, so sinken Spezifität und PPV leicht ab (97,17% und 57,14%), die Sensitivität bleibt mit 100% konstant, da alle Karzinome in der MRM detektiert werden konnten. Die Kombination aller drei Verfahren erbringt keine Verbesserung der Kennzahlen. Das bedeutet, dass die Leistungsfähigkeit zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen („Güte“) bei der

Kombination von MRM mit Röntgen-Mammographie genauso groß ist wie bei der Kombination aus allen drei Verfahren. Das leichte Absinken der Spezifität der MRM bei der Kombination mit anderen Untersuchungsmodalitäten in dieser Studie (wie auch in den Studien von Warner et al. [191, 192]) weist auf den enormen Stellenwert der MRM in der Diagnostik von familiären Mammakarzinomen in multimodalen Untersuchungsprotokollen hin und spricht für eine Verbesserung der Differenzierungsgenauigkeit durch Hinzuziehen der MRM in Risikovorsorgeprotokollen.

Die Sensitivitäten für die Kombination von Mammographie mit MRM in den vorausgegangenen größeren Studien verhalten sich anders (10.1.2 Tabelle 2): Die Gesamt-Sensitivität steigt bei Kombination der Verfahren in allen Teilnehmer-starken Studien auf Werte zwischen 93% und 100% im Gegensatz zu 77,1% und 90,7% bei alleiniger Anwendung der MRM [106, 113, 125, 191]. Die Berechnungen für Spezifität und PPV der verglichenen Studien sinken analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit leicht ab.

In der Einleitung wurde bereits ausgeführt, dass duktale In-situ-Karzinome (DCIS) 20% aller auftretenden Brustkrebsfälle ausmachen und ein großer Teil dieser (nämlich 30-50%) Röntgen-mammographisch diagnostiziert werden [101]. Die Sensitivität und Spezifität der MRM bei der Detektion solcher DCIS wurde lange als gering eingeschätzt [68].

Dass In-situ Karzinome jedoch auch in der MRM detektiert werden können, wurde von Malur et al. gezeigt (Spezifität für Mammographie 78,9% und für MRM 68,4%) [136]. Menell et al. fanden sogar eine signifikant höhere Sensitivität der MRM (88%) gegenüber der Mammographie (27%) bei der Untersuchung von 33 Brüsten mit nachgewiesenem DCIS [142].

Harms sieht die MRM klar als leistungsfähiges Verfahren zur Diagnose und zum Staging von DCIS. In einer direkten Korrelation von histopathologischen und MR-mammographischen Befunden bei DCIS konnte durchaus gezeigt werden, dass DCIS in dynamischer MR-Bildgebung abhängig vom Maß der im Stroma vorhandenen Tumorangiogenese in 34 von 36 Fällen erfasst werden konnten [71]. Er erklärt die Ergebnisse von Menell et al. [142], die in Kontrast

zu den Ergebnissen der meisten Studien stehen [29, 45, 110, 128] und daher auch gegen die „Practice Guideline of MRI of the Breast“ des American College of Radiology vom 1. Oktober 2004 [1] sprechen, vor allem durch die höhere Auflösung, die von Menell et al. benutzt wurde. Zum anderen soll bei der Diagnose von DCIS in dieser Studie ein größeres Augenmerk auf die morphologisch-anatomische Untersuchung der Bilder als auf die dynamische Bildgebung gelegt worden sein. In Bezug auf andere Studien [106, 125, 191] stellt er trotzdem heraus, dass die meisten Fälle falsch-negativer MRM-Befunde für DCIS durch Mammographie diagnostiziert werden konnten [84].

Leach et al. erkannten zwei der insgesamt sechs DCIS durch MRM und Röntgen-Mammographie, drei kamen nur durch Röntgen zur Darstellung; bei dem letzten handelte es sich um ein Intervallkarzinom [125]. Die Arbeitsgruppe um Stoutjesdijk fand drei DCIS: Alle konnten durch MRM detektiert werden, eines davon ebenso in der Mammographie. Bei einem zweiten wurde keine zusätzliche Mammographie angefertigt und auf das dritte wurde die Forschungsgruppe nur durch einen BI-RADS 3-Befund in der MRM (bei BI-RADS 1 in der Mammographie) aufmerksam [174]. Ein DCIS wurde durch Lehmann et al. nur mittels der MRM aufgefunden [126]. In der zweiten Studie von Warner, in der nur Mutationsträgerinnen untersucht wurden, konnten vier der zusammen sechs intraduktalen Karzinome durch MRM erfasst werden (eines davon war auch im Röntgenbild sichtbar) und zwei DCIS wurden nur im Röntgen-Mammogramm beschrieben. Drei DCIS wären ohne MRM nicht diagnostiziert worden [191]. Kuhl et al. konnte mit ihrer Arbeitsgruppe ganze acht von neun DCIS mittels MRM (statt nur drei der neun durch Röntgen-Mammographie) detektieren. Fünf dieser wären ohne MRM gar nicht erfasst worden [113]. In der großen Studie von Kriege et al. wären hingegen fünf der sechs DCIS ohne Mammographie nicht entdeckt worden [106].

In der vorliegenden Arbeit sind etwa 33% der detektierten Karzinome In-situ Karzinome. Ungeachtet der kleinen Fallzahl waren diese beiden DCIS nur in der MRM nachgewiesen worden.

Abschließend lässt sich wohl nicht genau sagen, warum die Ergebnisse der Studien bezüglich der Detektion von DCIS in der MRM so verschieden

ausfallen, ob es sich um technische Gründe (Auflösung etc.) oder um methodische Unterschiede bei der Bildinterpretation (Schwerpunkt auf morphologisch-anatomische Analyse oder dynamische Bildgebung) vornehmlich handelt; die publizierten Daten geben eine tiefergehende Beurteilung leider nicht her. Ferner sind zu diesem sehr speziellen Aspekt der MRM-Bildgebung für ein letztes Urteil sicherlich noch weitere Untersuchungen erforderlich.

Eines kann aus den zitierten Studien und der vorliegenden Arbeit jedoch gelernt werden: Eine Detektion von DCIS mittels MRM ist möglich, unter bestimmten Voraussetzungen wie etwa histologisch schlechter Differenzierung (G III) dieser In-situ-Karzinome vielleicht sogar besser als anfänglich angenommen [112].

5.4.2 Röntgen-Mammographie

Eine Reduktion der Brustkrebs-Mortalität durch Screening-Mammographien ist nachgewiesen: 20-35% der 50-69-jährigen Frauen sind nach Metaanalysen verschiedener Studien durch Einführung der Mammographie-Reihenuntersuchung weniger an Brustkrebs verstorben [67, 146]. Die WHO sagt in einer aktuellen Stellungnahme eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeit bei Durchführung von Screening-Mammographien von bis zu einem Drittel bei 50- bis 69-Jährigen voraus [12].

Für Frauen zwischen 40 und 49 Jahren ergab sich eine Verringerung der 15-Jahres-Sterblichkeit von nur ca. 20% [23, 67, 146]. Auf etwa bestehende, unterschiedliche Risikokonstellationen wurde bei den Berechnungen keine Rücksicht genommen.

Letztlich sind Mortalitätsraten über mehrere Jahre betrachtet jedoch auch einer gewissen Dynamik unterworfen, da sich Veränderungen in der Genauigkeit des Staging und in der Therapie bösartiger Tumoren positiv auf das Überleben ausgewirkt haben und damit Vergleiche der Wirksamkeit von Screening erschweren [5].

Der Nachweis kleiner, „low-grade-Tumoren“ bei negativem Nodalstatus ist eine Stärke der Mammographie. Sie führt zur Mortalitätsreduktion [175].

Die geringere Auswirkung auf die Mortalität junger Frauen wird häufig pathologisch erklärt: Das nicht selten aggressivere Wachstum der Mammakarzinome junger Frauen [16, 153, 189, 195] verhindert wahrscheinlich eine rechtzeitige Diagnose durch Mammographie in z. B. jährlichem Intervall [67]. Zudem ist das Erkennen der Malignome infolge der im Mittel dichteren Brustdrüsenkörper durch Mammographie zusätzlich erschwert [100, 159].

So entsprechen auch gerade die hereditären Mammakarzinome leider häufig einem höheren histologischen Grad (siehe auch 5.1.2 „Histologie richtig positiver Befunde“) [106, 113, 125, 174], während sie ungeachtet der oft schwierigen bzw. reduzierten Beurteilbarkeit bei dichtem Brustdrüsengewebe [100, 152, 159] im Allgemeinen keine generellen radiologisch, Röntgenmammographisch greifbaren Unterschiede im Vergleich zu den sporadischen Karzinomen aufweisen [88].

Zwar wurden bereits zahlreiche Studien zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Mammographie speziell an Risikopatienten durchgeführt [22, 31, 72, 106, 111, 113, 125, 126, 154, 174, 181, 191, 192], jedoch kann ohne Langzeitstudien hier noch keine definitive Aussage zu den Auswirkungen dieser Untersuchungen auf die Brustkrebsmortalität in diesem Patientenkollektiv getroffen werden [33].

Viele der im Rahmen der zitierten Studien untersuchten Risikopatientinnen sind sehr jung (Altersspanne: 19 – 71 Jahre; mittleres Alter 40 – 46,6 Jahre) (10.1.1 Tabelle 1). Die Rate der mammographisch detektierten familiären Mammakarzinome (besonders bei BRCA-Mutationsträgerinnen) ist im Vergleich zur Detektionsrate sporadischer reduziert [31].

Die Spezifität der Mammographie lag in allen aufgeführten Arbeiten über 95%, nur Leach et al. erhielten Werte knapp darunter (93,4%) (aus den publizierten Daten von Tilanus-Linthorst et al. ließ sich keine Spezifität ermitteln) (siehe auch 10.1.2 Tabelle 2). Die Mammographie erzielte bessere Werte für Spezifität als die MRM [106, 125, 126, 154, 174, 191, 192]. Nur Kuhl et al. erreichten mit der MRM eine um 0,4%-Punkte höhere Spezifität (97,2%) als mit der Mammographie (96,8%) [113].

Die Berechnung der Spezifität der Röntgen-Mammographie (99,09%) anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kongruiert mit denen der anderen Studien zum Thema (siehe auch 10.1.2 Tabelle 2).

Die Sensitivität der Mammographie in den neun erwähnten Studien lag zwischen Null [181, 182] und 42,9% [192], Median 36,4%. Die MRM war in jeder Studie das sensitivere Verfahren (siehe 10.1.2 Tabelle 2).

Die Sensitivität der Röntgen-Mammographie der vorliegenden Arbeit mit 12,5% ist vergleichsweise gering. Studien mit höherer Karzinom-Fallzahl und größerer Teilnehmerzahl zeigen höhere Werte für die Sensitivität der Röntgen-Mammographie (32,6% bis 42,9%) an [106, 113, 125, 174, 191, 192]. Die Werte für die Sensitivität der Mammographie in Studien mit weniger Teilnehmern und weniger detektierten Karzinomen lassen sich gut mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit in Einklang bringen [126, 154, 181, 182].

Daraus könnte abgeleitet werden, dass sich die Werte für die Sensitivität der Röntgen-Mammographie bei einer Erhöhung der Teilnehmerzahl an die der „größeren“ annähern würden. Ferner ist die Bestätigung einer naheliegenden Schlussfolgerung wie etwa, dass je jünger das mittlere Alter des Studienkollektivs oder je höher der Anteil Mutationsträger, desto geringer die Sensitivität der Röntgen-Mammographie anhand dieser Daten nicht zulässig. Der mutmaßliche Zusammenhang zwischen Risiko der Untersuchten, erhöhter Dichte des Brustdrüsenkörpers und Beurteilbarkeit der Mammogramme, den viele Autoren für die geringere Sensitivität der Mammographie bei Risikopatienten verantwortlich machen [100, 152, 159], lässt sich anhand dieser Studien nicht konsequent reproduzieren (siehe 10.1.1 und 10.1.2 Tabellen 1 und 2).

Die Angaben für die positiven Vorhersagewerte (PPV) der Mammographie differieren mit denen der MRM vergleichbar stark zwischen 8% und 88,9% in den unterschiedlichen Studien. Mögliche Gründe für diese Diskrepanz der positiven Vorhersagewerte, die auch bei der Röntgen-Mammographie gelten können, wurden unter Punkt 5.4.1 „MR-Mammographie“ bereits ausführlich erörtert (geringe Karzinom-Fallzahlen, unterschiedlich definiertes positives Ergebnis nach BI-RADS-Kategorie, etc.).

Die Chance, dass die Röntgen-Mammographie ein Karzinom richtig vorhersagte war in der vorliegenden Arbeit etwa 33% groß. Es wurden allerdings insgesamt nur dreimal positive Befunde (d.h. BIRADS 4 oder 5) erhoben.

Repräsentative und valide Aussagen zum PPV können erst bei großen Karzinom-Fallzahlen getroffen werden. Die Entscheidung, ob ein BI-RADS 3-Befund ein positives oder negatives Ergebnis darstellt, fällt bei der Betrachtung des PPV am meisten ins Gewicht: So sind die positiven Vorhersagewerte der drei Teilnehmer- und Karzinom-Fallzahl-stärksten Studien von Kuhl, Kriege und Leach auf den ersten Blick sehr unterschiedlich: Kuhl findet einen vergleichsweise hohen positiven prädiktiven Wert ($14/59 = 23,7\%$), Kriege und Leach einen ähnlich geringen ($18/225 = 8,0\%$ und $14/135 = 10,4\%$) [106, 113, 125]. Kuhl entschied sich, BI-RADS 3-Befunde als negative Befunde anzusehen, Kriege und Leach hingegen bewerteten sie als positive.

Durch Erweiterung des diagnostischen Regimes um eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung der Brust konnten Kuhl et al. eine Steigerung der Sensitivität auf 48,8% (Röntgen-Mammographie allein: 32,6%) bei jedoch gleichzeitiger Senkung der Spezifität auf 89% (Mammographie allein: 96,8%) erzielen [113]. Warner et al. gelangen auf diese Weise Diagnosen eines weiteren Karzinoms [192] bzw. sechs weiterer Malignome [191] (Sensitivitäten bei Kombination der Untersuchungen: 57,1% bzw. 63,6%; Mammographie allein: 42,9% bzw. 36,4%) bei ebenfalls negativem Einfluss auf die Spezifität (Kombination: 91,6%; Mammographie allein: 99,5%) [192] (siehe 10.1.2 Tabelle 2).

In der vorliegenden Arbeit konnte analog zu den Ergebnissen der erwähnten Studien die Sensitivität durch Hinzunehmen der Ultraschalldiagnostik auf 37,5% angehoben werden, die Spezifität blieb etwa gleich (ca. 99%). Das heißt, dass die Kombination aus Mammographie und Ultraschall in dieser Studie besser in der Lage war, zwischen benignen und malignen Befunden zu unterscheiden („Güte“) als die Mammographie allein.

Im vorausgegangenen Abschnitt und der Einleitung wurde bereits auf die Diagnostik von In-situ-Karzinomen aus Sicht der MRM eingegangen und ebenfalls erwähnt, dass ein Großteil der in den Studien detektierten Karzinomen histologisch als solche (DCIS) klassifiziert werden konnten. Hier soll demgegenüber zur Diagnostik von In-situ-Karzinomen aus Sicht der Röntgen-Mammographie Stellung bezogen werden:

Intraduktal wachsende Karzinome weisen eine höhere Tendenz zur Ausbildung suspekter Mikrokalzifikationen auf als infiltrierende [38, 135]. Es gehört – wie in der Einleitung beschrieben – zu den Stärken von einer modernen diagnostischen Mammographie, neben (asymmetrischen) Verdichtungen und Architekturstörungen, eben solche (Mikro-) Kalzifizierungen zu detektieren [96]. Das erklärt, warum auch ein Großteil der DCIS im Screening mammographisch diagnostiziert werden kann [101]. Zum Zeitpunkt ihrer Diagnose sind diese noch asyptomatisch.

Ohne die Mammographie wären die in den in den Tabellen 1 und 2 (10.1.1 und 10.1.2) erwähnten Studien an Risikokollektiven von insgesamt 180 Mammakarzinomen nur 162 bei insgesamt 4.279 Risikopatientinnen zu diesem Zeitpunkt entdeckt worden. 18 konnten nur durch Mammographie erkannt werden. Neun davon entsprachen einem DCIS, zwei weitere waren gemischte Karzinome (intraduktale Karzinome mit duktalem In-situ-Karzinom-Anteil) und eines wurde als intraduktales Karzinom klassifiziert [106, 113, 125, 126, 154, 174, 181, 182, 191, 192].

In der vorliegenden Arbeit wurden im betrachteten Zeitraum zwei DCIS detektiert, keines davon mittels Röntgen-Mammographie. Zur Ableitung repräsentativer und valider Schlüsse ist diese Karzinom-Fallzahl allerdings zu gering.

Insgesamt jedoch entfällt ein Großteil der nur durch Mammographie detektierbaren Karzinome auch bei familiär bedingtem Brustkrebs auf duktale In-situ-Karzinome. Auch wenn alle zitierten Studien und die vorliegende Arbeit zeigen, dass die MRM durchaus in der Lage ist, DCISs nachzuweisen (siehe 5.4.1 „MR-Mammographie“), so ist die Mammographie offensichtlich bei

Risikopatientinnen ein zurzeit nicht verzichtbarer Baustein in einer adäquaten Vorsorge.

Letztlich beträgt der einfache Gebührensatz einer Mammographie einer Seite in zwei Ebenen nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) zurzeit 26,23€ [9]. Im Vergleich zur MRM (einfacher Satz nach GOÄ: 233,15€ zzgl. Kontrastmittel) ist die Mammographie also wesentlich kostengünstiger.

Allerdings wird die Induktion malignen Wachstums durch regelmäßige Strahlenexposition bei wiederholten Mammographien immer wieder als vermeidbares, zusätzliches Risiko diskutiert [61]. Die durchschnittliche effektive Strahlendosis einer Mammographie beidseits in jeweils zwei Ebenen sollte nach Empfehlungen der Strahlenschutzkommission des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit etwa 0,5 mGy betragen [10]. Die Deutsche Gesellschaft für Senologie und der Bundesgesundheitsrat fordern bei einer Mammographie in zwei Ebenen einen nicht zu überschreitenden Richtwert von fünf mGy Parenchymdosis pro Brust [98]. Das entspricht etwa der von der Strahlenschutzkommission empfohlenen durchschnittlichen effektiven Dosis von 0,5 mGy bei einer Mammographie beidseits in zwei Ebenen. Die Institutionen setzten diesen Durchschnittswert für sich jedoch als Höchstwert fest. Die durchschnittliche Parenchym-Strahlendosis einer konventionellen Mammographie in zwei Ebenen [69, 200] sowie die der digitalen Röntgen-Mammographie liegt unterhalb dieses Wertes.

Epidemiologische Studien z. B. an Überlebenden der Atombomben auf Japan, Patienten nach Strahlentherapie etwa von Hodgkin-Lymphomen oder nach multiplen Durchleuchtungen im Rahmen der Tuberkulosebehandlung zwischen 1925 und 1954 bilden das Rückgrat der Annahmen des Risikos für die Induktion von Brustkrebs durch Röntgen-Mammographien [30, 82, 183]. Je jünger die Frauen zum Zeitpunkt der Strahlenexposition waren, desto höher waren die Auswirkungen [82, 122]. Unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Strahlung wurden dokumentiert. Zuvor bestehende Aberrationen im Erbgut könnten Grund für diese Prädisposition sein [183].

In der Einleitung ist ausgeführt worden, dass das Risiko der Brustkrebsinduktion auch durch Mammographie gerade für junge Frauen erhöht sei; insbesondere

Frauen mit positiver Familienanamnese für das hereditäre Mammakarzinom seien hier besonders betroffen. Deshalb sei der Nutzen der Untersuchung bei diesem Patientenkollektiv gewissenhaft abzuwägen [98, 124]. Den Otter et al. berechneten: Ein zusätzlicher Tumor soll durch Strahlung induziert werden, wenn zehn Frauen mit Nachweis einer Mutation in einem Brustkrebs-relevanten Gen 20 Mammographien erhalten [48]. Bei Zellen mit homozygot vorliegendem ATM-Gen (Erkrankung: Ataxia teleangiectatica, Synonym: Louis-Bar-Syndrom) (siehe auch 1.2 „Genetik des hereditären Mammakarzinoms“) ist eine Steigerung der Strahlensensibilität nachgewiesen worden [123, 145]. Das Li-Fraumeni Syndrom (Mutation im p53-Gen) soll eine Tumorentwicklung durch Strahlung begünstigen [134]. Wie sich analog dazu ionisierende Strahlung auf gesunde Zellen auswirkt, in denen eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen vorliegt, ist bisher nicht geklärt [32].

Schlussendlich sollte die Mammographie ihre Legitimation als leistungsfähige Modalität in der Brustkrebs-Vorsorge von familiär belasteten Patientinnen behalten.

Die diagnostischen Stärken der Mammographie bei zusätzlich angewendeter MRM lassen regelrecht Überlegungen zur weiteren Optimierung des Untersuchungsverfahrens und Spezialisierung auf junge Risikopatientinnen zu: Die Strahlenbelastung könnte halbiert werden durch Reduktion der Untersuchung auf die Erstellung nur eines Röntgenbildes pro Seite (eine Ebene). Die Effektivität der Mammographie in jeweils einer Ebene bei diesem Patientenkollektiv muss in zukünftigen Studien abgeschätzt werden und es bleibt abzuwarten, inwieweit bei jährlicher MRM der Standard der Zwei-Ebenen-Mammographie auf eine jährliche Ein-Ebenen-Mammographie reduziert werden kann [182].

5.4.3 Ultraschall der Brust

Berg et al. untersuchten 111 Patientinnen mit angenommenem oder bekanntem invasiven Brustkrebs. Sie fanden eine höhere Sensitivität des Ultraschalls im

Vergleich zu der der Röntgen-Mammographie bei der präoperativen Einschätzung invasiver Karzinome für Frauen mit dichtem Drüsenkörper: Durch Ultraschall kamen 39 von 47 Malignomen (83%) in sehr dichtem Drüsengewebe zur Darstellung. In der Mammographie waren nur 21 davon (44,7%) erkennbar [22]. Daran schließen sich die Ergebnisse einer Arbeit von Kolb et al. an, die ebenfalls eine höhere Sensitivität des Ultraschalls (US) als die der Mammographie (MX) im Screening von jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsenkörper zeigen (Alter \leq 49: 78,6% (US) und 58,0% (MX), Alter \geq 50: 74,0% und 82,7%; Brustdichte ACR-Code II-IV: 75,3% (US) und 64,4% (MX), ACR-Code I: 98% (MX), US nicht durchgeführt) [103].

Demgemäß wurde proklamiert, dass die Vorsorge junger Frauen besonders mit erhöhtem Risiko durch regelmäßige Ultraschalluntersuchungen so verbessert werden könnte [75, 103].

Kuhl et al. [111, 113], Warner et al. [191, 192] und Podo et al. [154] verglichen – wie auch die vorliegende Arbeit – die Leistungsfähigkeit von MRM, Mammographie und Ultraschall in der Detektion von Brustkrebs bei Frauen mit erhöhtem Risiko in verschiedenen Studien (siehe 10.1.1 und 10.1.2 Tabellen 1 und 2):

Die diagnostischen Kennzahlen des Ultraschalls sprechen darin bei allen für eine eher geringe Leistungsfähigkeit in der Vorsorge von Risikopatientinnen (Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert: Kuhl [113]: 39,5%, 90,5%, 11,3%; Warner 2001 [192]: 42,9%, 92,7%, 18,8%; Warner 2004 [191]: 33,3%, 96%, 29,2%; Podo [154]: 12,5%, 100%, 100%; vorliegende Arbeit: 37,5%, 99,03, 75%).

21 von 43 Karzinomen (45,7%) konnten Kuhl et al. durch Mammographie, klinische Untersuchung und Ultraschall bei 529 Risikopatientinnen erfassen. Sechs davon wurden in dieser Kombination der Modalitäten nur durch Ultraschall detektiert. Diese sechs waren allerdings auch in der MRM aufzufinden. Folgender Schluss wurde für die Vorsorge von Risikopatientinnen daraus gezogen: Bei Durchführung einer MRM ist kein zusätzlicher Gewinn durch Ultraschall zu erwarten (begrenzter Nutzen hingegen durch

Mammographie, siehe 5.4.2). Der Ultraschall mag der Überbrückung des relativ langen Zeitintervalls zwischen jährlichen Vorsorgeuntersuchungen dienen [113]. Keine Verbesserung der Detektionsrate konnten Warner et al. in ihrer früheren Studie an 196 Risikopatientinnen durch Hinzunehmen der Ultraschalldiagnostik zur Mammographie und klinischen Untersuchung nachweisen [192]. Das bestätigten erste Ergebnisse aus einer Studie von Podo et al. [154].

236 BRCA1-/2-Mutationsträgerinnen wurden von Warner et al. in einer weiteren späteren Studie untersucht: Hier konnten vier zusätzliche Karzinome durch den Ultraschall in Kombination mit Mammographie und klinischer Untersuchung beschrieben werden (insgesamt 14 von 22, Sensitivität: 63,6%). Nur noch zwei davon blieben mit zusätzlicher MRM unentdeckt [191].

In der vorliegenden Arbeit konnten mittels Ultraschall im ersten Untersuchungsdurchgang zwei Karzinome (bzw. zwei weitere Anteile eines Karzinoms) mehr detektiert werden als mit der Röntgen-Mammographie allein. Es handelte sich hier um zwei weitere Herde eines multizentrischen Karzinoms mit drei Anteilen, von denen im Mammogramm nur einer zur Abbildung kam (Sensitivität von Ultraschall allein und in Kombination mit Mammographie: 37,5%; Mammographie allein: 12,5%) (siehe 10.3.1 Tabelle 6 und 10.1.2 Tabelle 2). Für die Kombination mit MRM brachte auch der Ultraschall in der vorliegenden Arbeit (wie die Röntgen-Mammographie) keinen Vorteil.

Zu bedenken bleibt: Die Teilnehmerzahlen dieser aufgeführten Studien sind nicht sehr groß. Zur Validierung der Aussagen sind weitere Studien erforderlich. Die anderen oben häufig zitierten, größeren Studien verzichteten auf die Aufnahme von Ultraschall-Untersuchungen in das Studienprotokoll. Dort wurde das Verfahren erst für Biopsien und „second look“-Untersuchungen herangezogen [106, 125, 126, 174, 181].

5.5 Schlussfolgerungen

Die rekrutierten und untersuchten Frauen gehören einem Risikokollektiv für Mammakarzinome an, da die zugehörige Inzidenz die des sporadischen Mammakarzinoms in Deutschland übersteigt.

Ein Großteil der Erkrankten stammt aus der Gruppe von Patienten mit hohem Risiko (medianes Risiko der Erkrankten = 36%; medianes Risiko des Gesamtkollektivs = 35%).

Die MRM ist die leistungsfähigste Modalität zur Detektion von Mammakarzinomen bei familiär Risiko-belasteten Frauen. Eine alleinige Vorsorge mittels Ultraschall und Mammographie erscheint nicht ausreichend.

Halbjährliche Ultraschalluntersuchungen führten in dieser Studie zu keiner Verbesserung der Detektionsraten.

6 Literaturverzeichnis

1. (2004) American College of Radiology. ACR Practice Guideline for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast. Effective October 1, 2004 October 1, 2004 http://www.acr.org/s_acr/bin.asp?CID=549&DID=17775&DOC=FILE.PDF
2. (1998) American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. American College of Radiology, Reston, Va, 3. Aufl.
3. (2003) Breast Cancer and Screening <http://www.emro.who.int/ncd/publications/breastcancerscreening.pdf>
4. (2006) Datenreport 2006, Zahlen und Fakten über die Bundesrepublik Deutschland, Auszug aus Teil I. Statistisches Bundesamt, 1. Aufl.
5. (2003) Efficacy of screening <http://www.emro.who.int/ncd/publications/breastcancerscreening.pdf>
6. (2005) Empfehlungen zur MR-Mammographie. Rofo 03 (177): 474-475
7. (2001) European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening The European Commission 3. Aufl.
8. (2001) Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 358 (9291): 1389-1399
9. (2005) Gebührenordnungen für Ärzte und Zahnärzte. Deutscher Taschenbuch Verlag, 8. Aufl. 340
10. (2006) Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen - Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Berichte der Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit 2006 (51)
11. (1997) Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 349 (9064): 1505-1510
12. (2006) Screening for Breast Cancer
13. (2005) SEER Cancer statistics review 1975-2004: female breast cancer: trends in SEER incidence and U.S. mortality. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_04_breast.pdf

14. (2006) Statistisches Jahrbuch 2006. Statistisches Bundesamt, 1. Aufl.
15. (2003) Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. Schulz KD and Albert US W. Zuckschwerdt Verlag, München, 1. Aufl.
16. Albain KS, Allred DC, Clark GM (1994) Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* (16): 35-42
17. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Venter DJ (1998) The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer* 83 (11): 2335-2345
18. Armes JE, Trute L, White D, Southey MC, Hammet F, Tesoriero A, Hutchins AM, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Venter DJ (1999) Distinct molecular pathogeneses of early-onset breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a population-based study. *Cancer Res* 59 (8): 2011-2017
19. Armstrong K, Eisen A, Weber B (2000) Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 342 (8): 564-571
20. Baker LH (1982) Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* 32 (4): 194-225
21. Baltés S, Stegmaier C, Ziegler H, Zimmer J (2006) Brustkrebs - Daten und Trends zu Inzidenz, Mortalität und Überlebenszeiten im Saarland und in Rheinland-Pfalz. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland und Epidemiologisches Krebsregister Rheinland-Pfalz, Saarbrücken*, 1. Aufl.
22. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB (2004) Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233 (3): 830-849
23. Berry DA (1998) Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: a statistical appraisal. *J Natl Cancer Inst* 90 (19): 1431-1439
24. Bertz J GK, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H (2006) Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI Saarbrücken 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe 52-55
25. Bertz J KP, Schön D, Hentschel S, Katalinic A, Stegmaier C, Hundsdörfer G, Lehnert M, Ziegler H (2004) Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends Gesamtprogramm zur Krebsbekämpfung

- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland Saarbrücken 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe 48-51
26. Bevers TB, Anderson BO, Garber JE, Helvie M, Wiley EL (2006) Clinical Practice Guidelines in Oncology - Versiol 1.2006 Breast Cancer Screening and Diagnostic Guidelines National Comprehensive Cancer Network 20/03/2006
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast-screening.pdf
 27. Bick U (1997) [An integrated early detection concept in women with a genetic predisposition for breast cancer]. *Radiologe* 37 (8): 591-596
 28. Bobo JK, Lee NC, Thames SF (2000) Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 92 (12): 971-976
 29. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH (1997) False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 7 (8): 1231-1234
 30. Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR (1991) Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 125 (2): 214-222
 31. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM, van Geel AA, Menke M, Verhoog LC, van den Ouweland A, Obdeijn IM, Klijn JG (2001) Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 19 (4): 924-930
 32. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C (1997) Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 277 (12): 997-1003
 33. Calderon-Margalit R, Paltiel O (2004) Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int J Cancer* 112 (3): 357-364
 34. Carlin BP, Louis TA (2000) Bayes and empirical Bayes methods for data analysis. Chapman & Hall/CRC, New York, 2. Aufl.
 35. Carlson RW, Bevers TB, Daly MB, Krontiras H, MacDonald DJ, Mahoney MC, Theriault R, Ward JH (2005) Practice Guidelines in Oncology - Version 1.2005 NCCN Breast Cancer Risk Reduction National Comprehensive Cancer Network 11/02/2005
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast_risk.pdf

36. Chang-Claude J, Becher H, Hamann U, Schroeder-Kurth T (1995) [Risk assessment for familial occurrence of breast cancer]. *Zentralbl Gynakol* 117 (8): 423-434
37. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, Collyar DE, Cummings SR, Vogel VG, 3rd, Burstein HJ, Eisen A, Lipkus I, Pfister DG (2002) American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 20 (15): 3328-3343
38. Ciatto S, Del Turco MR, Bonardi R, Cataliotti L, Distante V, Cardona G, Bianchi S (1994) Non-palpable lesions of the breast detected by mammography--review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. *Eur J Cancer* 30A (1): 40-44
39. Claus EB, Risch N, Thompson WD (1994) Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 73 (3): 643-651
40. Clifford JL, Menter DG, Wang M, Lotan R, Lippman SM (1999) Retinoid receptor-dependent and -independent effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in F9 embryonal carcinoma cells. *Cancer Res* 59 (1): 14-18
41. Cuzick J (2003) Aromatase inhibitors in prevention--data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study). *Recent Results Cancer Res* 163 96-103; discussion 264-106
42. Cuzick J (2001) A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials. *Ann N Y Acad Sci* 949 123-133
43. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, Hamed A, Howell A, Powles T (2002) First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 360 (9336): 817-824
44. Daly MB (2005) Practice Guidelines in Oncology - Version 1.2006 NCCN Genetic/Familial High Risk Assessment. Breast and Ovarian Cancer National Comprehensive Cancer Network 12/14/2005 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf
45. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, Ikeda DM, Birdwell RL, Sawyer-Glover AM, Black JW, Plevritis SK, Jeffrey SS, Herfkens RJ (1998) Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology* 209 (2): 499-509

46. de Sanjose S, Leone M, Berez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, Louat T, Vilardell L, Borrás J, Viladiu P, Bosch FX, Lenoir GM, Sinilnikova OM (2003) Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer* 106 (4): 588-593
47. Decensi A, Serrano D, Bonanni B, Cazzaniga M, Guerrieri-Gonzaga A (2003) Breast cancer prevention trials using retinoids. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 8 (1): 19-30
48. Den Otter W, Merchant TE, Beijerinck D, Koten JW (1996) Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Res* 16 (5B): 3173-3175
49. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, Vitak B, Bjurstam N, Bjorneld L, Myles JP, Warwick J (2005) Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 7 (6): 258-265
50. Easton D.F. BCLC (2003) Familial breast cancer risks and the BCLC database 14th General Meeting Madrid The Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) and the International Collaborative Group on Familial Breast and Ovarian Cancer (ICG-FBOC) 2-4 June
51. Easton DF (2002) Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Res* 4 (5): 179-181
52. Easton DF (1999) How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res* 1 (1): 14-17
53. Easton DF, Ford D, Bishop DT (1995) Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* 56 (1): 265-271
54. Egan RL, Egan KL (1984) Automated water-path full-breast sonography: correlation with histology of 176 solid lesions. *AJR Am J Roentgenol* 143 (3): 499-507
55. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat JP, Longy M, Guinebretiere JM, Sauvan R, Noguchi T, Birnbaum D, Sobol H (1998) Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res* 58 (8): 1588-1592
56. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW (2005) Screening for breast cancer. *Jama* 293 (10): 1245-1256
57. Emery J, Walton R, Murphy M, Austoker J, Yudkin P, Chapman C, Coulson A, Glasspool D, Fox J (2000) Computer support for interpreting family histories of breast and ovarian cancer in primary care: comparative study with simulated cases. *Bmj* 321 (7252): 28-32

58. Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E (1999) Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 17 (1): 110-119
59. Euhus DM (2001) Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. *Breast J* 7 (4): 224-232
60. Evans DG, Lalloo F (2002) Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet* 39 (12): 865-871
61. Feig SA (2004) Adverse effects of screening mammography. *Radiol Clin North Am* 42 (5): 807-819, v
62. Feigin K, Keating D, Telford P, Cohen M (2004) The Contribution and Cost of Clinical Breast Examination in a Comprehensive Breast Cancer Screening Program RNSA 2004 Nov 30
63. Feldman JG, Carter AC, Nicastrì AD, Hosat ST (1981) Breast self-examination, relationship to stage of breast cancer at diagnosis. *Cancer* 47 (11): 2740-2745
64. Fenton JJ, Barton MB, Geiger AM, Herrinton LJ, Rolnick SJ, Harris EL, Barlow WE, Reisch LM, Fletcher SW, Elmore JG (2005) Screening clinical breast examination: how often does it miss lethal breast cancer? *J Natl Cancer Inst Monogr* (35): 67-71
65. Fischer U, Vosshenrich R, Probst A, Burchhardt H, Grabbe E (1994) [Preoperative MR-mammography in diagnosed breast carcinoma. Useful information or useless extravagance?]. *Rofo* 161 (4): 300-306
66. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N (1998) Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90 (18): 1371-1388
67. Fletcher SW, Elmore JG (2003) Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 348 (17): 1672-1680
68. Friedrich M (1998) MRI of the breast: state of the art. *Eur Radiol* 8 (5): 707-725
69. Gentry JR, DeWerd LA (1996) TLD measurements of in vivo mammographic exposures and the calculated mean glandular dose across the United States. *Med Phys* 23 (6): 899-903
70. Giersiepen K HC, Janhsen K, Lange C (2005) Brustkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (25):

71. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R (1995) Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. *Radiology* 196 (2): 415-419
72. Goffin J, Chappuis PO, Wong N, Foulkes WD (2001) Re: Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93 (22): 1754-1755
73. Gomez-Garcia EB, Ambergen T, Blok MJ, van den Wijngaard A (2005) Patients with an unclassified genetic variant in the BRCA1 or BRCA2 genes show different clinical features from those with a mutation. *J Clin Oncol* 23 (10): 2185-2190
74. Gordon PB (2002) Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin North Am* 40 (3): 431-441
75. Gordon PB, Goldenberg SL (1995) Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 76 (4): 626-630
76. Greene MH (1997) Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 72 (1): 54-65
77. Grunt TW, Puckmair K, Tomek K, Kainz B, Gaiger A (2005) An EGF receptor inhibitor induces RAR-beta expression in breast and ovarian cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 329 (4): 1253-1259
78. Guerrieri-Gonzaga A, Robertson C, Bonanni B, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Gulisano M, Johansson H, Intra M, Latronico A, Franchi D, Pelosi G, Johnson K, Decensi A (2006) Preliminary results on safety and activity of a randomized, double-blind, 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in premenopausal women. *J Clin Oncol* 24 (1): 129-135
79. Haberthur F, Saurenmann E, Schmid J (1990) [Does breast self-examination affect the stage of breast carcinoma?]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 79 (52): 1644-1648
80. Hackshaw AK, Paul EA (2003) Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88 (7): 1047-1053
81. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, Glazer PM, Ward B, Carter D, Matloff E, Bale AE, Alvarez-Franco M (2002) Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 359 (9316): 1471-1477
82. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT (1993) Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 85 (1): 25-31

83. Harms SE (1998) Breast magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 19 (1): 104-120
84. Harms SE (2005) The use of breast magnetic resonance imaging in ductal carcinoma in situ. *Breast J* 11 (6): 379-381
85. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB (1999) Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 340 (2): 77-84
86. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, Frost MH, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, McDonnell SK, Vockley CW, Deffenbaugh A, Couch FJ, Jenkins RB (2001) Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 93 (21): 1633-1637
87. Helbich TH, Stadler A, Wolf G (1999) [Staging of breast carcinoma. Value of diagnostic imaging]. *Radiologe* 39 (7): 546-554
88. Helvie MA, Roubidoux MA, Weber BL, Merajver SD (1997) Mammography of breast carcinoma in women who have mutations of the breast cancer gene BRCA1: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 168 (6): 1599-1602
89. Hetelekidis S, Schnitt SJ, Morrow M, Harris JR (1995) Management of ductal carcinoma in situ. *CA Cancer J Clin* 45 (4): 244-253
90. Heywang-Köbrunner SH (1999) Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft - Mammadiagnostik Dtsch. Röntgengesellschaft; Ausschluß für Mammadiagnostik 1. Aufl.
91. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C (1997) Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 24 (2): 94-108
92. Hilton SV, Leopold GR, Olson LK, Willson SA (1986) Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 147 (3): 479-486
93. Hopwood P, Lee A, Shenton A, Baildam A, Brain A, Lalloo F, Evans G, Howell A (2000) Clinical follow-up after bilateral risk reducing ('prophylactic') mastectomy: mental health and body image outcomes. *Psychooncology* 9 (6): 462-472
94. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtboes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365 (9453): 60-62

95. Jackson VP (1995) The current role of ultrasonography in breast imaging. *Radiol Clin North Am* 33 (6): 1161-1170
96. Jackson VP (2004) Diagnostic mammography. *Radiol Clin North Am* 42 (5): 853-870
97. Jacquemier J, Lidereau R, Birnbaum D, Eisinger F, Sobol H (2001) Assessing the risk of BRCA1-associated breast cancer using individual morphological criteria. *Histopathology* 38 (4): 378-379
98. Jung H (1998) [Mammography and radiation risk]. *Rofo* 169 (4): 336-343
99. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K (2002) Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346 (21): 1609-1615
100. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V (1993) Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *Jama* 270 (20): 2444-2450
101. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL (1995) Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *Jama* 273 (2): 149-154
102. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B (2001) Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama* 286 (18): 2251-2256
103. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (2002) Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 225 (1): 165-175
104. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, Horowitz E, El-Tamer MB, Schnabel FR (2004) The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer* 100 (10): 2079-2083
105. Konecny GE, Wilson CA, Slamon DJ (2003) Is there a role for epidermal growth factor receptor inhibitors in breast cancer prevention? *J Natl Cancer Inst* 95 (24): 1813-1815
106. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG (2004) Efficacy of MRI and mammography for

- breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351 (5): 427-437
107. Kuhl CK (2006) [Familial breast cancer: what the radiologist needs to know]. *Rofo* 178 (7): 680-687
 108. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH (1997) Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 203 (1): 137-144
 109. Kuhl CK, Kuhn W, Schild H (2005) Management of women at high risk for breast cancer: new imaging beyond mammography. *Breast* 14 (6): 480-486
 110. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211 (1): 101-110
 111. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH (2000) Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 215 (1): 267-279
 112. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH (2007) MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 370 (9586): 485-492
 113. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH (2005) Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 23 (33): 8469-8476
 114. Kuhl CK, Schrading S, Weigel S, Nussle-Kugele K, Sittek H, Arand B, Morakkabati N, Leutner C, Tombach B, Nordhoff D, Perlet C, Rieber A, Heindel W, Brambs HJ, Schild H (2005) [The "EVA" Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period]. *Rofo* 177 (6): 818-827
 115. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Gieseke J, Schild HH (1995) [Focal and diffuse lesions in dynamic MR-mammography of healthy probands]. *Rofo* 163 (3): 219-224

116. Lakhani SR, Easton DF, Stratton MR (1997) Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 349 (9064): 1505-1510
117. Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J, Sloane JP, Anderson TJ, van de Vijver MJ, Venter D, Freeman A, Antoniou A, McGuffog L, Smyth E, Steel CM, Haites N, Scott RJ, Goldgar D, Neuhausen S, Daly PA, Ormiston W, McManus R, Scherneck S, Ponder BA, Futreal PA, Peto J, Stoppa-Lyonnet D, Bignon YJ, Stratton MR (2000) The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res* 6 (3): 782-789
118. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, Farid LM, Venter D, Antoniou A, Storfer-Isser A, Smyth E, Steel CM, Haites N, Scott RJ, Goldgar D, Neuhausen S, Daly PA, Ormiston W, McManus R, Scherneck S, Ponder BA, Ford D, Peto J, Stoppa-Lyonnet D, Bignon YJ, Struewing JP, Spurr NK, Bishop DT, Klijn JG, Devilee P, Cornelisse CJ, Lasset C, Lenoir G, Barkardottir RB, Egilsson V, Hamann U, Chang-Claude J, Sobol H, Weber B, Stratton MR, Easton DF (1998) Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 90 (15): 1138-1145
119. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, Easton DF (2002) The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol* 20 (9): 2310-2318
120. Lalloo F, Baildam A, Brain A, Hopwood P, Evans DG, Howell A (2000) A protocol for preventative mastectomy in women with an increased lifetime risk of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 26 (7): 711-713
121. Lalloo F, Boggis CR, Evans DG, Shenton A, Threlfall AG, Howell A (1998) Screening by mammography, women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 34 (6): 937-940
122. Land CE, Hayakawa N, Machado SG, Yamada Y, Pike MC, Akiba S, Tokunaga M (1994) A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose. *Cancer Causes Control* 5 (2): 167-176
123. Lavin M (1998) Role of the ataxia-telangiectasia gene (ATM) in breast cancer. A-T heterozygotes seem to have an increased risk but its size is unknown. *Bmj* 317 (7157): 486-487

124. Law J (1997) Cancers detected and induced in mammographic screening: new screening schedules and younger women with family history. *Br J Radiol* 70 62-69
125. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM (2005) Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 365 (9473): 1769-1778
126. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, Pisano E, Schnitt SJ, Gatsonis C, Schnall M, DeAngelis GA, Stomper P, Rosen EL, O'Loughlin M, Harms S, Bluemke DA (2005) Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 103 (9): 1898-1905
127. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, Bluemke DA, Bowen DJ, Marcom PK, Armstrong DK, Domchek SM, Tomlinson G, Skates SJ, Gatsonis C (2007) Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 244 (2): 381-388
128. Leong CS, Daniel BL, Herfkens RJ, Birdwell RL, Jeffrey SS, Ikeda DM, Sawyer-Glover AM, Glover GH (2000) Characterization of breast lesion morphology with delayed 3DSSMT: an adjunct to dynamic breast MRI. *J Magn Reson Imaging* 11 (2): 87-96
129. Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH, Nogues C, Bieche I, Birnbaum D, Pallud C, Jacquemier J, Sobol H (2000) Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 60 (5): 1206-1210
130. Lu C, Speers C, Zhang Y, Xu X, Hill J, Steinbis E, Celestino J, Shen Q, Kim H, Hilsenbeck S, Mohsin SK, Wakeling A, Osborne CK, Brown PH (2003) Effect of epidermal growth factor receptor inhibitor on development of estrogen receptor-negative mammary tumors. *J Natl Cancer Inst* 95 (24): 1825-1833
131. Lux MP, Fasching PA, Bani M, Beckmann MW (2004) Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom - ein Update Teil II - Früherkennung, Prävention und Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* 64 1037-1051
132. Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW (2006) Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med* 84 (1): 16-28
133. Madjar H *Geräterichtlinien für die Mammasonographie Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Aufl.*

134. Malkin D (1994) p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1198 (2-3): 197-213
135. Mallon E, Osin P, Nasiri N, Blain I, Howard B, Gusterson B (2000) The basic pathology of human breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 5 (2): 139-163
136. Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A (2001) Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. *Breast Cancer Res* 3 (1): 55-60
137. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E (2000) Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 92 (13): 1081-1087
138. Mant D, Vessey MP, Neil A, McPherson K, Jones L (1987) Breast self examination and breast cancer stage at diagnosis. *Br J Cancer* 55 (2): 207-211
139. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT (1996) Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 77 (4): 697-709
140. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, Frost MH, Johnson JL, Sitta DL, Slezak JM, Crotty TB, Jenkins RB, Sellers TA, Hartmann LC (2001) Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (19): 3938-3943
141. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG (2001) Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 345 (3): 159-164
142. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L (2005) Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 11 (6): 382-390
143. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Claussen CD (1997) [Effect of age and menstrual cycle on mammography and MR mammography]. *Radiologe* 37 (9): 718-725

144. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD (1997) Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 203 (1): 145-149
145. Murnane JP, Kapp LN (1993) A critical look at the association of human genetic syndromes with sensitivity to ionizing radiation. *Semin Cancer Biol* 4 (2): 93-104
146. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359 (9310): 909-919
147. O'Malley MS, Fletcher SW (1987) US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer with breast self-examination. A critical review. *Jama* 257 (16): 2196-2203
148. Olson JE, Sellers TA, Iturria SJ, Hartmann LC (2004) Bilateral oophorectomy and breast cancer risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev* 28 (5): 357-360
149. Paepke S, G VM, Kaufmann M, Schwarz-Boeger U, Jacobs VR, Aigner M, Pfeifer K, Ehmer M, Huttner C, Blohmer JU, Kiechle M (2003) [Chemoprevention of breast cancer: a literature review and report on the current status in Germany]. *Zentralbl Gynakol* 125 (9): 338-345
150. Pennisi VR, Capozzi A (1989) Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesthetic Plast Surg* 13 (1): 15-21
151. Perry N, Broeders M, de Wolf C., Tornberg S (2001) European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. European Communities Publication, Luxembourg, 3. Aufl.
152. Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O (2003) Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 14 (1): 9-19
153. Pillers EM (1992) Histological grade of breast cancer in younger women. *Lancet* 339 (8807): 1483
154. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agnolo G, Natali PG, Crecco M, Grandinetti ML, Musumeci R, Trecate G, Bergonzi S, De Simone T, Costa C, Pasini B, Manuokian S, Spatti GB, Vergnaghi D, Morassut S, Boiocchi M, Dolcetti R, Viel A, De Giacomo C, Veronesi A, Coran F, Silingardi V, Turchett D, Cortesi L, De Santis M, Federico M, Romagnoli R, Ferrari S, Bevilacqua G, Bartolozzi C, Caligo MA, Cilotti A, Marini C, Cirillo S, Marra V, Martincich L, Contegiacomo A, Pensabene M, Capuano I, Burgazzi GB, Petrillo A, Bonomo L, Carriero A, Mariani-Costantini R, Battista P, Cama A, Palca G, Di Maggio C, D'Andrea E,

- Bazzocchi M, Francescutti GE, Zuiani C, Londero V, Zunnui I, Gustavino C, Centurioni MG, Iozzelli A, Panizza P, Del Maschio A (2002) The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 21 (3 Suppl): 115-124
155. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J (1998) Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 352 (9122): 98-101
156. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL (2004) Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 22 (6): 1055-1062
157. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL (2002) Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346 (21): 1616-1622
158. Rimer BK, Halabi S, Sugg Skinner C, Lipkus IM, Strigo TS, Kaplan EB, Samsa GP (2002) Effects of a mammography decision-making intervention at 12 and 24 months. *Am J Prev Med* 22 (4): 247-257
159. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, Key CR, Linver MN (1998) Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 209 (2): 511-518
160. Saltzstein SL (1984) Potential limits of physical examination and breast self-examination in detecting small cancers of the breast. An unselected population-based study of 1302 cases. *Cancer* 54 (7): 1443-1446
161. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, Lattanzio V, Del Maschio A (2004) Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 183 (4): 1149-1157
162. Sardanelli F, Podo F (2007) Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol* 17 (4): 873-887

163. Satake H, Shimamoto K, Sawaki A, Niimi R, Ando Y, Ishiguchi T, Ishigaki T, Yamakawa K, Nagasaka T, Funahashi H (2000) Role of ultrasonography in the detection of intraductal spread of breast cancer: correlation with pathologic findings, mammography and MR imaging. *Eur Radiol* 10 (11): 1726-1732
164. Schmutzler R, Beckmann MW, Kiechle M (2002) [Prevention of Familial Breast and Ovarian Cancer: Proposal For a Structured Surveillance Programme]. *Dtsch Arztebl* 99 (20): A 1372-1378
165. Schmutzler R, Löffler M, Windeler J, Thomas S, Bruns J, Rath T (2005) Von der Forschung zur Regelversorgung. *Dtsch Arztebl* 102 (50): A3486-A3488
166. Schmutzler R, Schlegelberger B, Meindl A, Gerber WD, Kiechle M (2003) [Counselling, genetic testing and prevention in women with hereditary breast- and ovarian cancer. Interdisciplinary recommendations of the consortium "Hereditary Breast- and Ovarian Cancer" of the German Cancer AiD]. *Zentralbl Gynakol* 125 (12): 494-506
167. Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Kurth BM (2004) Die Dachdokumentation Krebs. *Gesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004 (47): 429-436
168. Shellock FG, Kanal E (1999) Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 10 (3): 477-484
169. Sickles EA, Filly RA, Callen PW (1984) Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology* 151 (2): 467-470
170. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344 (11): 783-792
171. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH (2004) The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am* 42 (5): 793-806, v
172. Sobin LH, Wittekind C (2002) UICC: TNM Classification of malignant Tumours. Wiley, New York, 6. Aufl.
173. Stegmaier C, Ziegler H, Zimmer J (2007) 1967-2007: 40 Jahre Epidemiologisches Krebsregister Saarland. Saarland, Ministerium für Justiz, Gesundheit und Soziales, Saarbrücken, 1. Aufl.
174. Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, Beex L, Bult P, Hendriks JH, Laheij RJ, Massuger L, van Die LE, Wobbes T, Barentsz JO (2001) Magnetic

- resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93 (14): 1095-1102
175. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC (1999) The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer* 86 (3): 449-462
176. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A (1995) Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 2 (2): 94-98
177. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA (1995) Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 75 (10): 2507-2517
178. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Krusemo UB, Tot T, Smith RA (2000) The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 38 (4): 625-651
179. Tamburini M, Massara G, Bertario L, Re A, Di Pietro S (1981) Usefulness of breast self-examination for an early detection of breast cancer results of a study on 500 breast cancer patients and 652 controls. *Tumori* 67 (3): 219-224
180. Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A, Klijn J, Meijers-Heijboer H, van der Kwast T, Brekelmans C (2002) A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 102 (1): 91-95
181. Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Obdeijn AI, Oudkerk M (2000) Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer* 36 (4): 514-519
182. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de Koning HJ, Oudkerk M (2000) First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 63 (1): 53-60
183. Tokunaga M, Land CE, Tokuoka S, Nishimori I, Soda M, Akiba S (1994) Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 138 (2): 209-223
184. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P (1998) Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 352 (9122): 93-97

185. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, D'Aiuto G, Lovison F, Gucciardo G, Muraca MG, Pizzichetta MA, Conforti S, Decensi A, Robertson C, Boyle P (2003) Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 95 (2): 160-165
186. Vlaardingerbroek MT, den Boer JA (2003) *Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice*. Springer, 3. Aufl.
187. von Fournier D (1996) [Cost-benefit analysis in mammography screening]. *Radiologe* 36 (4): 300-305
188. von Minckwitz G, Prieshof B, Hofmann K, Jackisch C, Paepke S, Torode J, Kaufmann M (2002) Prävention mit Goserelin und Ibandronat bei prämenopausalen Frauen mit familiärem Mammakarzinomrisiko - Erste Erfahrungen in der GISS-Studie - Düsseldorf 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Poster
189. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ (1996) Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 74 (11): 1796-1800
190. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC (2006) Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *Jama* 295 (12): 1379-1388
191. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ, Meschino WS, Piron CA, Narod SA (2004) Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama* 292 (11): 1317-1325
192. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DE, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA (2001) Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (15): 3524-3531
193. Warren RM, Pointon L, Caines R, Hayes C, Thompson D, Leach MO (2002) What is the recall rate of breast MRI when used for screening asymptomatic women at high risk? *Magn Reson Imaging* 20 (7): 557-565
194. Weishaupt D, Koechli VD, Marincek B (2006) *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer-Verlag, 5. Aufl.

195. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P, Pandian MR, Harrington D, Clark GM, McGuire WL (1993) DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 28 (1): 9-20
196. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH (2005) *TNM-Atlas*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Heidelberg, 5. Aufl.
197. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002) *UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Springer Berlin Heidelberg New York, 6. Aufl.
198. Wooster R, Weber BL (2003) Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 348 (23): 2339-2347
199. Yen MF, Tabar L, Vitak B, Smith RA, Chen HH, Duffy SW (2003) Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer* 39 (12): 1746-1754
200. Young KC, Burch A (2000) Radiation doses received in the UK Breast Screening Programme in 1997 and 1998. *Br J Radiol* 73 (867): 278-287

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Heindel danke ich zunächst für die Möglichkeit, meine Dissertation bei ihm in seiner Klinik anfertigen zu können, für seine stets motivierenden Worte und sein Interesse an meiner Arbeit.

Ebenso danke ich ihm sehr für die Überlassung des Themas. Ganz besonders bin ich ihm aber auch wegen seiner sicherlich mühsamen Arbeit bei der Durchsicht meiner Texte zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. W. Böcker danke ich für seine Bereitschaft, als zweiter Berichterstatter meiner Arbeit tätig zu werden.

Ich danke der Deutschen Krebshilfe, die die als Multicenter-Studie angelegte Studie auch am Standort Münster über insgesamt vier Jahre unterstützte.

Ferner bin ich allen ärztlichen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie, die sich mit der sicher oft mühseligen Befundung der Untersuchungen der vielen Studienpatientinnen befasst haben zu Dank verpflichtet. Mein Dank gilt auch dem nicht ärztlichen Personal des Instituts, das sich stets freundlich und verständnisvoll um die Frauen kümmerte; besonders Frau A. Finnenkötter, die – wenn ich nicht erreichbar war – viel Zeit mit den Damen am Telefon verbrachte und mir akribisch Notizen hinterließ. Ihnen allen danke ich auch für den kollegialen und hilfsbereiten Umgang mit mir und die nette Arbeitsatmosphäre, die sie mir damit schufen.

Herrn Prof. Dr. med. Dipl. chem. B. Tombach danke ich für seine anfängliche Betreuung bei meiner Arbeit.

Frau Dr. B. Welling aus dem Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Münster gilt mein Dank für ihre Unterstützung bei der Risikoberechnung der Teilnehmerinnen und ihre verständlichen Erläuterungen humangenetischer Zusammenhänge.

Hervorheben möchte ich aber zwei Mitarbeiter des Instituts für Radiologie, die über die lange Zeit zu sehr geschätzten Freunden geworden sind: Frau Dr. med. S. Weigel, die zu jeder Zeit für mich und die Patientinnen bei Fragen bereitstand. Sie war unzählige Wochenenden und Überstunden stets gewissenhaft und überaus gründlich mit der Durchsicht und (Nach-)Befundung der Studienuntersuchungen beschäftigt, um eine umfassende und genaue

Datenerhebung sicherzustellen. Sie stand mir mit vielen, stets klaren Anregungen und Vorschlägen zur Seite. Frau Dr. Weigel führte mich mit professionellen und konsequenten Hinweisen und Hilfestellungen erst ans wissenschaftliche Schreiben heran.

Herrn M. Hempel danke ich nicht nur, dass er mir mit Rat und Tat bei Bildbearbeitung und Layout zur Seite stand, sondern auch wie die gute Seele, mich immer aufzuheitern wusste, wenn die Dinge mal nicht so liefen.

Beide hatten immer ein offenes Ohr für mich und waren während meiner mehr als vierjährigen Tätigkeit im Institut maßgeblich daran beteiligt, dass ich mich richtig wohl fühlte.

Zuletzt möchte ich ganz besonders meiner lieben Familie danken. Ohne sie und ihren starken Rückhalt hätte ich mein Studium in vielerlei Hinsicht nicht durchgehalten und ohne das stetige Fragen nach dem Fortschritt meiner Dissertation auch diese sicher nicht vollendet.

9 Erklärung

Hiermit gebe ich die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Leistungsfähigkeit bildgebender Verfahren zur Früherkennung des familiären Mammakarzinoms an einem humangenetisch definierten Risikokollektiv“ im Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. W. Heindel selbständig angefertigt habe. Ich habe nur die im Literaturverzeichnis aufgeführten Arbeiten dazu genutzt und darüber hinaus kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet und keine unerlaubte fremde Hilfe bezogen. Ferner habe ich diese Arbeit weder in der gegenwärtigen Form noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

10 Anhang

10.1 Risikoscreening in verschiedenen Studien

10.1.1 Tabelle 1: Material und Methoden

Studie	Design	Pat.-Zahl	BRCA1/2-Mutationen	Mittleres Alter (Spanne)	Pos. Untersuchung (BI-RADS)	Anzahl Karzinome	Follow-up-Jahre (Spanne)
Kuhl 2005 [112] Deutschland	nicht randomisierte, prospektive, Single-center-Studie	529	43	41,7 (27-59)	4-5	43	5,3 ^{\$}
Tilanus-Linthorst 2000 [180, 181] Niederlande	nicht randomisierte, prospektive, Single-center-Studie	109	12	41,5 (22-68)	4-5	3	1
Stoutjesdijk 2001 [173] Niederlande	retrospektive Single-Center-Kohortenstudie	179	Nicht erwähnt!	(21-71)	3-5 (4-5)	13	2
Warner 2001 [191] Kanada	Nicht randomisierte, prospektive Multicenter-St.	196 (US bei 186)	96 (59 BRCA1, 37 BRCA2)	43,3 (26-59)	4-5	7	1,5 ^{\$} (8-38 Monate)
Podo 2002 [153] Italien	Nicht randomisierte prospektive Multicenter-St.	105	?	55,3 (35-70)	?	8	(1-2)
Kriege 2004 [105] Niederlande	Nicht randomisierte prospektive Multicenter-St.	1909	354 (276 BRCA1, 77 BRCA2, 1 beide)	40 (19-72)	3-5 + 0	45	2,9 ^{\$}
Lehman 2005 [125] USA	Nicht randomisierte prospektive Multicenter-St.	367	Nicht erwähnt!	45	4-5	4	∅ [#]
Leach 2005 [124] England	Nicht randomisierte prospektive Multicenter-St.	649	120 (82 BRCA1, 38 BRCA2)	40 (31-55)	3-5	35	1-7 ^{\$}
Warner 2004 [190] Kanada	nicht randomisierte, prospektive, Single-center-Studie	236	236 (137 BRCA1, 99 BRCA2)	46,6 (26-65)	4-5	22	1-3 ^{&}
Vorliegende Arbeit	nicht randomisierte prospektive Singlecenter-Studie	109	17 (14 BRCA1, 3 BRCA2)	45,22 (30-71)	4-5	8 (n=3 entspr. multizentr.)	3 [*]

Legende:

^{\$} medianes follow-up-Jahre

[§] variable Untersuchungsintervalle (alle 6-54 Monate, Median 12); Einschluss in Studie über 6 Jahre

[#] „Prävalenzuntersuchung“, keine weitere follow-up-Betreuung

[&] 42% der Patientinnen haben nur eine Untersuchungs-Runde absolviert

^{*} das letzte Jahr galt der Validierung der Ergebnisse aus den vorangegangenen Untersuchungsdurchgängen

10.1.2. Tabelle 2: Ergebnisse einzelner Modalitäten und ihrer Kombinationen

Studie	MRM		MX		US		MRM + MX		MX + US		MRM + MX + US	
	Sens.	Spez. PPV	Sens.	Spez. PPV	Sens.	Spez. PPV	Sens.	Spez. PPV	Sens.	Spez. PPV	Sens.	Spez. PPV
Kuhl 2005	39/43 90,7%	97,2% 50%	14/43 32,6%	96,8% 23,7%	17/43 39,5%	90,5% 11,3%	40/43 93%	96,1% 42,1%	21/43 48,8%	21/176 11,9%	40/43 93%	- -
Tilanus-Linhorst 2000	3/3 100%	94,3% 33,3%	0/3 0%	- -			3/3 100%	- -				
Stoutjesdijk 2001	13/13 100%	93,1% (92,3%)	5/12 41,6% (41,6%)	96% 33,3% (63%)			13/13 100%	- -				
Warner 2001	6/7 85,7%	91% 26,1%	3/7 42,9%	99,5% 75%	3/7 42,9%	92,7% 18,8%	7/7 100%	86,2% 21,2%	4/7 57,1%	4/19 21,1%	7/7 100%	85,5% 21,2%
Podo 2002	8/8 100%	99% 88,9%	1/8 12,5%	100% 100%	1/8 12,5%	100% 100%		Nicht aufgeführt!		Nicht aufgeführt!		Nicht aufgeführt!
Kriege 2004	32/45 71,1%	89,8% 7,1%	18/45 40%	95% 8,0%			40/45 88,9%	- -				
Lehman 2005	4/4 100%	92,6% 12,9%	1/4 25%	98,1% 12,5%			4/4 100%	90,6% 10,5%				
Leach 2005	27/35 77,1%	81,4% 7,3%	14/35 40%	93,4% 10,4%			33/35 94,3%	76,8% 7,2%				
Warner 2004	17/22 77,3%	95,4% 45,9%	8/22 36,4%	99,8% 88,9%	7/21 33,3%	96,0% 29,2%	19/22 86,4%	- -	14/22 63,6%	- -	21/22 95,5%	92,1% 38,2%
Vorliegende Arbeit [#]	8/8 100%	97,9% 61,5%	1/8 12,5%	99,1% 33,3%	3/8 37,5%	99,6% 75%	8/8 100%	97,2% 57,1%	3/8 37,5%	99,1% 60%	8/8 100%	97,2% 57,1%

Legende:

Die Anzahl der richtig-positiven Resultate bezieht sich auf die Anzahl der richtig gestellten positiv validierten Einzelbefunde zu jeweils detektierten Läsionen. (Drei einzeln detektierte und zum Teil unterschiedlich eingestufte Läsionen wurden als multizentrisches Karzinom validiert. Sie gehen daher auch einzeln in die Berechnung der Sensitivität und des PPV ein.) Die Anzahl der richtig-negativen Resultate (Spez. = $RN/(RN+FP)$) wird aus der Anzahl der insgesamt unauffälligen (\leq BI-RADS 3) Untersuchungen bestimmt (BI-RADS 3 ist Schwellenwert für benigne Diagnose, als maligne werden Diagnosen mit BI-RADS 4 und 5 gewertet.)

Berechnung: Sens. = $RP/(RP+FN)$; Spez. = $RN/(RN+FP)$; PPV = $RP/(RP+FP)$
(R = richtig; P = positiv; F = falsch; N = negativ)

10.1.16 Tabelle 3: Kategorisierung gefundener Karzinome

Studie	Anzahl Brustkrebs	Anteil pTis		Anteil ≤ pT1b (incl. pTis)		Anteil pN+	
		n =	%	n =	%	n =	%*
Kuhl 2005 [112] Deutschland	31	7	23	16	51,6	5	16,1
Tilanus-Linthorst 2000 [180, 181] Niederlande	3	0	0	2	66,7	0	0
Stoutjesdijk 2001 [173] Niederlande	13	3	23	5	38,5	4	30,8
Warner 2001 [191] Kanada	7	1	14,3	7	100	0	0
Podo 2002 [153] Italien	8	Nicht aufgeführt!	Nicht aufgeführt!	Nicht aufgeführt!	Nicht aufgeführt!	Nicht aufgeführt!	Nicht aufgeführt!
Kriege 2004 [105] Niederlande	50 ^{\$}	6	12	25	50	6	14,3 [#]
Lehman 2005 [125] USA	4	1	25	3	75	0	0
Leach 2005 [124] England	35	6	17,1	19	54,3	5	15,6 ^{&}
<i>Warner 2004 [190] Kanada</i>	22	6	27,3	15	68,2	2	13,3 [§]
vorliegende Arbeit	8	2	25	8	100	1	12,5

Legende:

- * Der prozentuale Anteil nodal positiver Karzinome bezieht sich auf alle Brustkrebsfälle, bei denen der Nodalstatus untersucht wurde und auf die In-situ-Karzinome.
- \$ vgl. 10.1.1 Tabelle 1: In die Berechnungen der diagnostischen Kennzahlen gehen nur 45 Karzinome ein, weil fünf aus nicht aufgeführten Gründen von der Analyse ausgeschlossen wurden. Bei der Betrachtung der Tumorcharakteristiken (hier) werden alle 50 Karzinome aufgeführt.
- # Bei 42 Frauen mit Brustkrebs war der Nodalstatus bekannt (6/42).
- & Bei 32 Frauen mit Brustkrebs war der Nodalstatus bekannt (5/32).
- § Bei 15 Frauen mit Brustkrebs war der Nodalstatus bekannt (2/15).

10.1.17 Tabelle 4: Raten falsch positiver Diagnosen

Studie	Gesamtanzahl Untersuchungen (jährliche, ohne Kontrollen)	Anzahl benigner Resultate (RN + FP)	Modalität	Falsch positive Resultate (FP)	Verhältnis	Richtig positive Resultate (pro Person) (RP)
					FP : RP	
Kuhl 2005	1452	1409	MRM	308	7,9 : 1	39
			MX	45	3,2 : 1	14
			US	134	1 : 1	17
			MX+US	155	7,4 : 1	21
			MRM+MX	55	1,4 : 1	40
Tilanus-L. 2000	109	106	MRM	6	2 : 1	3
			MX	-		0
Stoutjesdijk 2001*	258	245	MRM	17	1,3 : 1	13
	262	250	MX	10	2 : 1	5
Warner 2001	196	189	MRM	17	2,8 : 1	6
	186	179	MX	1	0,3 : 1	3
			US	13	4,3 : 1	3
			MX+US	15	3,8 : 1	4
			MRM+MX+US	26	3,7 : 1	7
196	189	MRM+MX	26	3,7 : 1	7	
Podo 2002	105	97	MRM	5	0,6 : 1	8
			MX	3	3 : 1	1
			US	3	3 : 1	1
Kriege 2004*	4169	4124	MRM	420	13,1 : 1	32
			MX	207	11,5 : 1	18
Lehman 2005	367	363	MRM	27	6,75 : 1	4
			MX	7	7 : 1	1
			MRM+MX	34	8,5 : 1	4
Leach 2005*	1881	1846	MRM	344	12,7 : 1	27
			MX	121	8,6 : 1	14
			MRM+MX	428	13 : 1	33
Warner 2004	457	435	MRM	20	1,2 : 1	17
	450	429	MX	1	0,1 : 1	8
			US	17	2,4 : 1	7
			MRM+MX+US	34	1,6 : 1	21
Vorliegende Arbeit	218	212	MRM	5	0,8 : 1	6 [§]
			MX	2	2 : 1	1 [§]
			US	1	1 : 1	1 [§]
			MRM+MX	6	1 : 1	6 [§]
			MX+US	2	2 : 1	1 [§]
			MRM+MX+US	6	1 : 1	6 [§]

Legende:

* In diesen Studien wird „richtig positives“ als Untersuchung mit einem Ergebnis der BI-RADS-Kategorien III-V definiert (siehe auch 10.3.1 Tabelle 7).

§ In dieser Übersicht geht es um die Verhältnisse von falschen und richtigen Resultaten von Untersuchungen pro Person, nicht um die Anzahl detektierter Karzinome wie in den folgenden Tabellen. Daher wird das multizentrische Karzinom (mit drei Tumoranteilen) aus der ersten Screeningrunde (siehe 10.3.2, 10.3.3 Tabellen 9 und 10) hier als ein insgesamt richtiges Resultat gewertet.

10.2 Früherkennungsprogramm in Deutschland

10.2.1 Tabelle 5: Strukturiertes Früherkennungsprogramm des Konsortiums „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ der Deutschen Krebshilfe [166]

Zielgruppen:
<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit einer nachgewiesenen pathologischen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 • Frauen mit einer Verdopplung des 10-Jahres-Risikos für Brust- oder Eierstockkrebs und Ausschluss einer pathologischen Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 in den Familien (nicht informativer Gentest) oder Ablehnung der molekulargenetischen Diagnostik

Zeitraum:	Untersuchungen:	
	<i>Alle 6 Monate</i>	<i>Alle 12 Monate</i>
Ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie lebenslang ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Tastuntersuchung der Brust und der Eierstöcke • Ultraschalluntersuchung der Brust (mind. 7,5 MHz) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kernspintomographie der Brust (MRM) (endet in der Regel mit dem 55. Lebensjahr oder bei Involution des Drüsenparenchyms)
Ab dem 30. Lebensjahr lebenslang	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginale Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke (TVS) • Tumormarker Ca12-5 	<ul style="list-style-type: none"> • Mammographie der Brust

Legende:

¹ zusätzlich: regelmäßige Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlicher Einweisung

10.3 Ergebnisse und Auswertung der eigenen Daten

10.3.1 Tabelle 6: Gegenüberstellung der Treffsicherheit der BI-RADS-Klassifizierungen bei den Karzinomen

Nr.	Untersuchungsbefund der einzelnen Modalitäten, ihrer Kombinationen (BI-RADS) & Bewertung (Bwrtg)													
	BIRADS US	Bwrtg #	BIRADS MX	Bwrtg #	BIRADS MRM	Bwrtg #	BIRADS MX+US	Bwrtg #	BIRADS MX+MR	Bwrtg #	BIRADS US+MR	Bwrtg #	BIRADS US,MX,MR	Bwrtg #
1 ^{&}	4	RP	1	FN	4	RP	4	RP	4	RP	4	RP	4	RP
2 ^{&}	5	RP	5	RP	5	RP	5	RP	5	RP	5	RP	5	RP
3 ^{&}	5	RP	1	FN	5	RP	5	RP	5	RP	5	RP	5	RP
4	1*	FN	1	FN	4	RP	1	FN	4	RP	4	RP	4	RP
5	1	FN	1	FN	4	RP	1	FN	4	RP	4	RP	4	RP
6	1 [§]	FN	1 [§]	FN	4	RP	1	FN	4	RP	4	RP	4	RP
7	1 [§]	FN	1 [§]	FN	4 [§]	RP	1	FN	4	RP	4	RP	4	RP
8	1 [§]	FN	1 [§]	FN	4	RP	1	FN	4	RP	4	RP	4	RP
RP ges.		3		1		8		3		8		8		8
FN ges.		5		7		0		5		0		0		0

Legende:

& multizentrisches Karzinom mit 3 Anteilen

* entspricht initialem Befund; unter Kenntnis des MRM-Befundes \geq BI-RADS 4

§ auch unter Kenntnis des MRM-Befundes $<$ BI-RADS 4

§ initial BI-RADS 0, Verlaufskontrolle nach 3 Monaten empfohlen; hier Größenprogredienz, BI-RADS 4

Validierung durch positive Histologie

10.3.2 Tabelle 7: Übersicht über die detektierten Karzinome

CA-Nr.	Runde	Risiko	Mutation	Familienanamnese	Alter	Histologie	pTNMG-Kategorien				Östrogen Rez.	Progesteron Rez.	HER-2/neu
							T	N	M	G			
1	1	20%	BRCA2-UV	Mutter BK mit 42J., Großmutter BK mit 75J.	39	multi-zentrisches invasiv duktales Karzinom	1b	0	0	II	neg.	neg.	neg.
2							1b	0	0	III			
3							1b	0	0	III			
4	1	16%	BRCA1/2-neg.	Mutter BK mit 74J., 3 Schw. BK mit 51J., 53J., 60J.	63	invasiv duktales Karzinom	1b	0	0	I	pos.	pos.	keine Analyse
5	1	70%	BRCA2-pos.	Großmutter BK mit 46J., Schw. BK mit 46J., 3 Tanten BK mit 49J., 70J., 70J.	49	duktulo-lobulär invasives Karzinom	1b	1a	0	II	pos.	pos.	pos.
6	2	37%	BRCA1/2-neg.	2 Schw. mit 38J und 43J, Tante mit 45J., Cousine mit 32J.	49	duktales In-situ-Karzinom (DCIS)	is	0	0	III	pos.	neg.	neg.
7	2	35%	BRCA1/2-neg.	Mutter mit 49J., Großmutter mit 49J.	33	invasiv duktales Karzinom	1b	0	0	I	pos.	pos.	pos.
8	2	38%	Nicht getestet	Mutter mit 36J., Tante mit 46J.	58	duktales In-situ-Karzinom (DCIS)	is	0	0	III	keine Analyse		

10.3.3 Tabelle 8: Falsch positive Indikationsstellungen zur Probenentnahme

Nr.	BI-RADS-Kategorisierung der einzelnen Modalitäten, ihrer Kombinationen & Bewertung* (Bwrtg)												Histologie		
	US	Bwrtg	MX	Bwrtg	MRM	Bwrtg	MX+ US	Bwrtg	MX+ MR	Bwrtg	US+ MR	Bwrtg		US,MX, MR	Bwrtg
1*	1	RN	4	FP	1	RN	4	FP	4	FP	1	RN	4	FP	Multiple Adenosen, Skleradenosen, radiäre Narbe mit duktaler Hyperplasie u. Anschnitte flacher epithelialer Atypien
2*	1	RN	1	RN	4	FP	1	RN	4	FP	4	FP	4	FP	Fibroadenom
3*	4	FP	4	FP	4	FP	4	FP	4	FP	4	FP	4	FP	Fibroadenom, Stromahyalinose, Fibrose
4*	3	RN	1	RN	4	FP	3	RN	4	FP	4	FP	4	FP	Regressiv verändertes Fibroadenom
5*	1	RN	1	RN	4	FP	1	RN	4	FP	4	FP	4	FP	Skleradenosen [§]
6* [#]	3	RN	3	RN	4	FP	3	RN	4	FP	4	FP	4	FP	Benignes fibröses Histiocytom
FP ges.		1		2		5		2		6		5		6	
RN ges.		5		4		1		4		0		1		0	

Legende:

- * Benignität der Läsionen wurde durch Histopathologie belegt (Validierung)
- # Diese Läsion korrelierte mit einem Tastbefund (siehe Text).
- § Kann retrospektiv nicht als Korrelat aufgefasst werden: MRM der 3. Untersuchungsrunde zeigte den unveränderten Befund; in den Kontroll-MR-Mammographien war die Läsion größenregredient und erhielt im weiteren Verlauf ein BI-RADS 3.

10.3.4 Tabelle 9: Halbjährliche Kontrolluntersuchungen

Untersuchungs- Runde	Anzahl pro Modalität			Gesamtanzahl Kontrollen
	<i>US*</i>	<i>MX</i>	<i>MRM</i>	
1	41	5	12	58
2	27	3	16	46
Gesamtanzahl Kontrollen	68	8	28	104
Gesamtanzahl Untersuchungen (incl. Kontrollen)	286	226	246	

Legende:

* Anzahl von Indikationen zur halbjährlichen Ultraschallkontrolle in jährlichen („vollen“) Untersuchungsrounden (abgesehen vom Studienprotokoll, das regulär halbjährliche Kontrollen durch Ultraschall vorsah)