

# **Dissertation**

## **Vergleichende Analyse der morphologischen und dynamischen Charakteristika von Brustläsionen, die mittels 1,5 vs. 3 T MRT biopsiert wurden: Unterschiede und Gemeinsamkeiten im diagnostischen Outcome und in der Machbarkeit der Intervention**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Verfasser: Johannes Dvořák, geb. am 15.03.1991 in Erfurt,  
wohnhaft in Nordhausen

Jena 2017

1. Betreuer/Gutachter:

Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber

2. Betreuer/Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. Ansgar Malich

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Ingo Runnebaum

Disputation:

Erfolgt in Jena, am 04.09.2017

Amtierender Dekan in Jena:

Prof. Dr. Klaus Benndorf

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Brustkrebs in Deutschland.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Risikofaktoren.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3 Histologische Entitäten von Mammaläsionen.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Screeningverfahren in der Bildgebung.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4.1 Selbstuntersuchung der Brust und klinische Untersuchung.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4.2 Mammographie.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4.3 Ultraschall.....</b>	<b>15</b>
<b>1.4.4 MRT.....</b>	<b>15</b>
<b>1.5 Diagnostik.....</b>	<b>16</b>
<b>1.5.1 Inspektion und Palpation.....</b>	<b>16</b>
<b>1.5.2 Mammographie.....</b>	<b>16</b>
<b>1.5.3 Ultraschall.....</b>	<b>17</b>
<b>1.5.4 MRT.....</b>	<b>18</b>
<b>1.5.4.1 Vorteile der MRM.....</b>	<b>18</b>
<b>1.5.4.2 Indikationen.....</b>	<b>18</b>
<b>1.6 Intervention.....</b>	<b>19</b>
<b>1.6.1 Stereotaxie.....</b>	<b>19</b>
<b>1.6.2 Ultraschall-gestützte Biopsie.....</b>	<b>20</b>
<b>1.6.3 MRT-gestützte Biopsie.....</b>	<b>20</b>
<b>1.7 Limitationen, Kontraindikationen und Komplikationen am MRT.....</b>	<b>20</b>
<b>1.8 MR-Zeichen.....</b>	<b>21</b>
<b>1.9 Scoring und Klassifikation.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Fragestellung.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Patienten und Methodik.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Patientenauswahl.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Technischer Einsatz der Philips MRT-Geräte am SHK.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.1 Philips 1,5T Intera-Achieva.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.2 Philips 3T Ingenia.....</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Ablauf der MR-Untersuchung.....</b>	<b>26</b>

3.4 Spulensysteme und Biopsie.....	27
3.5 MR-Zeichen.....	28
3.6 Das CAD-System als Grundlage der kinetischen Analyse der MR-Zeichen..	29
3.7 Histologie.....	30
3.8 Statistik.....	30
4. Ergebnisse.....	31
4.1 Deskriptions-Analyse der untersuchten MR-Zeichen.....	31
4.2 Summenscore- und ROC-Analyse.....	49
4.3 Korrelationen.....	51
5. Diskussion.....	52
5.1 Eigene Ergebnisse.....	52
5.1.1 Deskriptive Fakten und Auffälligkeiten der Malignitätskriterien in der Mamma-MR.....	53
5.1.2 Summenscore-Analyse.....	60
5.1.3 Korrelationen.....	62
5.2 Bewertung der Analysen und mögliche Einflüsse auf die Qualität der Ergebnisse.....	64
5.2.1 Deskription.....	64
5.2.2 Summenscore-Analyse.....	65
5.2.3 Korrelationen.....	66
5.3 Umsetzung der Datenaufarbeitung sowie Kritik und resultierende Ableitungen.....	66
5.4 Zusammenfassung und Beantwortung der Fragestellungen.....	68
5.5 Schlussfolgerung und Ausblick.....	70
Literatur-und Quellenverzeichnis.....	72
Weblinks.....	86
Danksagung.....	87
Ehrenwörtliche Erklärung.....	88
Anhang.....	89

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	
<p><u>A.</u>: Arteria</p> <p><u>ACR</u>: American College of Radiology</p> <p><u>ADH</u>: Atypische Duktale Hyperplasie</p> <p><u>ATM</u>: Brustkrebs-Gen</p> <p><u>AUC</u>: Area Under Curve</p> <p><u>AZ</u>: Allgemeinzustand</p> <p><u>BI-RADS</u>: Breast Imaging Reporting and Data System</p> <p><u>BRCA 1/2</u>: Breast Cancer Gene 1 / 2</p> <p><u>BRIP</u>: Brustkrebs-Gen</p> <p><u>Ca</u>: Karzinom, Cancer</p> <p><u>CAD</u>: Computer Aided Detection</p> <p><u>cc</u>: cranio-caudal</p> <p><u>CHEK2</u>: Brustkrebs-Gen</p> <p><u>CIS</u>: Carcinoma In Situ</p> <p><u>cm</u>: Zentimeter</p> <p><u>DCIS</u>: Duktales Carcinoma In Situ</p> <p>DWI: Diffusionsbildgebung</p> <p><u>Dyn.</u>: Dynamik</p> <p><u>EPI</u>: Echo-Planar-Imaging</p> <p><u>flash</u>: fast low angle shot</p> <p><u>Flip(angle)</u>: Anregungswinkel</p> <p><u>FOV</u>: Field Of View</p> <p><u>g</u>: Gramm</p> <p><u>GD-DTPA</u>: Gadolinium-Diethyltriaminpentaazetat</p> <p><u>GFR</u>: glomeruläre Filtrationsrate</p> <p>HER: Herceptin-Reszeptor</p> <p>HRT: Hormonersatztherapie</p> <p><u>IC</u>: Invasives Karzinom</p> <p><u>ICD</u>: International classification of Diseases</p> <p><u>IDC</u>: Invasives Duktales Karzinom</p> <p><u>ILC</u>: Invasives Lobuläres Karzinom</p> <p><u>IR</u>: Inversion Recovery</p> <p><u>i.v.</u>: intravenous</p> <p><u>KG</u>: Körpergewicht</p> <p><u>kg</u>: Kilogramm</p> <p><u>KI</u>: Konfidenzintervall</p> <p><u>KM</u>: Kontrastmittel</p> <p><u>LCIS</u>: Lobuläres Carcinoma In Situ</p>	<p><u>LK</u>: Lymphknoten</p> <p><u>mm</u>: Millimeter</p> <p><u>mmol</u>: Millimol</p> <p><u>mGy</u>: Milligray</p> <p><u>mic</u>: mikroskopisch</p> <p><u>min</u>: Minute</p> <p><u>MIP</u>: Maximum Intensity Projection</p> <p><u>mlo</u>: mediolateral-oblique (Schrägaufnahme)</p> <p><u>MR</u>: Magnet Resonance</p> <p><u>MRI</u>: Magnet Resonance Imaging</p> <p><u>MRM</u>: Magnet Resonance Mammography</p> <p><u>MRT</u>: Magnetresonanztomographie</p> <p><u>ms</u>: Millisekunde</p> <p><u>MTRA</u>: Medizinisch-Technisch-Radiologische(r) Assistent(in)</p> <p><u>NDH</u>: Nordhausen</p> <p><u>NPV</u>: Negative Predictive Value</p> <p><u>NSA</u>: Number of Signals Averaged</p> <p><u>PACS</u>: Picture Archivisation and Communication System</p> <p><u>PaIB</u>: Brustkrebs-Gen</p> <p><u>PPV</u>: Positive Predictive Value</p> <p><u>ROC</u>: Receiver Operating Characteristics</p> <p><u>ROI</u>: Region Of Interest</p> <p><u>Rr.</u>: Rami</p> <p><u>SENSE</u>: Sensitivity Encoded</p> <p><u>SHK</u>: Südharzlinikum Nordhausen</p> <p><u>SNR</u>: Signal-Noise-Relation (Signal-zu-Rausch-Verhältnis)</p> <p>SPAIR: Spectral-Attenuated-Inversion-Recovery</p> <p><u>TE</u>: Echozeit</p> <p><u>TFE</u>: turbo-field-echo</p> <p><u>TNM</u>: Classification of malignant tumors</p> <p><u>TP53</u>: tumor protein 53</p> <p><u>TR</u>: Repetitionszeit</p> <p><u>transv.</u>: transversal</p> <p><u>TSE</u>: turbo-spin-echo</p> <p><u>T1/T2</u>: Gewichtungen im MRT</p> <p><u>UICC</u>: Union Internationale Contre le Cancer</p> <p><u>2D</u>: zweidimensional</p> <p><u>3D</u>: dreidimensional</p>

Tabelle Nr. 1) BI-RADS<sup>®</sup> - Score

Tabelle Nr. 2) Göttingen-Punkteschema

Tabelle Nr. 3) Signifikanzniveau der ROC-Analyse

Tabelle Nr. 4) Cut-off-Werte (Anzahl der gleichzeitig zutreffenden Malignitätskriterien)

Tabelle Nr. 5) Korrelationen der Merkmale an beiden Geräten bezüglich gemeinsamen Auftretens

Tabelle Nr. 6) Technische Angaben 1,5T MRT Intera - Achieva von Philips

Tabelle Nr. 7) Technische Angaben 3T MRT Ingenia von Philips

Abb. Nr. 1) Beispiel einer Biopsievorrichtung mit Positionierung und Einstellen des Trocars

Abb. Nr. 2) Verteilung der Histologien

Abb. Nr. 3) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Wash in >100% sowie der Anteil der benignen Befunde bei Wash in ≤100% (PPV,NPV)

Abb. Nr. 4) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Wash out <-10% und Anteil der benignen Befunde bei Plateau/kontinuierlichem Enhancement (PPV,NPV)

Abb. Nr. 5) Verteilung des Blooming Merkmals an beiden Geräten

Abb. Nr. 6) Anteil der Befunde mit Blooming bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie

Abb. Nr. 7) Anteil der invasiv malignen Befunde bei vorhandenem Ringenhancement & Anteil der benignen Befunde bei Läsionen ohne Ringenhancement (PPV,NPV)

Abb. Nr. 8) Anteil der invasiv malignen Befunde bei vorhandener Kombinationsvariable & Anteil der benignen Befunde bei Läsionen ohne die Variable (PPV,NPV)

Abb. Nr. 9) Verteilung des Merkmals Berandung

Abb. Nr. 10) Anteil der invasiv malignen Befunde bei vorliedender unscharfer/spikulierter Berandung & Anteil der benignen Befunde bei scharfer Berandung (PPV,NPV)

Abb. Nr. 11) Verteilung des Merkmals Homogenität der Läsion

- Abb. Nr. 12) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Inhomogenität und Anteil der benignen Befunde bei Homogenität (PPV, NPV)
- Abb. Nr. 13) Anteil der hypointensen Befunde als Malignitätszeichen bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie
- Abb. Nr. 14) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Hypointensität und Anteil der benignen Befunde bei Iso-/Hyperintensität (PPV, NPV)
- Abb. Nr. 15) Anteil der Befunde (nach B-Code) bei runder Form
- Abb. Nr. 16) Anteil der Befunde (nach B-Code) bei non-mass-lesions
- Abb. Nr. 17) Anteil der spikulierten Befunde als Malignitätszeichen bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie
- Abb. Nr. 18) Anteil der invasiv malignen Befunde bei spikulierter Form und Anteil der benignen Befunde bei nicht-spikulierter Form (PPV, NPV)
- Abb. Nr. 19) Verteilung des Merkmals umgebendes Ödem an beiden Geräten
- Abb. Nr. 20) Anteil der Befunde mit Ödemen bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie
- Abb. Nr. 21) Verteilung des Merkmals zuführendes Gefäß an beiden Geräten
- Abb. Nr. 22) Anteil der Befunde mit zuführendem Gefäß bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie
- Abb. Nr. 23) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Befunden mit zuführendem Gefäß und Anteil der benignen Befunde bei Befunden ohne Gefäß (PPV, NPV)
- Abb. Nr. 24) ROC-Analyse, Graph zur Summenscore-Errechnung

### **Zusammenfassung**

In der Mamma-MR spielen zur Beurteilung von Läsionen dynamische Charakteristika im

Zeitverlauf des KM-Verhaltens u.a. durch CAD neben der morphologischen Beschreibung eine zentrale Rolle. Bei der Dynamikauswertung wird der Messwert einer Region Of Interest (ROI) computerbasiert in Zeitintensitätskurven umgerechnet dargestellt. So können initiale native KM-Intensität und der postinitiale Verlauf nach KM-Gabe beurteilt werden (Wash in; Wash out). Weitere dynamische Merkmale sind Blooming und Ringenhancement im Zeitverlauf nach KM-Gabe. Morphologische Malignitätskriterien sind u.a. die Homogenität, die Signalintensität (in T2-Wichtung), Berandung, Form der Herde, ein sichtbar zuführendes Gefäßes zur Läsion sowie die Beurteilung eines perifokalen Ödems. Schwerpunkt dieser Studie war der Vergleich dieser Merkmale zwischen dem 1,5T MRT und dem 3T MRT bei MR-gestützt histologisch gesicherten und nur im MR sichtbaren Läsionen <1cm. Untersucht wurde die Häufigkeit und diagnostische Aussagekraft der Charakteristika bezüglich Malignität. Die Rolle der 3T basierten Biopsien im Vergleich zum 1,5T System wurde ebenfalls geprüft. So fanden im Zeitraum von Dezember 2006 - August 2013 insgesamt 420 Interventionen an beiden MRTs statt. 75 Interventionen wurden abgebrochen, somit erfolgten 345 histologische Aufarbeitungen, als Grundlage der vorliegenden Prüfungen der Merkmale mittels Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Tests, Summenscore-Analysen, ROC-Diagrammen und multivariaten Analysen inklusive Korrelationstabellen. Die Abbruchquote lag am 1,5T Gerät bei 19,5% (3T 9,9%). Es wurden am 1,5T Gerät bei 19,6% invasive maligne Histologien gesichert (3T 28,1%). DCIS (B5a-Befunde) wurden am 1,5T MRT bei 13,1% nachgewiesen (3T 20,3%). B3-Befunde resultierten in 11% am 1,5T Gerät (3T 6,3%). Non-mass-lesions wurden am 1,5T MRT zu 38,5% detektiert (3T 46,7%). Unter dem Gesichtspunkt „Malignität bei vorliegendem MR-Zeichen vs. Benignität ohne Malignitätsmerkmal“ ergaben sich statistisch signifikant in der Deskription lediglich am 1,5T MRT die folgenden Charakteristika: Blooming mit einem PPV von 33,8% und NPV von 79,9% (p=0,02); hohe Spezifität: 70,3%. Wash in >100% mit nachfolgendem Wash out <10% mit einem PPV von 31% und NPV von 84,5% (p=0,008); Sensitivität: 72,7%. Unscharfe/spikuliert Berandung mit einem PPV von 30% und NPV von 83,8% (p=0,018); Sensitivität: 76,4%. Inhomogene Läsionen mit einem PPV von 30,5% und NPV von 84,8% (p=0,009); Sensitivität: 76,4%. Hypointense Läsionen (T2) mit PPV von 31,9% und NPV von 83,5% (p=0,007); Sensitivität: 69,1%. Spikuliert Form mit einem PPV von 45,2% und NPV von 83,8% (p=0,000); Sensitivität: 54,5%; hohe Spezifität: 78,5%. Ödeme mit einem PPV von 38,7% und einem von 77,7% (p=0,046); Sensitivität: 27,3%; hohe Spezifität: 88%. Am 3T MRT war in der Deskription lediglich das folgende Zeichen statistisch auffallend signifikant: Sichtbar zu einer Läsion zuführendes Gefäß mit einem PPV von 53,6% und einem

NPV von 88,9% ( $p=0,08$ ); Sensitivität: 88,9%. Bei der Summescoreanalyse ergab sich beim 1,5T Gerät ein geeigneter Cutoff-Wert von 4 bzw. 5 gleichzeitig vorliegenden Malignitätskriterien für die Diagnostik von Malignität. Am 3T MRT ist bei 5 Merkmalen ein geeigneter Cut-off Wert erreicht worden. Die Analyse an beiden Geräten war statistisch signifikant ( $p<0,05$  für  $AUC>0,5$ ). Die morphologischen Kriterien hingen am 1,5T MRT bezüglich der Korrelationsanalysen nach dem Prinzip „tritt Merkmal A auf, tritt auch Merkmal B auf“ signifikant ( $p<0,05$ ) enger zusammen als am 3T MRT (außer „zuführendes Gefäß“). Das beinhaltete am 1,5T Gerät die Kriterien Berandung, Ödem, Hypointensität in T2 und Inhomogenität. Die Korrelationen der einzelnen Features waren bezogen auf die Dynamik untereinander signifikant am 3T MRT besser (Wash in, Wash out, Blooming, Ring-enhancement). Als einziges als signifikant untersuchtes morphologisches Kriterium der Gefäßzuführung am 3T MRT korreliert es ebenfalls signifikant besser mit einem dynamischen Kriterium, wie dem Blooming. Die deutlich häufiger signifikanten Analysen insgesamt am 1,5T MRT lassen sich durch die im Vergleich zum 3T Gerät erheblich höheren Fallzahlen begründen. Die niedrigeren Abbruchquoten am 3T Gerät ermöglichten eine zuverlässigere Durchführbarkeit der Biopsien. Eine höhere Auflösung sowie dünnerer Schichten am 3T Gerät ermöglichten die Detektion von mehr spikulierten Befunden als am 1,5T MRT und somit die Detektion mehrerer Karzinome bzw. DCIS Befunden im Vergleich zu 1,5T. Weiterhin scheint technisch-bedingt eine bessere Detektion von Ödemen am 3T MRT in T2-Wichtung möglich zu sein. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Wahl eines geeigneten Cut-off-Wertes an beiden Geräten, da sich mit jedem höheren Cut-off-Niveau schlechtere Sensitivitätswerte, jedoch bessere Spezifitäten ergeben. Die Wahl des Niveaus bleibt individuell festlegbar. Bezüglich der Korrelationen wurden lediglich die Merkmale in ihrer Abhängigkeit voneinander in Hinblick auf ihr Auftreten gewertet, jedoch Histologie-unabhängig. So gibt es am 1,5T MRT mehr Zusammenhänge im Bereich der morphologischen Kriterien und am 3T Gerät bei den dynamischen Merkmalen. Vermutlich zeigen sich aber auch die Werte bei morphologischen Kriterien am 3T bei höheren Fallzahlen signifikant. Insgesamt ist die Diagnostik anhand der Merkmale bezüglich Malignitätsdetektion an beiden Geräten relevant. Die konsequente Durchführbarkeit scheint am 3T MRT besser und zeigt eine wichtige Rolle der Gefäßdetektion sowie Berandung auf. Aufschluss gibt letztendlich die Biopsie, für die aber durch höhere Auflösung einerseits kleine Befunde am 3T eindeutiger selektiert werden können, andererseits Geräte-unabhängig mittels MRT überhaupt erst visualisierbar werden.

## **1. Einleitung**

## **1.1 Brustkrebs in Deutschland**

Das Mamma-Karzinom ist mit ca. 70.000 Neuerkrankungen in Deutschland der häufigste Tumor der Frau mit einer Sterberate von 17,4%. Während die Inzidenz weiter steigt, sinkt die Mortalität. Der Altersgipfel dieser Erkrankung liegt bei 65-69 Jahren. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Lebensalter deutlich. (Kaatsch et al. 2013; Siegel et al. 2013) Deshalb kommt der radiologischen Früherkennung eine entscheidende Rolle zu, um so gerade kleine Befunde (z.B. T1 a, b) z.B. durch ein ausgeweitetes Screeningprogramm detektieren zu können und eine niedrigere Mortalität zu erreichen (Tryfonidis et al. 2014). Statistisch gesehen erkrankt 1 von 8 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (Siegel et al. 2013). In westlichen Staaten wird die 5-Jahres-Überlebenszeit mit über 80% angegeben (Shah et al. 2014; Coleman et al. 2008)

## **1.2 Risikofaktoren**

### **Risikofaktoren für das Mamma-Karzinom:**

Unter Risikofaktoren versteht man neben dem Vorliegen des weiblichen Geschlechtes auch den Einfluss unterschiedlicher Aspekte, bei denen ein Zusammenhang angenommen wird, der die Entstehung eines Mamma - Karzinoms begünstigt (Shah et al. 2014).

#### **Lebensalter**

Ein relevanter Aspekt ist das Alter der Patientin, da ein Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter und Prävalenz der Erkrankung besteht (Siegel et al. 2013).

#### **Karzinom in Vorgeschichte**

Bereits gesicherte Karzinome der Brust erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Sekundärmalignomen in der Brust (Shah et al. 2014; Curtis et al. 2006).

#### **Gutartige Veränderungen**

Proliferationen der Brust ohne Kern -und Zellatypie können das Auftreten eines malignen Prozesses begünstigen, hierzu zählen duktale Hyperplasien, intraduktale Papillome, sklerosierende Adenosen sowie Fibroadenome. (Hartmann et al. 2005)

#### **Familienanamnese**

Eine positive Familienanamnese bezüglich Brustkrebs scheint einen Einfluss zu haben, so ist das relative Risiko ebenfalls an Brustkrebs zu erkranken mit 1,69 erhöht bei Frauen, deren

Mutter in einem Alter jünger als 50 Jahre an Brustkrebs erkrankten. Ähnliche Werte wurden auch bei Geschwistern ermittelt. (Colditz et al. 2012)

### **Genetische Prädisposition**

Eine wichtige Rolle als Risikofaktoren spielen genetische Prädispositionen, die auch bei der Ursachenforschung der Krebserkrankung bei Patienten im klinischen Alltag von Relevanz sind. Hierzu zählen hauptsächlich die BRCA1- und 2-Gene sowie TP53. Diesbezüglich kann das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs auf bis zu 85% steigen. Bei anderen Genloci, wie PALB1, BRIP, ATM und CHEK2 wird ein Risiko bis 40% angegeben (Lalloo, Evans 2012).

### **Menarche, Menopause, Schwangerschaft und Stillzeit**

Sowohl das Alter bei Menarche als auch das Alter bei Menopause haben einen Einfluss auf das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln. Eine verspätete Menarche um 2 Jahre erscheint protektiv, eine verspätete Menopause um 5 Jahre erhöht das Risiko. (Hsieh et al. 1990) Eine frühe Schwangerschaft hat einen protektiven Effekt, während eine späte Schwangerschaft (>30. Lebensjahr) das Risiko einer Karzinomentwicklung erhöht. (Rosner et al. 1994)

Eine kurze Stillzeit pro Kind und auf die Lebenszeit betrachtet kurze Gesamtzeit des Stillens erhöht das Risiko der Erkrankung an einem Mamma-Karzinom. (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 2002)

### **Hormonspiegel**

Sowohl Testosteron als auch Estradiol beeinflussen das Brustkrebsrisiko, wobei auch Assoziationen zu sowohl HER2+ und HER2- bestehen. Insgesamt kann von einem erhöhten Risiko bei endogen hohem Sexualhormonspiegel ausgegangen werden. (Sieri et al. 2009) Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kontrazeptiva und dem Risiko für Brustkrebs, aber auch eine postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT) beeinflusst die Entstehungswahrscheinlichkeit. So scheinen einige Progestine das Onkogen (FAS), welches Brustkrebs-assoziiert ist, in hormonabhängigen Brustkrebszellen zu aktivieren und zu exprimieren. (Menendez et al. 2005)

Eine Hormonersatztherapie korreliert direkt mit dem Brustkrebsrisiko (Ritte et al. 2012).

## **Lifestyle-Faktoren**

Sowohl Übergewicht mit einem höheren Anteil an Estrogen-produzierendem Fettgewebe als auch eine Stoffwechsellage mit Hyperinsulinämie begünstigen das Brustkrebsrisiko. Übermäßiger Alkoholkonsum sowie wenig körperliche Betätigung sind ernstzunehmende Einflussfaktoren.

(Ritte et al. 2012; Gunter et al. 2009; Chen et al. 2011; Wu et al. 2013)

## **Bestrahlung**

Therapeutische Bestrahlungen bei Patienten als auch erhöhte natürliche äußere Strahlenbelastungen wie sie auch z.B. im Gebiet um Tschernobyl nach dem Atomunfall von 1986 vorkommen, erhöhen die Erkrankungswahrscheinlichkeit an einem Mamma-Ca. (Henderson et al. 2010; Pukkala et al. 2006)

## **1.3 Histologische Entitäten von Mammaläsionen**

Im Folgenden werden sowohl häufige als auch einige seltene Entitäten genannt, sowie relevante Differenzialdiagnosen

### **Häufige Entitäten**

- **Fibroadenom** (Houssami et al. 2001; Greenberg 1998 )
  - häufigste gutartige Veränderung in Form eines Tumors der weiblichen Brust
  - Entartungen sind selten.
- **Fibrozystische Mastopathie** (Fiorica 1994; Vorherr 1986)
  - Häufiges Vorkommen, hormonabhängig
  - Entartungen sind möglich.
  - Häufig prämenopausale Frauen
- **Adenose** (Gity et al. 2015)
  - Benigne proliferative Entitäten
  - Irreguläres Erscheinungsbild (im MRT ) kann Malignität imitieren
- **Papilläre Läsionen** (Sarica et al. 2014; Rakha 2015)
  - Heterogenes Läsionen, gesundes Brustgewebe hat keine papilläre Morphologie
  - Gutartige Epithelwucherung, oft multifokal, seltene Entartung
  - Sichelförmige periphere Flüssigkeitsansammlung möglich
- **Zysten, Lymphknoten, Lipome**

## **weitere Entitäten sowie Differenzialdiagnosen:**

- **Phylloides tumor** (Guerrero et al. 2003)
  - 0,3-0,9% aller Brusttumoren
  - benignes und maligne Eigenschaften, Malignitätsrate 6,2%
  - überwiegend hämatogene Streuung bei Malignität möglich, z.B. Lunge
  - Lokalrezidivrate allgemein bei ca. 20%
  
- **Radiäre Narbe** (Nassar et al. 2015, Golder 2009)
  - Typisches Bild einer sklerosierenden und proliferierenden Mastopathie
  - per se B3-Befund
  - gilt als Risikofaktor des Mammakarzinoms
  - histologisch selten, wichtige DD
  
- **Muzinöses CA** (Honma et al. 2003)
  - extrem seltener primärer Brusttumor
  - ähnelt makroskopisch hypersekretorischem Karzinom
  - hohe Aktivität, wahrscheinlich Östrogen-unabhängiges Wachstum
  - oft positives Outcome, ältere Frauen betroffen
  
- **medulläres CA** (Tominaga et al. 2009; Jeong et al. 2012)
  - oval oder lobulär
  - Ringenhancement, teilweise septiert, Hypointensität, maligne KM-Dynamik
  - Schwierig bildmorphologische Unterscheidung zu anderen Entitäten
  
- Tubuläre sowie papilläre Karzinome als ebenfalls seltene Subtypen
  
- **Morbus Paget** (Dalberg et al. 2007)
  - seltener maligner Tumor der Brust, speziell der Mamille
  - Assoziation mit DCIS oder invasivem Tumor
  - Exzem sowie Ödem und Ulzeration der Mamille
  - gutes Outcome bei nicht invasivem Paget, bei Invasivität kaum Unterschiede zwischen brusterhaltender Therapie und Mastektomie
  
- **ILC** (Lopez JK, Bassett LW 2009)
  - 10-15% aller invasiven Brustkarzinome
  - teilweise schwierige klinische Diagnose, entgeht teilweise der Palpation
  - schwierige Unterscheidung zu anderen invasiven Karzinomen
  - Tendenz sich atypisch zu präsentieren, klinisch als auch histologisch

- Detektion mittels Ultraschall, Mammographie und MRT
- **IDC** (Remmele et al. 2010)
  - Häufigste Form des Brustkrebses mit ca. 70%
  - Verbreitung in Milchgängen oder Brustdrüse
  - Diagnostik mittels der üblichen Verfahrensweisen, Beweis mittels Histologie
- Mastitis/inflammatorisches CA
- Inoptimal gelagerte Mamille (DD bei M. Paget)

### **Zuordnung der Entitäten nach dem B-Code:**

Der B-Code beschreibt eine histopathologische Klassifikation, zu denen histologisch aufgearbeitete Befunde zugeordnet werden. Dabei werden benigne Läsionen als B2 bezeichnet (Rakha et al. 2010). Befunde mit unbestimmtem Malignitätspotenzial heißen Borderline-Befunde, (intermediate lesions). Diese Borderline-Befunde haben Merkmale sowohl von B5a-Läsionen (DCIS) oder B3-Läsionen (ADH) gemeinsam, können jedoch keinem der beiden Gruppen definitiv zugeordnet werden (Choi et al. 2013). B5a umfasst hierbei die nicht invasiven Karzinome. Häufig treten sie auch im gemeinsamen Vorliegen mit Malignität auf. B5b wird den invasiven Läsionen zugeordnet, B4 hat ein hohes Malignitätsrisiko.

(Bianchi et al. 2009, Kluttig et al. 2007, Kulka 2003; Weblink Nr.1)

## **1.4 Screeningverfahren in der Bildgebung**

Screening-Methoden in Bezug auf Brustkrebs haben sich im klinischen Alltag etabliert. Dabei ist die Mammographie das Hauptinstrument für Brust-Screening Methoden. Der Ultraschall sowie das MRT dienen als weitere zusätzliche Hilfsmittel in der Bildgebung, die zunehmend eine nützliche Ergänzung darstellen (Smetherman 2013; Shah et al. 2014). So ist zu erkennen, dass insbesondere beim Screening von Risikopatientinnen die Bildgebung mittels MRT eine deutlich höhere Genauigkeit liefert als konventionelle Verfahren (Kuhl et al. 2000).

### **1.4.1 Selbstuntersuchung der Brust und klinische Untersuchung**

Studien konnten zeigen, dass Selbstuntersuchungen der Brust keinen Vorteil in Bezug auf eine Senkung der Mortalität bei Brustkrebs aufweisen konnte (Kösters, Göttsche 2003). Dennoch empfehlen viele Kliniker die regelmäßige Selbstabtastung, da somit das Gefühl für Veränderungen der Brust gesteigert werden kann. So sind diesbezüglich Informationsvermittlung, gute Kommunikation und evidenzbasierte Praxis wichtig, um

Unklarheiten für Frauen zu reduzieren und die Gesundheitsförderung zu steigern. (McCready et al. 2005)

Die NCCN Guidelines 2013 empfehlen eine jährliche klinische Untersuchung der Brust ab dem 40. Lebensjahr für Frauen mit durchschnittlichem Risiko sowie die Selbstabtastung zur eigenen Kontrolle (Shah et al. 2014; Weblink Nr. 2).

### **1.4.2 Mammographie**

Einige Publikationen zeigen einen Nutzen der Mammographie im Sinne einer Senkung der Mortalitätsraten insbesondere bei Frauen zwischen dem 40. und 74. Lebensjahr. Gerade bei älteren Frauen ist die absolute Risikoreduktion größer. (Humphrey et al. 2002) Bei Frauen über 50 kann die Mortalität um bis zu 30% laut Studien gesenkt werden (Schopper, de Wolf 2009). Für Frauen über 40 Jahren wird ein Screeningabstand von wenigstens allen 2 Jahre empfohlen (Green, Taplin 2003). In Deutschland gilt diese Empfehlung alle 2 Jahre als Bestandteil der Krebsfrüherkennung für Frauen ab 50 und bis zum 70. vollendeten Lebensjahr (Kreienberg 2006).

Gleichzeitig zeigen andere Ergebnisse eine hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen. Aus diesen Zahlen resultiert eine hohe psychologische Belastung. (Götzsche, Nielsen 2011) Die Mammographie ist dennoch bislang das einzige Screeningverfahren mit nachgewiesener Mortalitätsreduktion. (Smetherman 2013)

### **1.4.3 Ultraschall**

Die Sonographie ist eine hilfreiche Ergänzung, um unklare Befunde der Mammographie zu beurteilen (Delorme 2001). Gerade bei jungen Frauen fällt ein positiver Effekt beim Einsatz des Ultraschalls als Zusatzuntersuchung auf, aber nicht als unabhängige Untersuchung (Saarenmaa et al. 2001). Dabei gelingt mit zusätzlichem Ultraschall im Screening ein zusätzlicher Malignomnachweis in ca. 2,4 Fällen bezogen auf 1000 Frauen mit dichtem Brustgewebe im Vergleich zur Mammographie. Gleichzeitig steigt aber die Zahl an falsch positiven Ergebnissen signifikant. (Chae et al. 2013)

### **1.4.4 MRT**

Das MRT zeigt im Screening einen sichtbaren Hinzugewinn bei der Detektion von Malignomen zusammen mit der Mammographie im Vergleich zur alleinigen Mammographie gerade bei Frauen mit erblich bedingt erhöhtem Risikoprofil (Warner et al. 2008). Bei dieser

Risikogruppe (Trägern von BRCA1 und 2) wird das MRT, ähnlich wie der Ultraschall, als primäres Screening-Tool diskutiert (Delorme 2001). Andere Studien zeigen eine erhöhte Sensitivität bei der Tumorentdeckung im MRT im direkten Vergleich zur Mammographie (Kriege et al. 2004).

Verglichen mit Mammographie und Ultraschall sowie klinischer Untersuchung zusammen, ist das MRT als sensitiver und prädiktiver anzusehen, sollte daher auch hier ergänzend zu den herkömmlichen Techniken angewandt werden (Warner et al. 2001). Mittels MRT können frühe, noch asymptomatische Stadien detektiert und die signifikant höheren 10Jahres-Überlebensraten bei derartigen Befunden zumindest teilweise durch die Leistungsfähigkeit der MRT erklärt werden (Santoro et al. 2014). Das MRT scheint nach heutigem Stand bei Entdeckung suspekter Befunde sensitiver als die Röntgen-Mammographie (Mayrhofer et al. 2013).

## **1.5 Diagnostik**

Ziel ist es, durch Früherkennung nicht-invasive Stadien von Tumoren zu entdecken (UICC 0, CIS), dabei die Frequenz der Entwicklung eines invasiven Stadiums zu reduzieren und maligne Befunde im Frühstadium zu detektieren, sodass heute in diesen Fällen ein kurativer Ansatz in über 90% möglich ist (Albert et al. 2004).

### **1.5.1 Inspektion und Palpation**

Die Untersuchung sollte eine Inspektion beinhalten, Mamillenveränderungen und -Sekretion, Asymmetrien sowie offensichtliche Läsionen sollten vermerkt werden. Hautveränderungen, wie Dellenbildungen und Erytheme sind mit fortgeschrittenem oder inflammatorischem Mamma-Karzinom assoziiert. Desweiteren sind Veränderungen der zervikalen, supraklavikulären sowie axillären Lymphknotenregionen zu palpieren. Jeder Quadrant der jeweiligen Brust muss systematisch untersucht werden. (Shah et al. 2014).

Die häufigste Tumorlokalisierung ist der äußere obere Quadrant (Darbre 2005).

### **1.5.2 Mammographie**

Die Mammographie ist primäres Mittel zur Brustkrebsdiagnostik (Smetherman 2013). Standardaufnahmen sind die medio-lateral-oblique Projektion (mlo) sowie die cranio-caudale Ebene (cc).

(Heywang-Köbrunner SH, Schreer I 2003; Bauer M, Madjar H. 2000; Weblink Nr. 3)  
Die Untersuchung findet ihren Einsatz sowohl in der Vorsorgeuntersuchung als auch bei Auffälligkeiten, wie palpablen Läsionen, Mamillenveränderungen sowie Veränderungen der

Brustform und der Haut, die eine Indikation zur Untersuchung darstellen (Bassett et al. 1991). Gerade irreguläre Befunde mit einer höheren Dichte als die des Brustparenchyms gelten als suspekt (Roth-Ganter G: Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis.).

Die Sensitivität wird mit bis zu 85% angegeben (Berg et al. 2004). Mit steigender Dichte sinkt die Detektionsrate und beeinflusst die Sensitivität negativ ebenso sowie eine Hormonersatztherapie (HRT) (Rosenberg et al. 1998).

Auch hier stellen falsch positive Ergebnisse eine psychische Belastung für Patienten dar (Gøtzsche, Nielsen 2011). Bei der Mammographie ist das Auftreten von polymorphem Mikrokalk von Bedeutung, da diese bei bis zu 30% der invasiven Karzinome und bei bis zu 80% der nicht-invasiven Karzinome auftreten (Healey et al. 1989; Hermann et al. 1988). Bei der digitalen Mammographie ist gerade der Einsatz bei Frauen jünger als 50 Jahre, prä- oder perimenopausalen Patientinnen als auch Frauen mit extrem dichtem Brustgewebe signifikant sensitiver (Health Quality Ontario 2010). Suspekte Läsionen sind durch polymorphe Mikroverkalkungen, Architekturstörungen oder auch spikuliert Herde auffällig. Aber auch uncharakteristische Begrenzungen mit irregulären oder mikrolobulären Konturen kommen in Frage. (Aichinger et al. 2002; Heywang-Köbrunner, Schreer 2003, Bermet et al. 2014)

### **1.5.3 Ultraschall**

Derzeitige Indikationen für die Primäruntersuchung sind palpable Befunde bei Patientinnen, die jünger als 30, schwanger oder stillend sind. Eine weitere Indikation ist die Implantatdiagnostik (Shah et al. 2014). Der Ultraschall ist sehr nützlich bei der Darstellung von Zysten oder zur weiteren Abklärung unklarer asymmetrischer Verdichtungen und Herde. Auch die sonographisch gesteuerte Biopsie ist eine weitere Indikation für den Einsatz des Ultraschalls. (Delorme 2001)

Der Ultraschall ist schnell und akkurat mit hoher Auflösung (Lernevall 2000). Eine technisch gute Voraussetzung für den Ultraschall bei der Mammauntersuchung bildet ein Hochfrequenzschallkopf (Delorme 2004). Heute sind >12 MHz-Schallköpfe im Einsatz. Die Sonographie hat neben der guten Verfügbarkeit den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung im Vergleich zur Röntgenmammographie, Nachteile hingegen finden sich im Bereich Diagnostik von Mikrokalzifikationen (Prasad, Houserkova 2007). So stellen sich suspekta Befunde durch malignitätstypische Charakteristika eines echoarmen

vertikal orientierten Herdes, eines echoreichen Randsaumes, irregulärer Struktur, den genannten Mikrokalzifikationen und netzartiger Vaskularisierung dar (Xiaoling et al. 2015).

#### **1.5.4 MRT**

Die Magnet-Resonanz-Mammographie ist die im Vergleich neueste und sensitivste Methode zur Diagnostik von malignen Tumoren der Brust. Werte für die Sensitivität erreichen in einigen Studien bis zu 100% (Kaiser 1985, Kuhl 2007). Die Spezifität wird mit bis zu 98% angegeben (Benndorf et al. 2010). So findet sie Einsatz bei durch Mammographie und Sonographie unklaren Befunden der Brust oder bei nicht eindeutiger Klinik (Scherr 2004). Malignomsuspekte Befunde stellen sich durch die typischen MR-Zeichen des Wash in >100% sowie nachfolgendem Signalverlust (Wash out) dar sowie durch die in Scoresystemen aufgeführten Kriterien der Malignität (z.B. von Kaiser et al.). Dazu zählen eine suspekte KM-Aufnahme, Lymphknoten >10mm, Signalverhalten in T2 im Vergleich zum Parenchym (hypointens), das Hook-Zeichen, Root-Zeichen, Blooming, Hautverdickung, zuführende Gefäße sowie die Darstellung eines Ödems. ( Kuhl et al. 1999; Malich et al. 2005)

##### **1.5.4.1 Vorteile der MRM**

Als Vorteile vom Mamma-MRT werden in der Literatur genannt:

- sehr guter Nachweis von Multizentrität sowie Multifokalität invasiver Tumoren sowie Beurteilung sehr dichten Brustgewebes (Echevarria et al. 2006; Fischer et al. 1999)
- Detektion kleiner Karzinome, die in der Mammographie nicht entdeckt werden (ab 3mm) (Kaiser WA, 1993; Fischer 2010)
- Auswertung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie; Verlaufsbeobachtung & Erleichterung des Therapiemanagements (Planche, Vinnicombe 2004)
- Staging, Unterscheidung zwischen postoperativer Veränderungen und Rezidiv (Bick 2000)
- keine Röntgenstrahlen, keine Belastung bei jungen Hochrisikopatientinnen (Kaiser 1993; Kuhl 2007)
- Erkennung kontralateraler Malignome (Schnall 2001; Pediconi et al. 2007)

### **1.5.4.2 Indikationen**

Hieraus resultieren folgende Indikationen:

- Implantatdiagnostik zum Ausschluss von Defekten bzw. Bewertung unklarer Befunde (Delorme 2001; Shah et al. 2014)
- Unterscheidung Narbe vs. Rezidiv nach Therapie (Fischer 2010; Kurz et al. 2006)
- präoperative Untersuchung bei in der Röntgenmammographie schlecht beurteilbarem Gewebe sowie Staging (Fischer 2010)
- Widersprüche in Klinik, Ultraschall, Mammografie (Delorme 2001; Shah et al. 2014)
- CUP-Syndrom (Fischer 2010; Kurz et al. 2006)
- Therapie-Monitoring (Fischer 2010; Shah et al. 2014; Planche, Vinnicombe 2004)
- Vorsorgeuntersuchung bei Hochrisiko (BRCA1 und2 -Träger) (Kuhl 2007; Fischer 2010)

### **1.6 Intervention**

Häufig müssen dignitätsunsichere Läsionen histologisch gesichert werden. Funamizu et al. 2014). Dabei dient die Mammographie, der Ultraschall als auch das MRT als Bildsteuerung zur Probengewinnung.

(Park, Hong 2014; Weblink Nr. 7)

Indikationen zu entsprechenden Gewebeprobengewinnungen sind BI-RADS<sup>®</sup> 4 -und 5-Befunde, im Einzelfall BI-RADS<sup>®</sup> 3 (Albert, US et al. 2008; NICE 2009; Heywang-Köbrunner et al. 2009).

Komplikationen sowie Nebenwirkungen bei den Verfahren sind meist gering. Hämatome sowie Infektionen an der Einstichstelle sind mögliche Risiken, ebenso wie Unverträglichkeitsreaktionen.

(Weblink Nr. 8)

#### **1.6.1 Stereotaxie**

Stereotaktische Biopsien dienen der Gewebegewinnung von in der Mammographie sichtbaren Läsionen und Mikrokalzifikationen unter Nutzung der Vakuum-gestützten Probengewinnung. Hauptindikationen sind polymorphe Mikrokalkcluster sowie Architekturstörungen. (Park, Hong 2014; Sittek et al. 2004; Nothacker et al. 2007)

## 1.6.2 Ultraschall-gestützte Biopsie

Ultraschall-gestützte Hochgeschwindigkeits-Stanz-Biopsien erlauben eine kostengünstige, sichere und zuverlässige Möglichkeit zur Gewebegewinnung von sowohl palpablen als auch nicht-palpablen Läsionen. (Buchberger et al. 2002)

## 1.6.3 MRT-gestützte Biopsie

MR-gestützte vakuumassistierte Biopsien kommen zum Einsatz bei intramammären Befunden, die nur im MRT sichtbar sind. Die Bildsteuerung erfolgt üblicherweise neben morphologischen Bilddaten auch durch dynamische KM-Analysen. (Sittek et al. 2004; Weblink Nr. 8; Park, Hong 2014). Eine einmalige Kontrolle nach 6-12 Monaten soll bei gesichertem benignen Befund bei BI-RADS® 4,5 erfolgen (Albert, US et al. 2008; NICE 2009). Es konnten durch Biopsien mittels MRT genaue diagnostische Ergebnisse (98% diagnostische Genauigkeit) insbesondere von kleinen Befunden nachgewiesen werden. (Kuhl et al. 2001)

## 1.7 Limitationen, Kontraindikationen und Komplikationen am MRT

Limitationen bestehen einerseits in hohen Kosten und der eingeschränkten Verfügbarkeit (Day 2009). Desweiteren müssen die Maximalbelastung für das zulässige Gewicht laut Herstellerangaben berücksichtigt werden (z.B. Adipositas per magna) (Weblink Nr. 9). **Absolute Kontraindikationen** für eine MRT-Untersuchung sind nach aktuellem Stand ferromagnetische inkorporierte Fremdkörper, Herzschrittmacher, interne Defibrillatoren, epikardiale Drähte, Neurostimulatoren, bestimmte Cochleaimplantate, und Herzklappen (z. B. Starr-Edwards-Prothesen). Außerdem sind implantierte Infusionspumpen zu nennen. **Relative Kontraindikationen** sind eine Schwangerschaft, Tattoos mit eisenhaltigen Pigmenten, eine Niereninsuffizienz (GFR-abhängig oder eine Kontrastmittelallergie). Bei Klaustrophobie kann eine Sedierung in Erwägung gezogen werden. **Komplikationen** können dabei Erwärmung, Verbrennungen, Dislokationen von Implantaten sein, aber auch eine Niereninsuffizienz, Stromschläge sowie allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel.

(Wagle, Smith 2000; Ostendorf et al. 2007; Biotronik. Inc. 2013; Deutsches Ärzteblatt 2012; Medtronic Cardiac Rhythm Disease Management 2007; Weblink Nr.10; 11;12)

## 1.8 MR-Zeichen

In Bezug auf Mamma-Läsionen haben sich im Verlauf der Zeit viele bildmorphologische und dynamische Eigenschaften in MR-Untersuchungen etabliert (bis zu 147 Zeichen bei Kaiser et al.), die Rückschlüsse auf Invasivität und Malignität liefern können und als solche Kriterien teilweise auch in Scores zur Einschätzung von Malignität einfließen. Häufig verwandte MR-Kriterien sind bei Tumoren > 1cm u.a.:

- **Wash in**
  - Anstieg der Kontrastmittelanreicherung in der 1.-3. Minute nach KM-Gabe >100%
  - massives Wash in als malignitätsverdächtig
- **Wash out**
  - Maximum der ersten post-KM-Messungen als Bezugspunkt
  - Beobachtung des weiteren Anreicherungsverhaltens 3.-8. Minute
  - Starker Abfall >10% der Anreicherung prozentual ist malignitätsverdächtig
- **Blooming**
  - Progrediente Zunahme der Unschärfe einer Läsion in den 7 Minuten nach KM-Injektion
  - Zeichen malignitätsverdächtig
- **Ringenhancement**
  - Ringförmige Anreicherung von KM um die Läsion mit zentripetaler Ausbreitung, malignitätsverdächtig
- **Berandung**
  - Beschreibung der Berandung
  - Spikuliert mit Ausläufern bzw. Unschärfe als malignitätsverdächtig
- **Homogenität**
  - Anreicherungsmuster der internen Kontrastmittelverteilung der Läsion
  - Inhomogen als einzelnes Kriterium auffällig
- **Helligkeit in T2**
  - Erscheinungsbild der Läsion in Bezug auf die Umgebung
  - Hypointens malignitätsverdächtig
- **Ödeme (hyperintens in T2)**
  - Auffällige Ödeme im Bereich der Läsion oder umgebendes Areal
  - Vorliegendes perifokales Ödem malignitätsverdächtig

- **Form**
  - Formbeschreibung der gesamten Läsion
  - Spikulierte Läsionen malignitätsverdächtig
  - Non-mass-lesions assoziiert mit intermediären Befunden
- **Gefäße**
  - Beurteilung von im MR sichtbaren zuführenden Gefäßen zur Läsion oder auffälligen Gefäßen in diesem Areal, suspekta Gefäße malignitätsverdächtig
- **Lymphknoten**
  - Beurteilung auffälliger Lymphknoten >10mm /auffällig in CAD
  - Positives Zeichen als malignitätsverdächtig

(Malich et al. 2005; Fischer et al. 2004; Weblink Nr. 13; Fischer et al. 2005; Seely et al. 2007; Kaiser 2008)

### 1.9 Scoring und Klassifikation

Verschiedene Scoresysteme haben sich etabliert:

#### **BI-RADS-Score:**

Das Breast Imaging Reporting and Data System<sup>®</sup> (BI-RADS<sup>®</sup>) beinhaltet als wichtigen Bestandteil ein Verzeichnis spezifischer Bildmerkmale (Burnside et al. 2009). Der BI-RADS<sup>®</sup>-Score ist anwendbar bei Bildgebung mittels Mammographie, Ultraschall und MRT (BI-RADS<sup>®</sup>-Breast Imaging Atlas 2003; Fischer 2010). Bezogen auf BI-RADS<sup>®</sup> für MRT hat dieser Score eine Sensitivität von 81,8% und eine Spezifität von 77,1%. Der Fischer-Score hat eine Sensitivität von 72,7% und eine Spezifität von 62,9%. Es fließen typische korrelierende Bildcharakteristika ein (Seely et al. 2007).

BI-RADS <sup>®</sup>	Beschreibung	Karzinomrisiko
0	Zusatzuntersuchung notwendig	0%
1	Unauffällig	0%
2	Sicher benigne	0%
3	Wahrscheinlich benigne	<2%
4	Möglicherweise maligne, Abklärung nötig	2-90%
5	Hochsuspekt, Abklärung nötig	>90%
6	Malignität histologisch gesichert	100%

Tabelle Nr. 1) BI-RADS<sup>®</sup> - Score

### Göttingen-Score:

Der Score beschreibt eine Punktevergabe anhand der von der Arbeitsgruppe um Fischer gewählter MR-Zeichen und dient der Einschätzung von Malignität nach folgenden Kriterien:

Morphologie		Punkte
Form	rund	-
	oval	-
	dendritisch	1
	irregulär	1
Begrenzung	scharf	-
	unscharf	1
Anreicherungsmuster	homogen	-
	septiert	-
	inhomogen	1
	randständig	2
Dynamik		Punkte
Initialer Signalanstieg	<50%	-
	50-100%	1
	>100%	2
Postinitiale Signalkurve	kontinuierlich	-
	Plateau	1
	Washout	2

Tabelle Nr. 2) Göttingen-Punkteschema

(BI-RADS<sup>®</sup> Breast Imaging Atlas 2003; Fischer, Baum 2007; Fischer et al. 2005; Fischer et al. 2003; Al-Khawari et al. 2009)

Eine Aufteilung geht hier von 0-8 maximal erreichbare Punkte:

0-1 = den Kriterien für MRM-BIRADS I entsprechend

2 = den Kriterien für MRM-BIRADS II entsprechend

3 = MRM-BIRADS III entsprechend, Schwellenwert; nicht eindeutige Befundgruppe

4-5 = den Kriterien für MRM-BIRADS IV entsprechend

6-8 = den Kriterien für MRM-BIRADS V entsprechend

Dabei ist eine Summe von 6 Punkten als maligne einzustufen und eine Summe von 3 Punkten und darunter gilt als Schwellenbefund bzw. benigne (Siegmann et al. 2003)

## **2. Fragestellung**

Derzeit gibt es keine Prävalenzen für die in BI-RADS<sup>®</sup> oder im Göttingen-Score genannten und genutzten Zeichen in Abhängigkeit von der Feldstärke der verwendeten MRT. Desweiteren gibt es hierbei kaum detaillierte Angaben zur Abhängigkeit von Größe und Tumorentität. Das MRT hat nachweislich nach aktuellen Studien einen hohen diagnostischen Nutzen im klinischen Alltag. CAD Analysen sowie eine Reihe etablierter Merkmale schaffen die Grundlage für eine einheitliche Auswertung und systematische Einordnung von Befunden. Das 3T MRT bekommt hierbei eine größere diagnostische Bedeutung. Unter dieser Voraussetzung wurde in der vorliegenden Studie ein konkreter Vergleich zwischen MRT-gestützten Interventionen an der Mamma an den zwei verschiedenen MRT-Geräten durchgeführt. Dabei wurden die Durchführbarkeit und das Outcome in Bezug auf die für Biopsie und Drahtmarkierung relevanten bildgebenden MR-Merkmale sowie die histologischen Ergebnisse und deren Zusammenhang geprüft. Desweiteren wurden Gemeinsamkeiten und Unterschiede der eingesetzten Geräte (1,5T MRT vs. 3T MRT) diesbezüglich untersucht. Da sich Auflösung, FOV und weitere Parameter jedoch bei den verglichenen Geräten unterscheiden, kann man davon ausgehen, dass sich auch manche Tumorzeichen im MR-Bild verschieden darstellen und somit unterschiedlich häufig nachweisbar sind. Ziel ist es, diesen Vergleich strukturiert darzustellen. Folgende Fragen sollten daher beantwortet werden:

1. Sind MR-Biopsien sinnvoll und reliabel?
2. Welche dynamischen Kriterien sprechen bei nur im MRT sichtbaren Läsionen für Malignität und in welchem Umfang?
3. Welche morphologischen Kriterien sprechen bei nur im MRT sichtbaren Läsionen für Malignität und in welchem Umfang?
4. Wie gestaltet sich die Differenzierung der MR-Zeichen zwischen 1,5T MRT und 3T MRT?
5. Welche Unterschiede gibt es zwischen 3T-MR-basierten Biopsien im Vergleich zu 1,5T?

## **3. Patienten und Methodik**

### **3.1 Patientenauswahl**

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 420 Patientinnen eingeschlossen. Durch 75 Untersuchungsabbrüche ergaben sich 345 Fälle, die von Dezember 2006 bis September 2013 im Institut für Radiologie des Südharz-Klinikums Nordhausen MR-mammographisch eine

Biopsie oder MR-Drahtmarkierung erfahren haben und bei denen eine histologische Sicherung suspekter Läsionen erfolgte. Indikationen hierfür waren:

- BI-RADS<sup>®</sup> 4 + BI-RADS<sup>®</sup> 5 – Befunde
- Ausschluss Tumorrezidiv nach brusterhaltender Therapie
- Ausschluss von Multifokalität und Multizentrität bei vermutetem malignen Befund
- Verlaufskontrollen malignomsuspekter Läsionen unter neoadjuvanter Chemotherapie

Einschlusskriterien:

- Am MRT durchgeführte Intervention von nur im MRT sichtbaren Läsionen
- Vollständig diagnostische MRM+ Morphologie, Dynamik
- Vorliegende Histologie

Ausschlusskriterien:

- Keine Histologie, Abbruch der Intervention
- Keine nachvollziehbaren Befunde, inkomplette Datenarchivierung
- erhebliche Bewegungsartefakte, Suszeptibilitätsartefakte

Bemerkung: Im Falle von Abbrüchen der Intervention wurde der Abbruchgrund erfasst.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurden 345 Fälle mit histologischer Sicherung analysiert. 281 Patienten sind dabei mithilfe des 1,5T MRT biopsiert oder markiert worden, 64 Patienten am 3T MRT.

### **3.2 Technischer Einsatz der Philips MRT-Geräte am SHK**

Die im Folgenden genannten Geräte sind die im Einsatz befindlichen und Grundlage der vorliegenden Arbeit:

#### **3.2.1 Philips 1,5T Intera-Achieva**

Das verwandte 1,5T MRT Intera-Achieva (Philips) in Release hat eine Gantry von 60cm. Desweiteren wird eine Lautstärkenreduktion angewandt. Standardmäßig ist das MRT mit 8 Kanälen für die Hochfrequenzspulen ausgestattet, eine Aufrüstung ermöglicht die Nutzung von 16 Kanal-Spulen sowie ein Hochleistungspaket mit 32 Kanälen und direkt digitaler Abtastung. Es können parallele Bildgebung durch Spulensysteme generiert werden. Die Spule für die Mamma-Untersuchung ist in die Tischaufgabe integriert mit anatomisch angepasster

Form. Sie ermöglicht die gleichzeitige Aufnahme beider Mammae mit hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Die vertikale Mobilität des Patiententisches bei maximal 150kg limitiert.

### **3.2.2 Philips 3T Ingenia**

Das verwandte 3T MRT (Ingenia, Philips) ist ein volldigitales Breitband-MRT mit 70cm weiter Gantry und einem erlaubtem Maximalgewicht von 250kg. Es erfolgt über die „dstream-Technik“ eine direkte und somit schnelle Umwandlung eines analogen in ein digitales Signal. Es gibt ebenfalls ein hohes angepasstes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (bis zu 40% höher als bei anderen Geräten), die insbesondere für höhere Auflösungen sorgen, auch hier mit adaptierten Spulensystemen. Das „Multitransmit“-System verringert elektrische Wechselwirkungen und verbessert so den Kontrast. Die hohe Feldstärke kann jedoch zu vermehrten Suszeptibilitätsartefakten führen. Eine Ambilight-Lösung sowie eine um 80% reduzierte Lärmbelastung verbessern den Patientencomfort. Es gibt eine Reihe von Spulensystemen für das 3T Ingenia, vom 7-Kanal-System bis zum 16-Kanal-System.

### **3.3 Ablauf der MR-Untersuchung**

Der Patient wurde über mögliche Komplikationen aufgeklärt. Während der Untersuchung wurde ein Gehörschutz getragen. Dennoch bestand die Möglichkeit mit den Untersuchern zu kommunizieren. Der Patient wurde in Bauchlage gelagert und zur Vermeidung von Bildartefakten sowie zur einheitlichen Brustdarstellung wurde eine Mammaspule verwendet. Die Lagerung erfolgte stets mit Positionierung der Brust möglichst im Isozentrum des MRT. Als erstes erfolgte eine Surveyaufnahme mit anschließend weiterer Planung der Untersuchung. Zunächst wurde am 1,5T, mit vergleichbarem Ablauf ebenfalls am 3T, eine transversale T2 Aufnahme durchgeführt. Es wurde eine dynamische Sequenz transversal angeschlossen. Die KM-Injektion erfolgt an beiden Geräten nach der ersten nativen Aufnahme (KM: Gadolinium-DTPA 0,1mmol/kgKG) durch eine i.v. Injektion. Die zweite Dynamik schloss sich 30 Sekunden nach der Injektion an. Es erfolgte der Durchlauf der restlichen Dynamiken (Für Details siehe Tabelle 3 und 4 im Anhang). In der Nachbearbeitung wurde eine Subtraktion der nativen Dynamik von den insgesamt 7 KM-Dynamiken durchgeführt. Die Aufnahmen wurden an das Netzwerk versendet und an zwei Computeranalysesysteme (CAD-Systeme: DynaCAD, Confirma, iCAD) weitergeleitet. Nach 30 Minuten wurde der i.v.- Zugang entfernt. Es erfolgte eine zeitnahe radiologische Beurteilung.

#### **1,5T**

Zunächst erfolgte bei einer MR-Untersuchung eine T2-Aufnahme transversal (Matrix

544x514; FOV: AP 440mm, RL 440mm, FH 156mm), gefolgt von einer Dynamik (8x) transversal (Matrix 256x227; FOV: AP 440mm, RL 440mm, FH 156mm). Hierbei nutzte man die Sense Body Coil zur korrekten Lagerung mit dedizierter Brustlagerungshilfe.

Im Falle einer Biopsie wurden die Aufnahmen mithilfe der Dynamik transversal (4x) erstellt (Matrix: 256x228; FOV: AP 440mm, RL 440mm, FH 156mm), wobei eine Ringspule verwendet wurde. Dabei wurde die erste Dynamik stets nativ erstellt, die zweite startete 30s nach KM-Injektion.

### **3T**

Zunächst erfolgte bei einer MR-Untersuchung eine T2-Aufnahme transversal (Matrix: 340x367; FOV: AP 340mm, RL 440mm, FH 160mm), gefolgt von einer Dynamik (8x) transversal (Matrix: 288x460; FOV: AP 260mm, RL 415mm, FH 160mm).

Im Falle einer Biopsie erfolgte die erste Aufnahme in T2 transversal (Matrix: 260x362; FOV: AP 260mm, RL 416mm, FH 160mm), gefolgt von der Aufnahme Markerdetektion sagittal (Matrix: 272x136; FOV: AP 340mm, FH 340mm, RL 135mm). Abschließend erfolgte hier auch eine Dynamik (3x) in transversaler Schnitfführung (Matrix: 288x460; FOV: AP 260mm, RL 415mm, FH 160mm). Dabei wurde die erste T1w stets nativ aufgenommen, die zweite startete 30s nach KM-Injektion. (Details siehe Tabelle 3 und 4 im Anhang)

### **3.4 Spulensysteme und Biopsie**

Zur Biopsie wird am 1,5T Intera-Achieva die Lagerungshilfe der Firma Noras verwandt, am 3T Ingenia die Invivo-Lagerungshilfe. Es wurden ausschließlich Biopsien in der Post/Pillar-Methode durchgeführt. Bei der Post/Pillar-Technik handelt es sich um eine Biopsiemethode, bei der eine Vorrichtung in X- und Y-Achse stufenfrei verschoben werden kann. Hierbei wird die Lokalisation der Läsion anvisiert und die Position der Biopsienadel mithilfe des CAD-Systems genau eingestellt. Es wurde das Biopsiesystem der Firma Suros verwandt. Die Biopsie erfolgte unter Gabe des Lokalanästhetikums Xylocain und unter Kompression der Brust. Zur Qualitätssicherung wurde prä- und postbiopsisch die lokale Nadellage bzw. Hämatomlage bildgebend verifiziert. 6-12 Zylinder wurden entnommen.



Abb. Nr. 1) Beispiel einer Biopsievorrichtung mit Positionierung und Einstellen des Trocars

### 3.5 MR-Zeichen

Die folgenden MR-Zeichen wurden evaluiert. Dabei flossen Nativ-Aufnahmen und KM-gestützte Aufnahmen zur Evaluation der Zeichen in die Auswertung ein; CAD-Analyse als unterstützendes Tool. Berücksichtigt wurde das Wash in, Wash out, Blooming, Ringenhancement und die Berandung. Desweiteren fanden Berücksichtigung die Homogenität, Helligkeit der Läsion in T2, sichtbare umgebende Ödeme, die Form der Läsion, zuführende Gefäße und sichtbare Lymphknoten. Die zu beurteilenden dynamischen Merkmale wurden unterteilt in folgende Zuordnungsmöglichkeiten:

- Größe der Läsion in mm, einschließlich Maximal- und Querdurchmesser
- Wash in
  - rapides Wash in >100% im Vgl. zum Ausgangswert
  - 50-100%
  - <50%
- Wash out
  - Wash out >10% Signalintensitätsverlust zum Maximalwert
  - Plateau
  - weiteres Anfluten des Kontrastmittels → kontinuierliches Enhancement
- Blooming
  - Blooming positiv vs. Blooming negativ
- Ringenhancement
  - Ringenhancement positiv vs. Ringenhancement negativ

Weitere Kriterien zur Morphologie der Läsion:

- Berandung
  - scharf, unscharf, spikuliert
- Homogenität
  - inhomogen vs. homogen
- Helligkeit (in T2)
  - hypointens, isointens, hyperintens
- Ödeme
  - perifokal, generalisiert, keine
- Form der Läsion
  - oval, rund, spikuliert, non-mass-lesion
- zuführenden Gefäßes zur Läsion:
  - vorhanden vs. nicht vorhanden
- auffällige Lymphknoten
  - vorhanden vs. nicht vorhanden
- Abbrüche, Histologische Auswertung und Systemeinteilung:  
Die Gründe von Abbrüchen von Interventionen wurden erfasst, sodass sich auch mit dazugehörigem Abbruchgrund auswertbare Daten ergeben konnten.

### **3.6 Das CAD-System als Grundlage der kinetischen Analyse der MR-Zeichen**

Hierbei wurde eine farbcodierte Analyse für alle Voxel der dynamischen Untersuchung genutzt, um Kontrastmittelaufnahmeverhalten und die KM-Kurven im Nachfolgenden in den dynamischen Aufnahmen zu beschreiben. Weitere ergänzende Features des Systems waren Volumenermittlungen, Unterstützung im Kalkulieren der Durchmesser von Läsionen und die Maximalintensitäts-Projektionen. Hierbei fand eine Einteilung statt, die auf 6 Farbcodierungen basiert:

- Rot: initial >100% KM-Aufnahme, nachfolgend Wash out (Signalabfall >10% postinitial)
- Orange: initial 50-100% KM-Aufnahme, nachfolgend Wash out
- Gelb: initial >100% KM-Aufnahme, nachfolgend Plateau-Verhalten
- Grün: initial 50-100% KM-Aufnahme, nachfolgend Plateau-Verhalten
- Blau: initial >100% KM-Aufnahme, nachfolgend kontinuierliches Enhancement
- Lila: initial <50% KM-Aufnahme, nachfolgend kontinuierliches Enhancement

Anhand dieser Farbcodierung sowie Intensitätskurve wurde die Zuordnung für die Merkmale Wash in, Wash out einer Läsion gewählt nach dem „worst curve Prinzip“. Das bedeutet, dass eine Läsion einer malignitätstypischen Merkmalsgruppe (Farbcodierung) zugeordnet wurde, sobald ein Voxel mit dieser Farbcodierung gekennzeichnet wurde, unabhängig davon wie viel Prozent der Läsion mit einer benigneren Farbcharakterisierung assoziiert war.

Dabei finden sich derzeit folgende Softwarelösungen:

- CADstream™ (Merge Healthcare Inc., Chicago, IL/Confirma Inc., Kirkland, WA, USA)
- DynaCAD™ (Invivo, Gainesville, FL)
- CADSciences™ (3TP Imaging Sciences, White Plains, NY, USA)

### **3.7 Histologie**

Die histologische Aufarbeitung der in den Biopsien oder nach Drahtmarkierung operativ gewonnene Gewebeprobe erfolgte im Institut für Pathologie im Südharzkrankenhaus, dessen Daten ebenfalls für die Aufarbeitung der Fälle im Hause aus dem Archiv zugänglich waren. Die histologische Einordnung orientierte sich an den B-Befunden (B-Codes), welche der jeweils biopsierten und beschriebenen Läsion retrospektiv zuzuordnen war. B3 Befunde und B5a Läsionen wurden in der Auswertung als „intermediate lesions“ zusammengefasst.

### **3.8 Statistik**

Die gewählten Features bezüglich ihres Auftretens allgemein an beiden Geräten deskriptiv dargestellt. Desweiteren wurden sie bezüglich ihres Auftretens im Zusammenhang mit der Histologie (benigne, intermediär, invasiv maligne) untersucht. Dabei wurden die jeweils benignen, intermediären und malignen Befunde betrachtet und der Anteil, wie viel von ihnen das jeweilige Merkmal aufwiesen. In einem weiteren Ansatz erfolgte die Betrachtung der Features im Sinne des positiven und negativen Vorhersagewertes (PPV, NPV). Untersucht werden sollte hierbei die Aussagekraft, inwiefern das Auftreten bzw. Nichtauftreten von Merkmalen definitive Malignität bzw. Benignität belegen können. Genannt wurde jeweils der Anteil der malignen Befunde an Läsionen mit diesem Merkmal vs. Anteil benignen Befunde ohne dieses Merkmal in direkter Gegenüberstellung. In jeder Analyse wurden beide Geräte direkt verglichen. Dabei flossen mithilfe der Archiv-Daten über PACS, inklusive Voruntersuchungen, Befunden, Arztbriefen, radiologische Aufnahmen sowie die Patientenakten, die relevanten Informationen in eine Excel®-Tabelle systematisch ein. Nach einer fachspezifischen Beratung im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte die Fallanalyse mit SPSS Statistics 22 von IBM auf Grundlage der erstellten Excel®-Tabelle.

Dabei wurde für verschiedene Fragestellungen und Ansätze eines Vergleichs der beiden MRT Geräte auf folgende Analysen zurückgegriffen:

- Deskriptive Verfahren, Kreuztabellen (ergänzend Grafiken, Diagramme)
- Chi-Quadrat-Tests zur Zusammenhangsprüfung zwischen Zeilen- und Spaltenvariable
- Sensitivitäts-/Spezifitätstests, Konfidenzintervalle mithilfe von Kreuztabellen
- Korrelationen (nichtparametrisch: Spearmans Rho)

Die Korrelationen beschreiben den Zusammenhang des gleichzeitigen Auftretens einzelner Features und somit eine Abhängigkeit des gemeinsamen Auftretens voneinander. Es sind jeweils Korrelationskoeffizienten (K) und Signifikanz (p) der Korrelation angegeben (K=1 von zwei Merkmalen würde bedeuten: Tritt Merkmal 1 auf, tritt auch immer Merkmal 2 auf).

- Summenscore, AUC (ROC-Analysen) mit Mittelwertvergleichen

Die Summenscore-Berechnung zeigt den Zusammenhang zwischen verschiedenen gleichzeitig auftretenden Malignitätskriterien zusammen in Bezug auf definitive Malignität. Bei zunehmender Anzahl dieser gleichzeitig auftretenden Merkmale, verändert sich das Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität. Hierbei beschreibt die blaue Linie die genauen Eckpunkte und die grüne stellt als Diagonalsegment die Verbindung der Endpunkte dar. Der Test beschreibt die diagnostische Power der ausgewählten Malignitätskriterien bei gleichzeitigem Vorkommen in Bezug auf Malignität. Eingeflossen sind die analysierten Malignitätskriterien.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptions-Analyse der untersuchten MR-Zeichen

345 von geplanten 420 Interventionen wurden abgeschlossen. 281 der Untersuchungen fanden am 1,5T Gerät statt, 64 am 3T MRT. Es gab 68 Abbrüche am 1,5T MRT und 7 am 3T MRT. Die Abbruchquote lag somit am 1,5T Gerät bei 19,5% und am 3T Gerät bei 9,9% (p=0,05). Dabei war am 1,5T Gerät 40mal kein Herd mehr zu sehen (58,8% der Abbrüche), 12mal war der Patient aufgrund von Enge nicht zu lagern (17,6%), 5mal wurde aufgrund von Platzangst abgebrochen (7,4%), 4mal war die Lage des Herdes nicht zu erreichen (6%) und in 3 Fällen ließ der Allgemeinzustand des Patienten keine Intervention zu (4,4%). Weitere Gründe wurden zusammengefasst (4x; 4,4%). Am 3T Gerät war in allen Fällen die fehlende Reproduzierbarkeit als Grund zu nennen (100%). Die Verteilung der Abbrüche bezogen auf die Häufigkeit an beiden Systemen ist im Chi-Quadrat-Test p=0,05 anzugeben.

## Histologien:

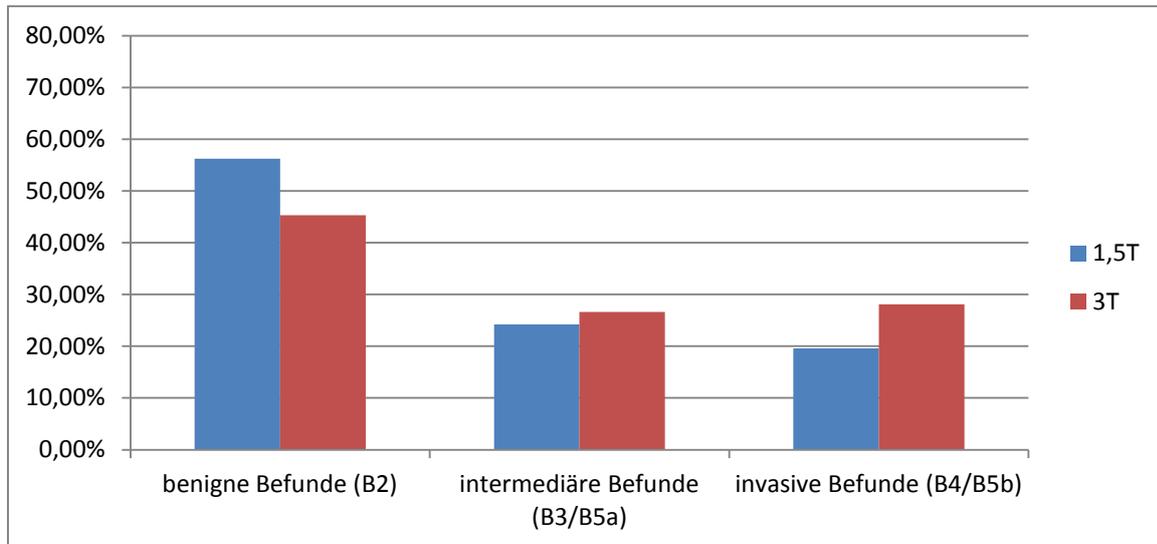


Abb. Nr. 2) Verteilung der Histologien

Es gab insgesamt 187 benigne Läsionen, 158 wurden am 1,5T MRT detektiert, 29 am 3T MRT. Damit liegt die Quote bei 56,2% benignen Befunden am 1,5T Gerät und bei 45,3% benignen Befunden am 3T Gerät.

Intermediate lesions wurden insgesamt 85mal detektiert, 68 Läsionen dabei am 1,5T MRT (Quote von 24,2%) und 17 am 3T MRT (Quote von 26,6%).

Es ergaben sich insgesamt 73 maligne Befunde, hierbei 55 am 1,5T MRT und 18 am 3T MRT. Der Anteil lag somit am 1,5T MRT bei 19,6% und am 3T MRT bei 28,1%.

Die Signifikanz der Unterschiede der Verteilung für diesen Sachverhalt der Verteilung bezogen auf die Systeme lag im Chi-Quadrat-Test bei  $p=0,04$ .

## Wash in:

Ein **Wash in von initial über 100%** wurde bei 236 Fällen am 1,5T MRT (84%) festgestellt und bei 55 Fällen im 3T Gerät (85%).

Ein **initiales Wash in von 50-100%** wurde am 1,5T MRT bei 37 Fällen festgestellt (13,2%), am 3T MRT bei 7 Patienten (10,9%).

Ein **initiales Wash in <50%** wurde im 1,5T MRT 8mal festgestellt (2,9%) und am 3T MRT 2mal (3,1%).

Am 1,5T Gerät lag bei 79,7% der benignen Befunde, 89,2% der intermediären Befunde und 89,5% der invasiv malignen Befunde ein Wash in > 100% vor, am 3T MRT in 82,8% der benignen, bei 88,2% der intermediären und bei 88,9% der invasiv malignen Befunde.

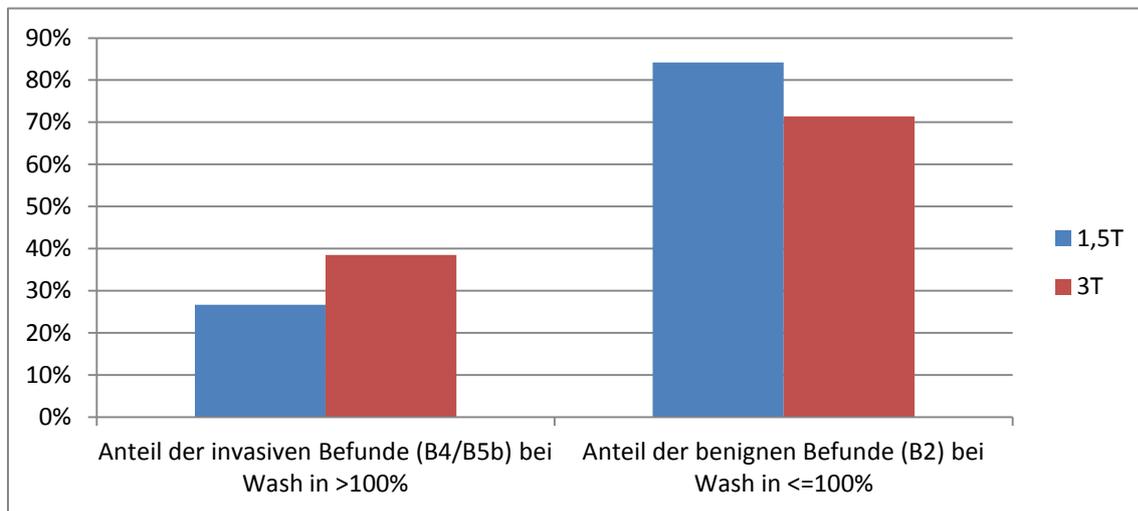


Abb. Nr. 3) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Wash in >100% sowie der Anteil der benignen Befunde bei Wash in <=100% (PPV,NPV)

Wurden die Fälle mit einem fast Wash in >100% am 1,5T MRT betrachtet, wurde in 46 Fällen mit diesem Merkmal eine maligne/invasive Histologie gesichert (26,7% PPV), wenn die sicher malignen den sicher benignen Befunden gegenübergestellt wurden. Dem gegenüber wurden bei Fällen mit einem Wash in <= 100% 32 Histologien als benigne gesichert (84,2% NPV). Die intermediäre Gruppe wurde aus dieser Überlegung ausgeschlossen.

Am 3T MRT ergab sich bei gleichem Sachverhalt und einem Wash in von >100% bei 15 Fällen (38,5% PPV) eine invasiv maligne Histologie. Bei einem Wash in <=100% konnten bei 71,4% der Fälle (5mal) mit diesem Merkmal Benignität gesichert werden (71,4% NPV).

Diese Werte sind statistisch nicht signifikant verschieden (1,5T MRT:  $p=0,11$  bzw. 3T MRT:  $p=0,48$ ).

Die Sensitivität für das Merkmal Wash in >100% ist anzugeben mit 89,5% am 1,5T (KI [0,84; 0,93]) und die Spezifität mit 20,3% (KI [0,15; 0,26]);  $p=0,08$  im Chi-Quadrat-Test. Am 3T MRT liegt die Sensitivität für das Merkmal Wash in >100% bei 88,9% (KI [0,79 ; 0,98]) und die Spezifität bei 17,2% (KI [0,06 ; 0,28]).  $p=0,8$  im Chi-Quadrat-Test

### Wash out:

Das **Wash out mit <-10%** wurde in 185 Fällen am 1,5T MRT (65,8%) und bei 40 Fällen der am 3T MRT durchgeführten Biopsien (62,5%) beobachtet. Ein **Plateau-Verhalten** der Kontrastmittelkinetik wurde beim 1,5T Gerät in 56 Fällen festgestellt (19,9%), am 3T MRT bei 12 Fällen (18,8%). Eine **kontinuierliche Anreicherung** wurde am 1,5T MRT bei 40 Fällen (14,2%) und am 3T MRT bei 12 Fällen (18,8%) beobachtet.

Am 1,5T MRT wurde ein Wash out <-10% bei 94 der benignen Fälle (59,5%), bei 51 der intermediären Fälle (75%) und bei 40 der malignen Histologien (72,7%) beobachtet. Am 3T MRT wurde das Wash out <-10% bei 16 der benignen Fälle (55,2%), 11 der intermediären Fälle (64,7%) und 13 der malignen Histologien (72,2%) beobachtet.

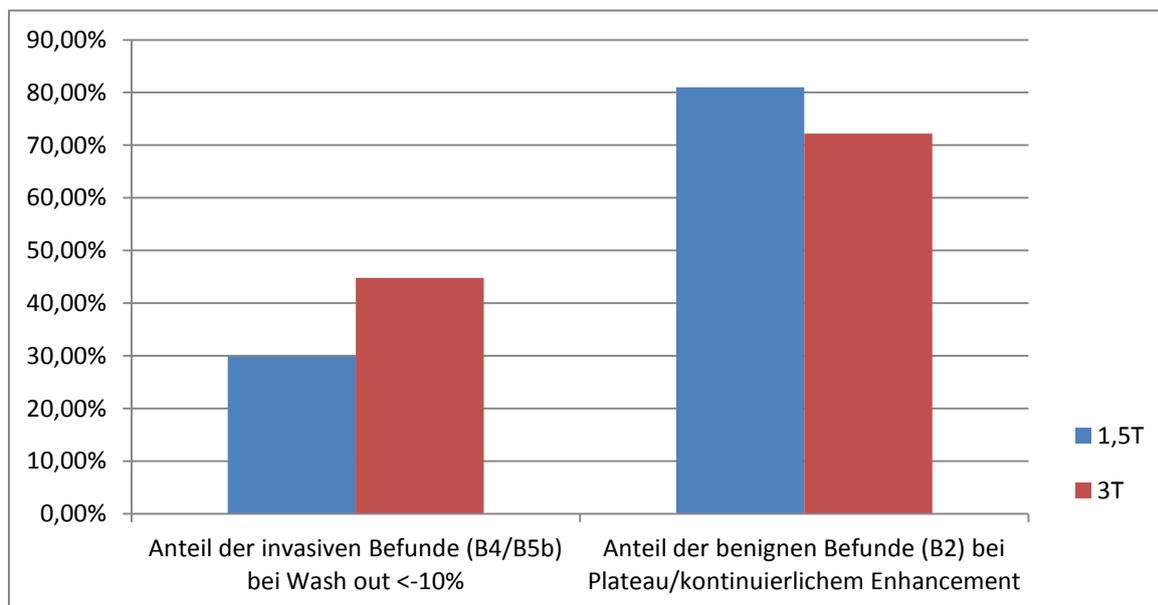


Abb. Nr. 4) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Wash out <-10% und Anteil der benignen Befunde bei Plateau/kontinuierlichem Enhancement (PPV,NPV)

Bei vorhandenem Wash out <-10% gab es am 1,5T MRT 40 Fälle, bei denen sich Malignität histologisch herausstellte (30% PPV). Dem gegenüber standen 64 Fälle, die sich bei beobachtetem Plateau-Verhalten und kontinuierlichem Enhancement als benigne Befunde herausstellten (81% NPV).

Am 3T MRT wurde bei beobachtetem Wash out <-10% bei 13 Patienten maligne Invasivität gesichert (44,8% PPV). Bei beobachtetem Plateau-Verhalten und kontinuierlichem Enhancement wurde bei 13 Patienten ein benigner Befund gesichert (76,5% NPV).

Das ergab bei der direkten Gegenüberstellung von Malignität vs. Benignität und Wash out <-10% vs. Plateau/kontinuierliches Enhancement eine signifikante Verteilung am 1,5T MRT (p=0,03) und nicht signifikant am 3T MRT.

Am 1,5T MRT ergab sich für das Merkmal Wash out <-10% eine Sensitivität von 72,7% (KI [0,69 ; 0,81]) und eine Spezifität von 40,5% (KI [0,34 ; 0,47]). p=0,03  
 Am 3T MRT ergab sich für das Merkmal Wash out <-10% eine Sensitivität von 72,2% (KI [0,64 ; 0,89]) und eine Spezifität von 44,8% (KI [0,3 ; 0,59]). p=0,49

**Blooming:**

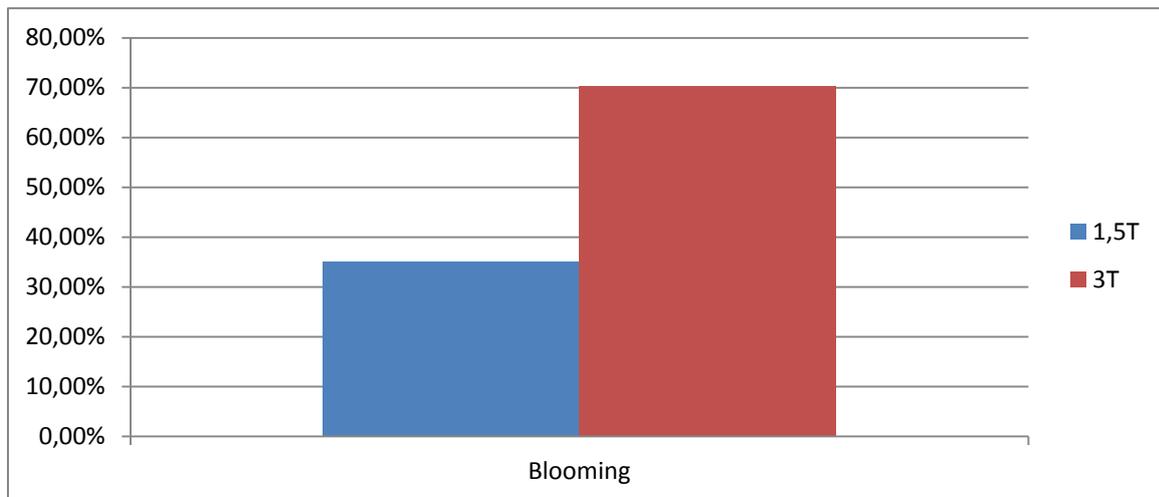


Abb. Nr. 5) Verteilung des Blooming Merkmals an beiden Geräten

Das Blooming Phänomen wurde am 1,5T MRT in 99 Fällen beobachtet (35,2%). Am 3T Gerät wurde das Phänomen 45mal beobachtet (70,3%).

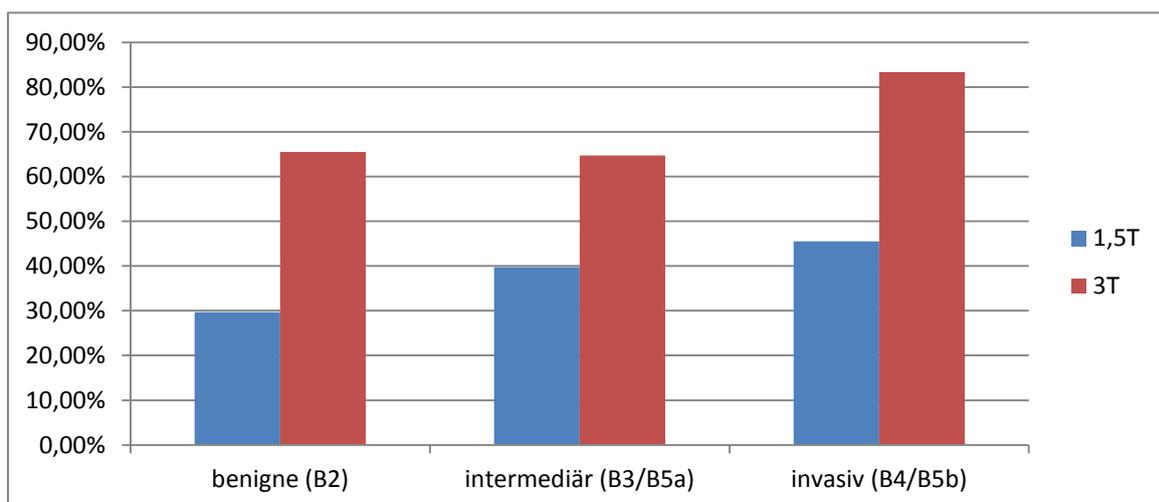


Abb. Nr. 6) Anteil der Befunde mit Blooming bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie

Am 1,5T Gerät gab es 47 der B2-Befunde ein Blooming (29,7%), bei 27 der intermediären Befunde (39,7%) und 25 der malignen Befunde (45,5%).

Am 3T MRT trat das Blooming-Zeichen bei 19 benignen (65,5%), bei 11 intermediären (64,7%) und bei 15 invasiven oder malignen Befunde (83,3%) auf.

Wenn das Blooming Zeichen vorhanden war, stellte sich im 1,5T MRT bei 24 Fällen Invasivität/Malignität heraus (33,8% PPV). Ohne das Zeichen stellte sich bei 111 Fällen histologisch Benignität heraus (79,9% NPV).

Am 3T MRT gab es beim Vorliegen des Bloomings in 14 Fällen eine maligne Histologie (42,4% PPV) und ohne das Zeichen bei 10 Fällen Benignität (76,9% NPV). Statistisch signifikant ist hier der Vergleich „invasiv maligne bei Blooming“ vs. „benigne ohne Blooming“ am 1,5T MRT mit  $p=0,02$  (bei 3T: keine Signifikanz).

Das ergab eine Sensitivität für das Blooming Zeichen von 45,5% (KI [0,39 ; 0,53] und eine Spezifität von 70,3% am 1,5T MRT (KI [0,64 ; 0,76]).  $p=0,07$  Hieraus ergab sich eine Sensitivität für dieses Merkmal am 3T MRT von 83,3% (KI [0,74 ; 0,95] und eine Spezifität von 34,5% (KI [0,21 ; 0,48]).  $p=0,33$

### Ringenhancement:

Am 1,5T MRT konnte 52 mal ein Ringenhancement beobachtet werden (18,5% gegenüber 15Fällen (23,4%) am 3T MRT).

17,1% der benignen Läsionen am 1,5T MRT wiesen ein Ringenhancement auf, 13,2% der intermediären Läsionen und 29,1% der malignen Befunde. Am 3T MRT zeigte sich bei 17,2% der benignen Befunde das Ringenhancement, bei 29,4% der intermediären Befunde und bei 27,8% der invasiv malignen Läsionen.

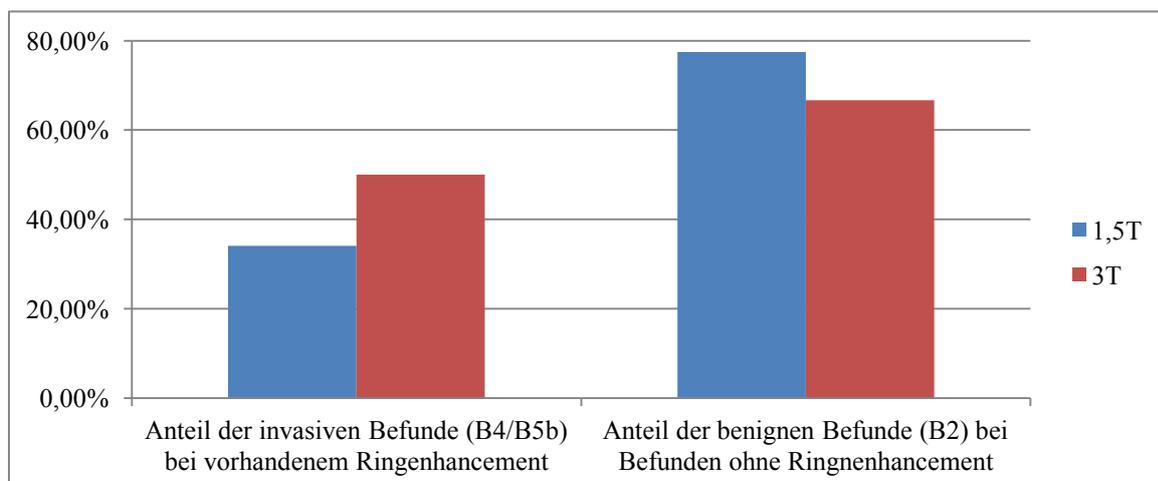


Abb. Nr. 7) Anteil der invasiv malignen Befunde bei vorhandenem Ringenhancement & Anteil der benignen Befunde bei Läsionen ohne Ringenhancement (PPV, NPV)

Am 1,5T MRT zeigte sich, dass sich bei 14 Läsionen eine maligne Histologie herausstellte, wenn ein Ringenhancement vorhanden war (34,1% PPV). Befunde, die kein Ringenhancement zeigten, erwiesen sich bei 131 Patienten als benigne (77,5% NPV). Am 3T MRT konnte bei vorliegendem Ringenhancement bei 5 Patienten eine invasiv maligne Komponente detektiert werden (50% PPV). Es gab bei 24 der Patienten eine gutartige Histologie, wenn das Ringenhancement nicht auftrat (66,7% NPV). Dieser Zusammenhang ergab keine statistische Signifikanz ( $p=0,09$  am 1,5T MRT und  $p=0,27$  am 3T MRT).

Die Sensitivität für dieses Merkmal ist mit 29,1% am 1,5T MRT (KI [0,21 ; 0,33]) und die Spezifität mit 82,9% anzugeben (KI [0,78 ; 0,88]).  $p=0,06$   
Am 3T MRT ergaben sich folgende Werte: Sensitivität: 27,8% (KI [0,16 ; 0,43]); Spezifität 82,8% (KI [0,72 ; 0,94]) ;  $p=0,5$ , nicht signifikant.

#### **Wash in+Wash out-Komponente: Wash in>100% + Wash out < -10%:**

176 der 281 Befunde am 1,5T MRT wiesen die Kombination aus massivem Wash in mit >100% zusammen mit Wash out < -10% auf (=62,6%). Am 3T MRT gab es 39 der 64 Befunde, bei denen diese Kombination zu finden war (60,9%).

Am 1,5T Gerät gab es 87 der 158 benignen Befunde (55,1%) mit einem Wash in von über 100% zusammen mit einem rapiden Wash out von mehr als 10%. 49 der 68 intermediären Befunde (72,1%) waren mit dieser Kombination der Kinetikmerkmale assoziiert und bei den malignen Befunden fanden sich in 40 der 55 Befunde dieses Merkmal (72,7%). Am 3T MRT gab es von den 29 benignen Befunden 16 mit Wash in >100% + Wash out <-10%. (=55,2%). Von den 17 intermediären Läsionen wiesen 10 das Merkmal auf (58,8%) und von den 18 invasiv malignen Befunden 13 (72,2%).

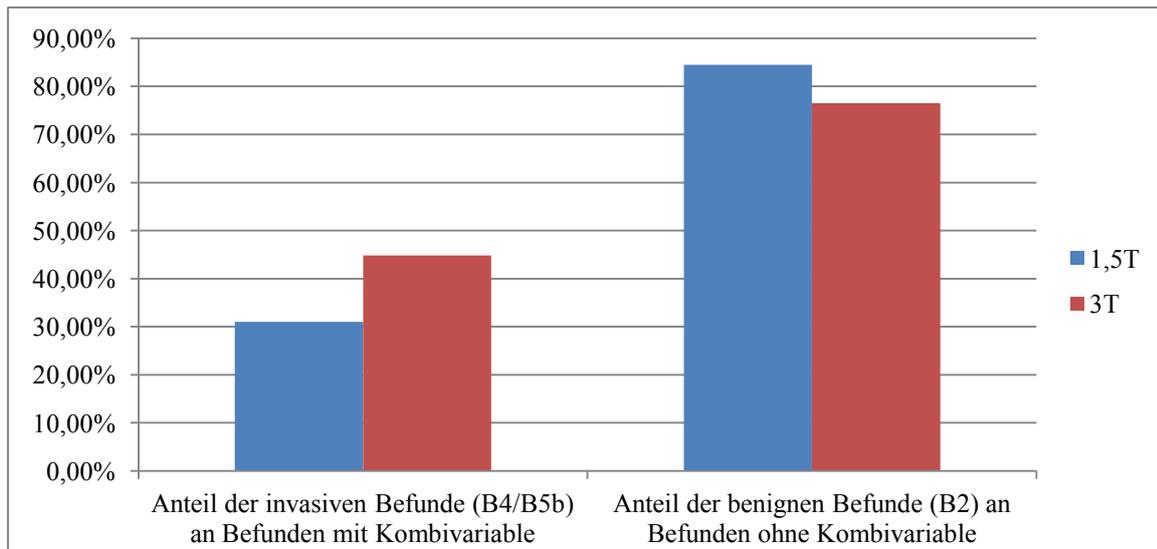


Abb. Nr. 8) Anteil der invasiv malignen Befunde bei vorhandener Kombinationsvariable & Anteil der benignen Befunde bei Läsionen ohne die Variable (PPV,NPV)

Am 1,5T Gerät haben sich von den Befunden mit der Kombinationsvariable aus Wash in >100% und Wash out <-10% 39 Befunde als invasiv maligne herausgestellt, was bezogen auf das gemeinsame Vorliegen der Merkmale einen Anteil von 31% (PPV) ausmacht. Ohne die Merkmale kombiniert stellten sich von 84 Fällen 71 als benigne heraus (84,5% NPV). Am 3T Gerät zeigte sich, dass bei Vorliegen dieser Variable 13 Befunde maligne waren, was 44,8% (PPV) entsprach. Ohne das Vorliegen dieser Merkmale in Kombination stellten sich von den 17 zutreffenden Fällen am 3T Gerät 13 als benigne heraus (76,5% NPV).

Am 1,5T MRT zeigte sich für diese Verteilung eine statistische Signifikanz von  $p=0,008$  bzw. am 3T Gerät keine Signifikanz ( $p=0,129$ ). Hier lässt sich die Sensitivität dieses Merkmals am 1,5T Gerät mit 72,7% angeben (KI [0,73 ; 0,88] und die Spezifität mit 44,9% (KI [0,27 ; 0,38]).  $p=0,01$

Die Sensitivität betrug am 3T Gerät 72,2% (KI [0,74 ; 0,94]) und die Spezifität 44,8%. (KI [0,2 ; 0,48]).  $p=0,49$ , nicht signifikant

## Berandung der Läsion:

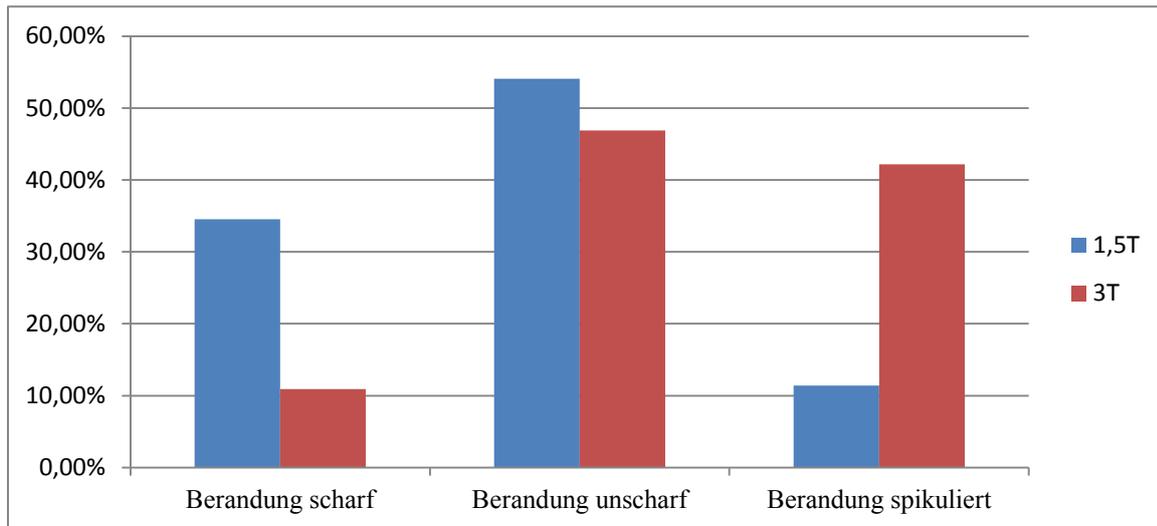


Abb. Nr. 9) Verteilung des Merkmals Berandung

Am 1,5T MRT zeigten sich von den Untersuchungen 97 Befunde als scharf begrenzt (34,5%), 152 waren unscharf (54,1%) und 32 Befunde spikuliert berandet (11,4%). Am 3T MRT konnte von den Untersuchungen bei 7 Fällen eine scharfe Berandung detektiert werden (10,9%), bei 30 eine unscharfe (46,9%) und in 27 Fällen eine spikuliert Berandung (42,2%).

Es zeigten sich am 1,5T MRT bei den B2-Befunden bei 91 Patienten ein unscharfer und/oder spikulierter Befund (57,6%). Desweiteren gab es 51 dieser Befunde bei intermediären Läsionen (75%). Bei den malignen Befunden waren es 42 Patienten (76,4%). Am 3T MRT gab es bei den benignen Befunden 27 Fälle unscharfer/spikulierter Berandung (93,1%). Bei den intermediären Befunden waren es 15 Fälle mit diesem Merkmal (88,2%) und bei den invasiv malignen Fällen lag die Häufigkeit des Merkmals bei 15 Befunden (83,3%).

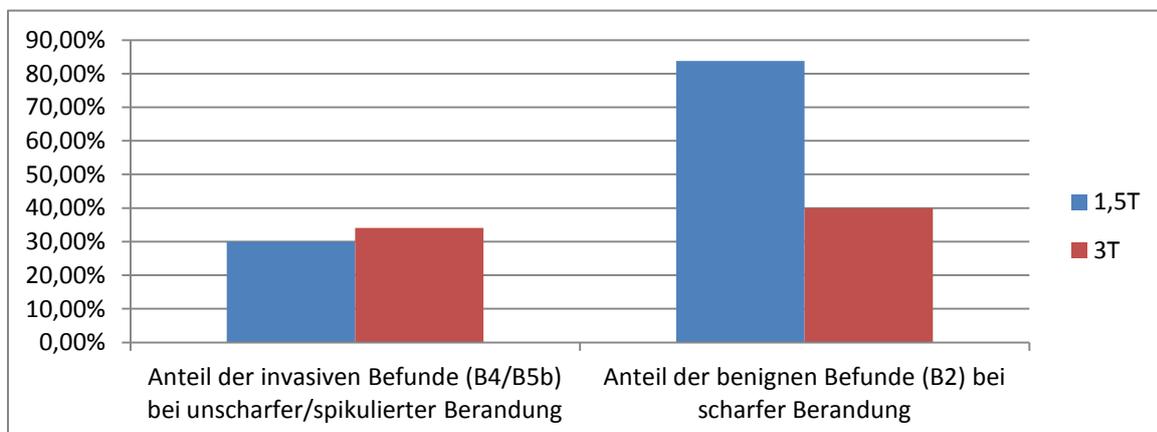


Abb. Nr. 10) Anteil der invasiv malignen Befunde bei vorliegender unscharfer/spikulierter Berandung & Anteil der benignen Befunde bei scharfer Berandung (PPV, NPV)

Es konnte am 1,5T MRT bei Vorliegen unscharfer bzw. spikulierter Berandung einer Läsion bei 39 Patienten eine maligne Histologie gesichert werden (30% PPV). Bei scharfer Berandung waren es 67 Patienten, bei denen eine benigne Diagnose gestellt wurde (83,8% NPV).

Am 3T MRT gab es beim Vorliegen einer unscharfen/spikulierten Berandung 14 Patienten, bei denen eine invasiv maligne Komponente gesichert wurde (34%PPV), während bei scharfer Berandung nur bei 2 Patienten ein benigner Befund gesichert wurde (40%NPV).

Für den Zusammenhang „invasiv maligne bei unscharf/spikuliert vs. benigne bei scharfer Berandung“ kann für das 1,5T Gerät bezüglich der Verteilung eine Signifikanz von  $p=0,018$  angegeben werden (3T MRT:  $p=0,25$ ).

Das ergab eine Sensitivität für dieses Merkmal am 1,5T MRT von 76,4% (KI [0,69 ; 0,81]) und eine Spezifität von 42,4% (KI [0,36 ; 0,49]).  $p=0,007$   
 Das ergab am 3T MRT eine Sensitivität von 83,3% (KI [0,71 ; 0,93]), die Spezifität ist zu nennen mit 6,9% (KI [0,01 ; 0,15]).  $p=0,29$ , nicht signifikant

### Homogenität der Läsion:

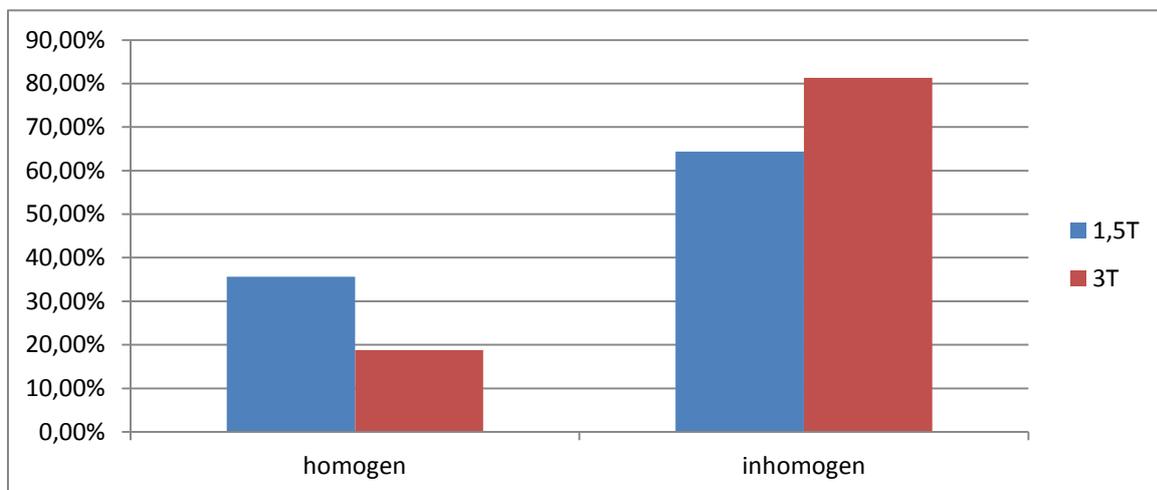


Abb. Nr. 11) Verteilung des Merkmals Homogenität der Läsion

Am 1,5T MRT zeigten sich bei 181 Patienten inhomogene Befunde (64,4%). Am 3T MRT waren es 52 Befunde, die mit diesem Malignitätskriterium verknüpft waren (81,3%).

Am 1,5T MRT gab es 91 von 158 B2-Befunden, die inhomogen waren (57,6%). Bei den 68 intermediären Läsionen erschienen 48 als inhomogen (70,6%). Von den 55 invasiv malignen Läsionen waren 42 inhomogen (76,4%).

Am 3T MRT erschienen von den 29 B2-Befunden 23 inhomogen (79,3%). Von den 17 intermediären Läsionen waren 12 inhomogen (70,6%). Von 18 malignen Befunden waren 17 inhomogen (94,4%).

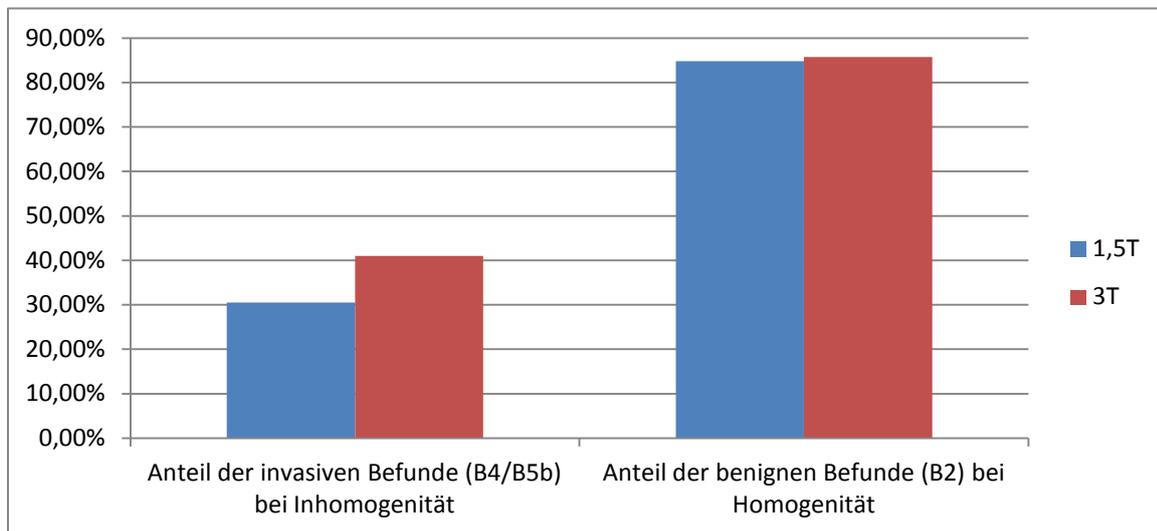


Abb. Nr. 12) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Inhomogenität und Anteil der benignen Befunde bei Homogenität (PPV, NPV)

Es gab am 1,5T MRT 131 Befunde mit inhomogenem Erscheinungsbild bezogen auf die Befunde mit sicher benigner/maligner Histologie. Von diesen stellte sich bei 40 Befunden eine maligne Komponente histologisch heraus (30,5% PPV). Bei den 79 Befunden mit Homogenität ergaben 67 Histologien einen benignen Befund (84,8% NPV). Am 3T MRT hatten 16 Befunde bei vorliegender Inhomogenität eine maligne Histologie (41%PPV). Bei homogenem Erscheinungsbild stellte sich bei 6 von 7 Befunden eine benigne Histologie heraus, (85,7% NPV).

Für den Sachverhalt „Invasiv maligne bei Inhomogenität vs. Benigne bei Homogenität“ liegt die statistische Signifikanz am 1,5T MRT bei  $p=0,009$ . Am 3T MRT gab es keine Signifikanz ( $p=0,18$ ).

Daraus ergab sich für das Merkmal der Inhomogenität am 1,5T MRT eine Sensitivität von 76,4% (KI [0,71 ; 0,83]) und eine Spezifität von 42,4% (KI [0,36 ; 0,49]).  $p=0,021$   
 Am 3T MRT ergab sich eine Sensitivität von 94,4% (KI [0,87 ; 1]) und eine Spezifität von 20,7% (KI [0,1 ; 0,32]).  $p=0,18$ , nicht signifikant

### Helligkeit des Befundes in T2-Wichtung:

Am 1,5T Gerät konnten 150 hypointense Befunde (53,4%), 109 isointense Befunde (38,8%) und 22 hyperintense Läsionen (7,8%) entdeckt werden.

Am 3T MRT zeigten sich 41 hypointense Läsionen (64,1%), 17 isointense Läsionen (26,6%) und 6 hyperintense Läsionen (9,4%).

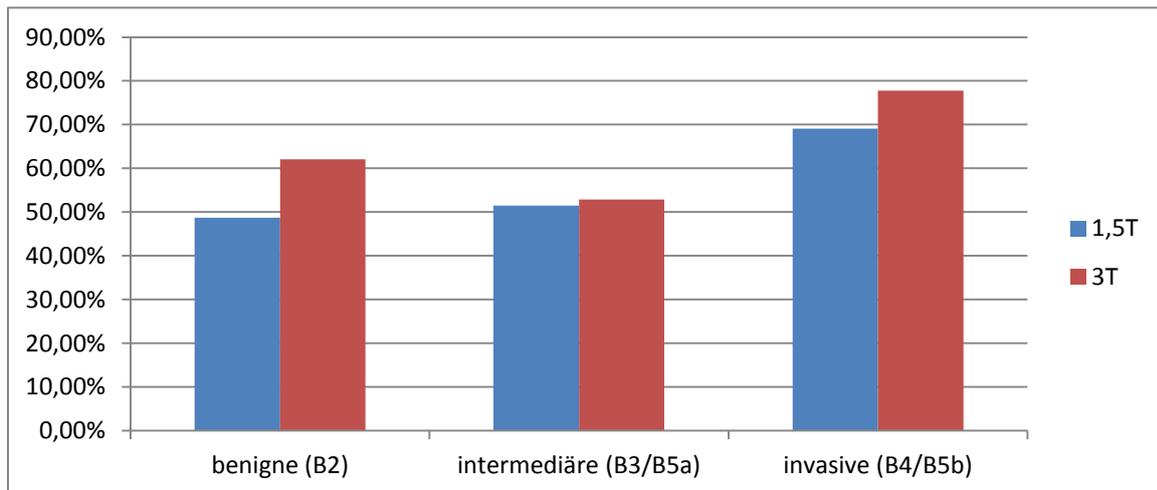


Abb. Nr. 13) Anteil der hypointensen Befunde als Malignitätszeichen bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie

Am 1,5T Gerät waren von den B2-Befunden 77 hypointens (48,7%), von den intermediären Läsionen waren 35 hypointens (51,5%). 38 der malignen Befunde waren hypointens (69,1%). Am 3T Gerät wiesen von den benignen Befunden (B2) 18 (62,1%) Hypointensität auf, 9 Fälle der intermediären Befunde (52,9%) und 14 der malignen Befunde waren hypointens (77,8%).

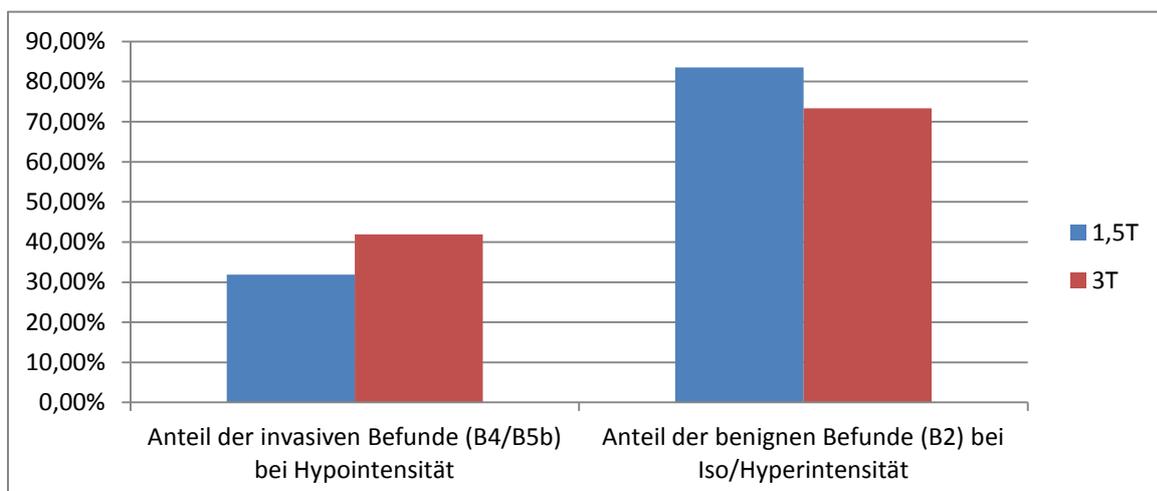


Abb. Nr. 14) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Hypointensität und Anteil der benignen Befunde bei Iso-/Hyperintensität (PPV, NPV)

Am 1,5T MRT konnte bei hypointensen Befunden 36 Fällen Malignität gesichert werden (31,9% PPV). Befunde ohne Hypointensität waren in 81 Fällen benigne (83,5% NPV). Am 3T MRT gab es bei hypointensen Befunden in 13 Fällen Malignität (41,9% PPV) und in Fällen ohne Hypointensität konnte 11mal Benignität gesichert werden (73,3% NPV).

Am 1,5T MRT lag die Signifikanz für diese Konstellation bei  $p=0,007$  (3T MRT:  $p=0,25$ , nicht signifikant).

Das ergab eine Sensitivität für dieses Merkmal der Hypointensität in T2 am 1,5T MRT von 69,1% (KI [0,63 ; 0,75]) und eine Spezifität von 51,3% (KI [0,45 ; 0,58]).  $p=0,03$   
 Am 3T MRT ergab sich eine Sensitivität von 77,8% (KI [0,64 ; 0,89]) und eine Spezifität von 37,9% (KI [0,24 ; 0,52]).  $p=0,29$ , nicht signifikant

### Form der Läsion:

Am 1,5T MRT gab es 83 ovale Befunde (29,5%), 43 runde Läsionen (15,3%), 79 spikuliertef Befunde (28,1%) und 76 non-mass-lesions (27%).  
 Am 3T MRT gab es 13 ovale (20,3%) und 17 runde Läsionen (26,6%), 19 spikuliertef Befunde (29,7%) und 15 non-mass-lesions (23,4%).

71% der 83 ovalen Befunde am 1,5T Gerät waren benigne, 16,9% entsprachen den intermediate lesions und 12% waren invasiv maligne.  
 Am 3T Gerät waren von 13 ovalen Befunden 61,5% benigne, 15,4% intermediate lesions und 23% maligne Läsionen.

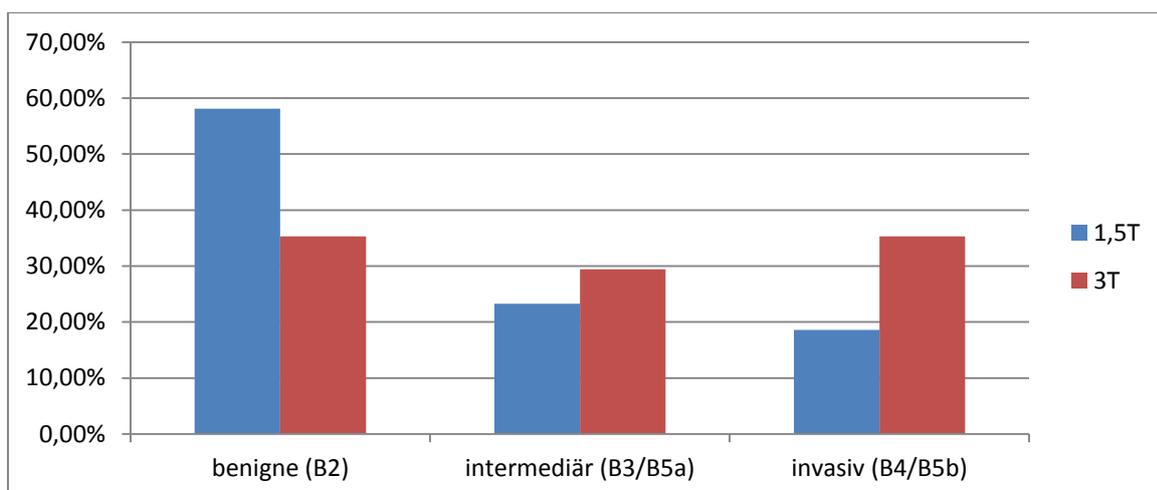


Abb. Nr. 15) Anteil der Befunde (nach B-Code) bei **runder** Form

Am 1,5T Gerät waren von den 43 runden Läsionen 58,3% benigne, 23,5% intermediär und 18,6% invasiv maligne.

Am 3T Gerät waren es 17 runde Läsionen, von denen 35,3% benigne, 29,4% intermediär und 35,3% invasiv maligne waren.

Am 1,5T MRT waren von den 79 spikulierten Befunden 43% benigne und 18,9% intermediär. 37,8% waren maligne.

Am 3T MRT waren von den 19 spikulierten Befunden 47,3% benigne, 15,8% intermediate lesions und 36,8% maligne.

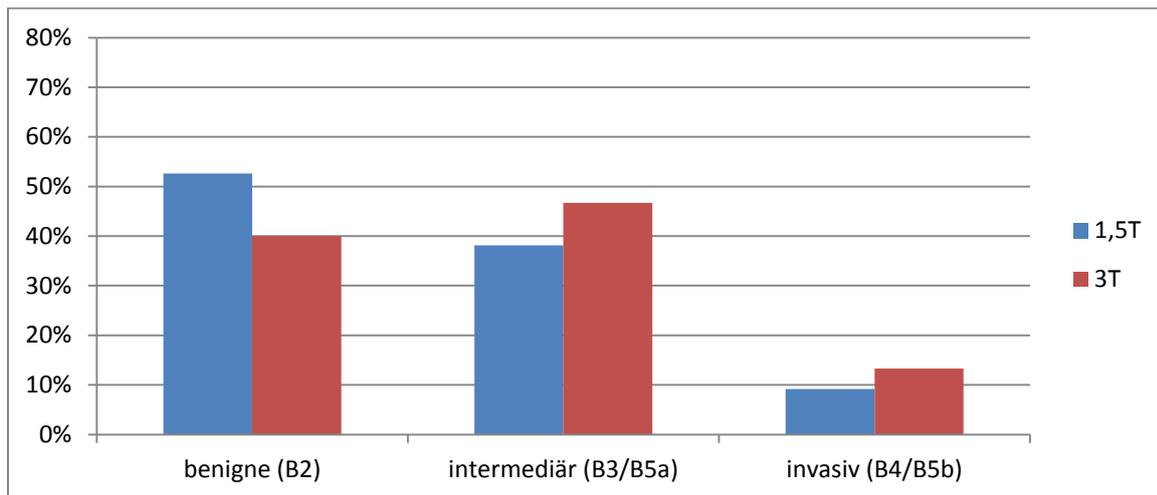


Abb. Nr. 16) Anteil der Befunde (nach B-Code) bei **non-mass-lesions**

Am 1,5T MRT waren von den 76 non-mass-lesions 53% benigne, 38,15% intermediäre Befunde und 9,2% invasiv maligne Läsionen.

Am 3T Gerät waren es 15 non-mass-lesions, von denen 40% als benigne, 46,7% als intermediate lesions und 13,3% als maligne Läsionen detektiert wurden.

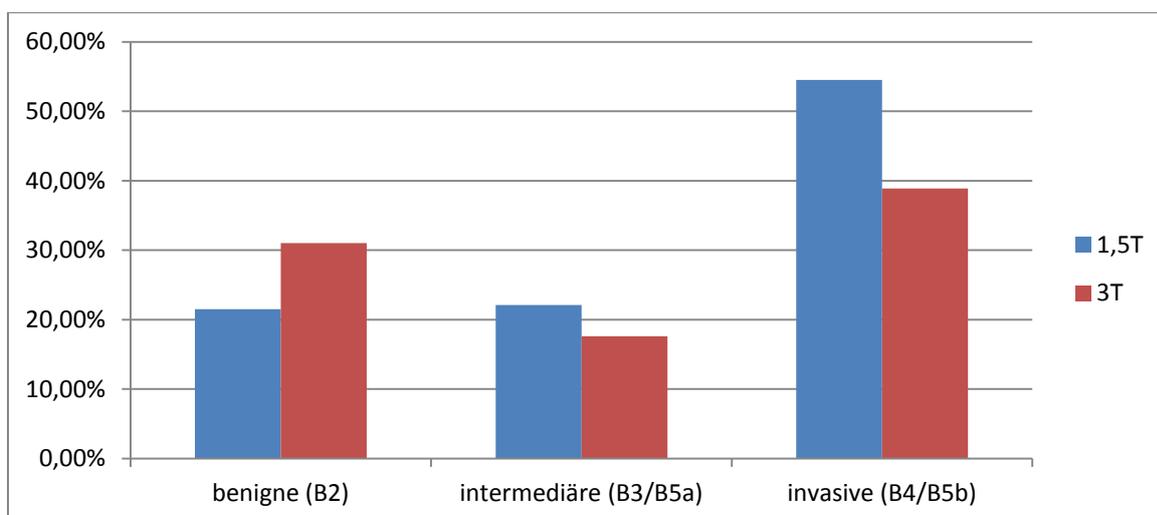


Abb. Nr. 17) Anteil der spikulierten Befunde als Malignitätszeichen bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie

Von den benignen Befunden am 1,5T MRT konnten bei 34 Patienten eine spikuliert Form nachgewiesen werden (21,5%). Von den intermediären Befunden lag in 15 Fällen eine spikuliert Form vor (22,1%) und von den malignen Befunden waren 30 spikuliert (54,5%). Am 3T MRT gab es bei benignen Befunden 9mal eine spikuliert Form (31%), von den intermediären Läsionen waren 3 spikuliert (17,6%) und von den invasiv malignen Befunden waren 7 mit spikulierter Form zu finden (38,9%).

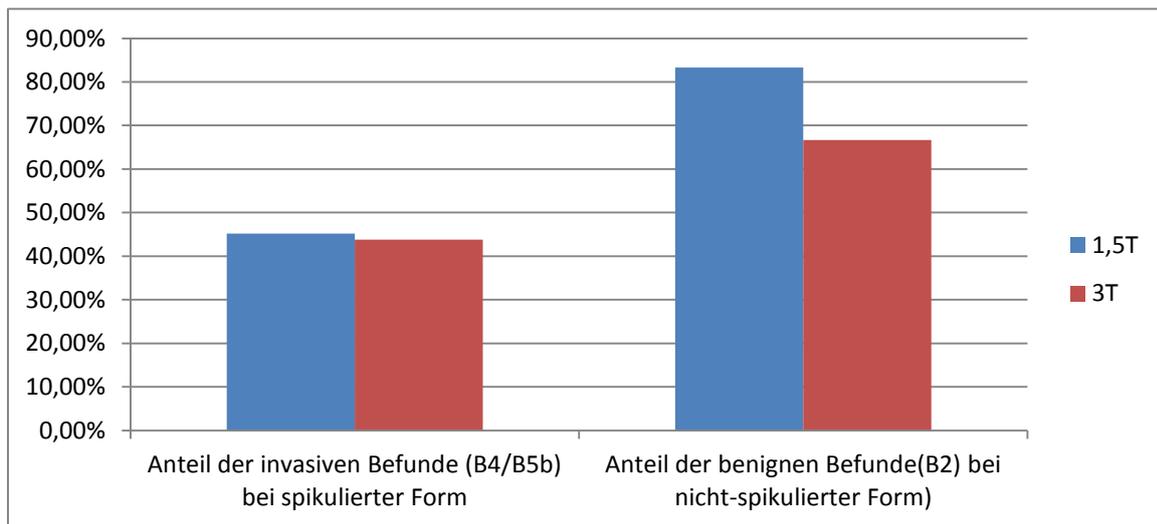


Abb. Nr. 18) Anteil der invasiv malignen Befunde bei spikulierter Form und Anteil der benignen Befunde bei nicht-spikulierter Form (PPV, NPV)

Am 1,5T MRT konnte unter den Befunden mit spikulierter Form bei 28 Patienten eine maligne Komponente histologisch gesichert werden (45,2% PPV). Bei gleichem Sachverhalt konnte im Falle von nicht-spikulierten Läsionen bei 124 Fällen Benignität gesichert werden, was 83,8% NPV entspricht. Am 3T MRT wurde bei spikulierter Form in 7 Fällen Malignität (43,8% PPV) und bei nicht-spikulierter Form in 20 Fällen Benignität gesichert werden (66,7% NPV).

Hierbei ergab sich für diese Verteilung eine Signifikanz am 1,5T MRT von  $p=0,000$  (3T Gerät:  $p=0,35$ , keine Signifikanz).

Am 1,5T MRT lag die Sensitivität bei 54,5% (KI [0,47 ; 0,61]) und die Spezifität bei 78,5% für das Merkmal der spikulierten Form (KI [0,73 ; 0,84]).  $p=0,000$   
 Am 3T MRT ergab sich für das Merkmal spikuliert Form eine Sensitivität von 38,9% (KI [0,27 ; 0,55]) und eine Spezifität von 69% (KI [0,56 ; 0,82]).  $p=0,38$ , nicht signifikant

## Ödeme:

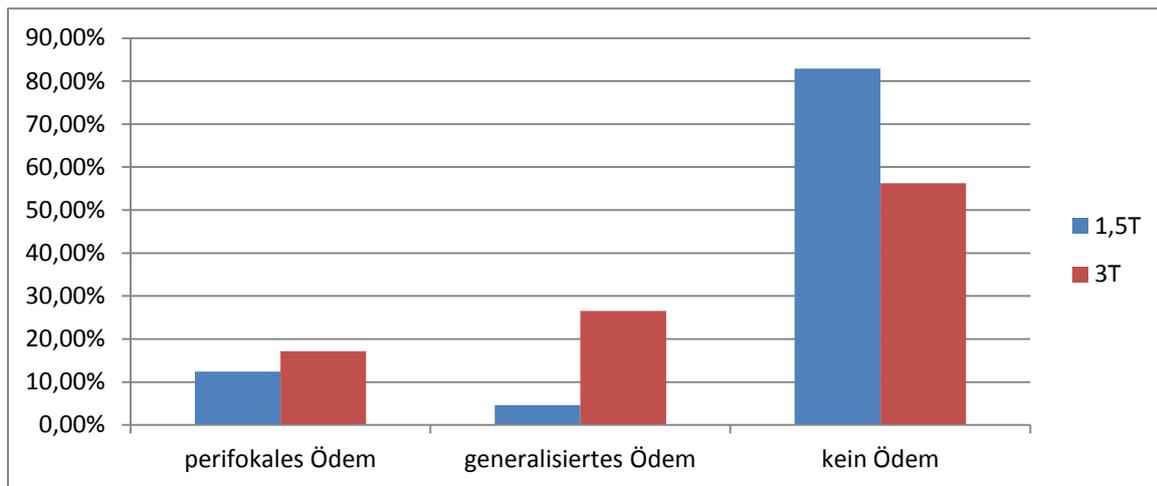


Abb. Nr. 19) Verteilung des Merkmals umgebendes Ödem an beiden Geräten

Am 1,5T MRT konnte in 35 Fällen ein perifokales Ödem festgestellt werden (12,5%). 13 Fälle hatten ein generalisiertes Ödem (4,6%). Ohne Ödem waren 233 Fälle (82,9%). Am 3T MRT wurde bei 11 der 64 gültigen Fälle ein perifokales Ödem festgestellt (17,2%). Ein generalisiertes Ödem wurde 17mal detektiert (26,6%) und in 36 Fällen wurde kein Ödem festgestellt (56,3%).

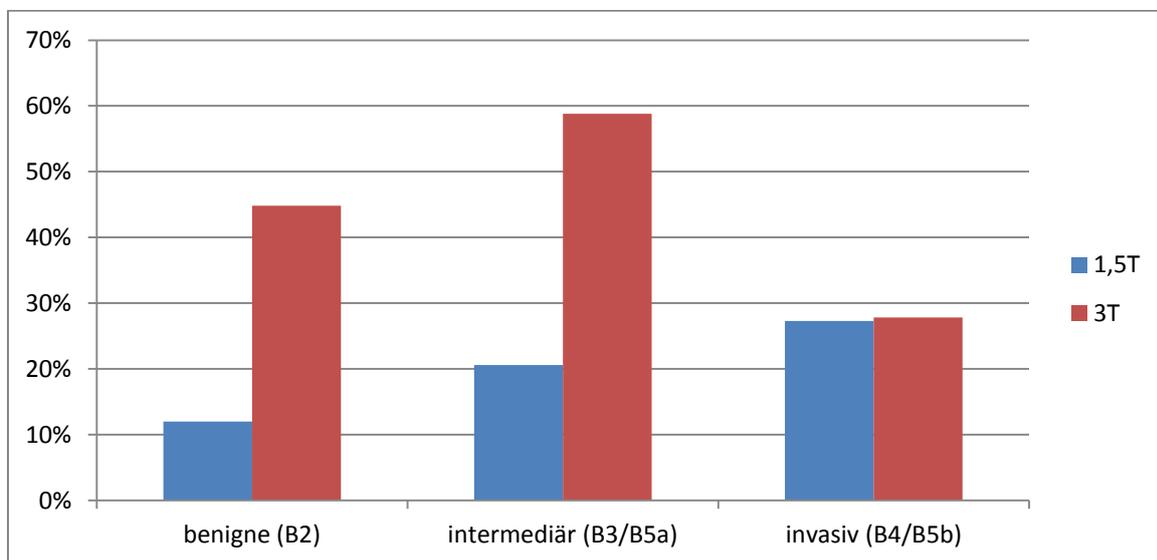


Abb. Nr. 20) Anteil der Befunde mit Ödemen bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie

Am 1,5T MRT konnten von den benignen Fällen bei 19 Patienten (12%) ein Ödem detektiert werden. In 14 Fällen (20,6%) wurde bei intermediären Befunden ein Ödem entdeckt und bei maligner Histologie konnte 15mal (27,3%) ein Ödem festgestellt werden. Am 3T Gerät gab es von den benignen Befunden 13 Fälle (44,8%) mit Ödemen. 10 Fälle

(58,8%) von den intermediären Befunden wiesen ein Ödem auf, sowie 5 (27,8%) von den invasiv malignen Läsionen.

Am 1,5T MRT konnte bei Befunden mit Ödemen 12mal Malignität gesichert werden (38,7% PPV). Als gutartig stellten sich 139 Befunde heraus, die kein Ödem hatten (77,7% NPV). Die Signifikanz ist mit  $p=0,046$  nach Fisher anzugeben. Am 3T MRT wurde von Befunden mit Ödemen in 5 Fällen Malignität gesichert (27,8% PPV). Von den Läsionen ohne Ödeme waren 16 Befunde benigne (57,1% NPV) ;( $p=0,23$ )

Das ergab am 1,5T MRT eine Sensitivität für das Merkmal Ödeme von 27,3% (KI [0,17 ; 0,29]) und eine Spezifität von 88% (KI [0,84 ; 0,92]).  $p=0,02$   
Am 3T MRT ergab sich eine Sensitivität von 27,8% (KI [0,16 ; 0,43]) und eine Spezifität von 55,2% (KI [0,4 ; 0,7]).  $p=0,17$

#### **Zuführendes Gefäß:**

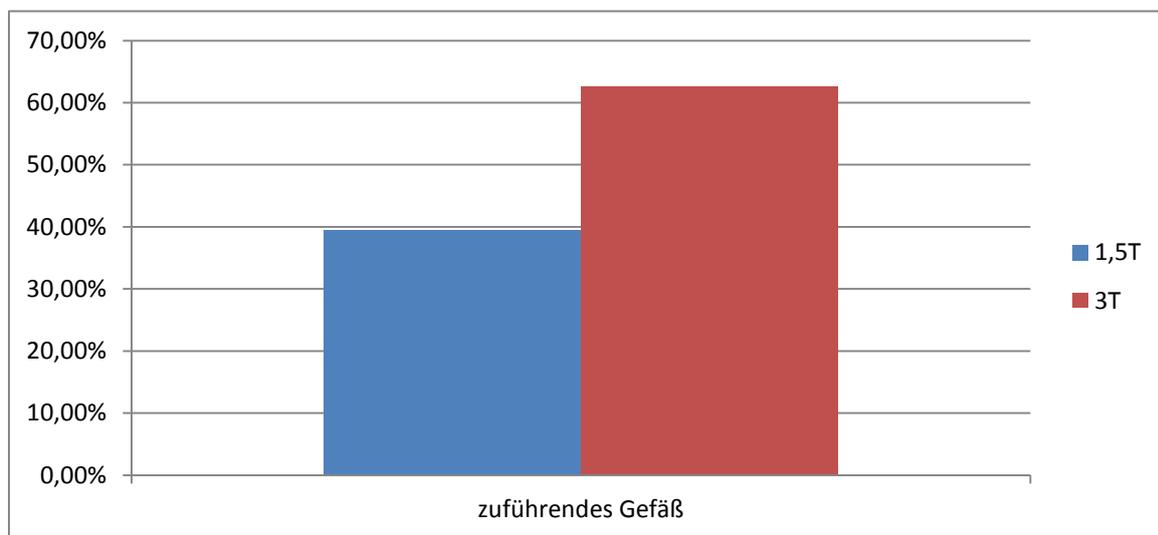


Abb. Nr. 21) Verteilung des Merkmals zuführendes Gefäß an beiden Geräten

Am 1,5T MRT konnte 111mal ein zuführendes Gefäß zu einer Läsion entdeckt werden (39,5%).

Am 3T MRT wurde 40mal ein zuführendes Gefäß entdeckt (62,5%).

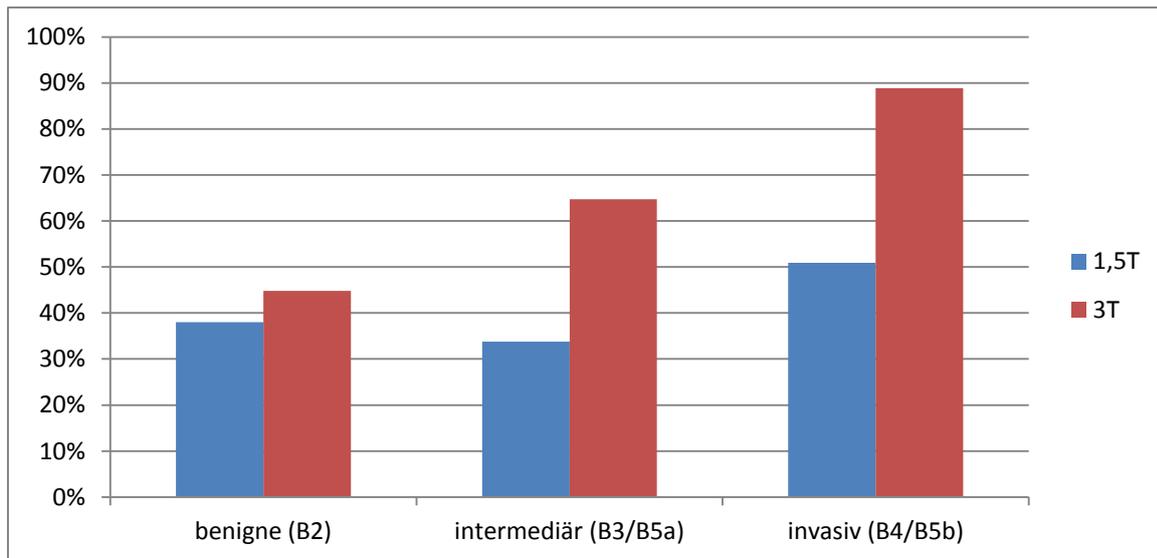


Abb. Nr. 22) Anteil der Befunde mit zuführendem Gefäß bei benigner/intermediärer/invasiv maligner Histologie

Am 1,5T MRT konnte von den benignen Befunden in 60 Fällen ein zuführendes Gefäß zugeordnet werden (38%). 23 (33,8%) der intermediären Läsionen wiesen einen Gefäßverlauf auf und 28 (50,9%) der malignen Befunde waren mit einem zuführenden Gefäß assoziiert. Am 3T MRT waren 13 (44,8%) der benignen Befunde mit einem zuführenden Gefäß, 11 (64,7%) der intermediären Befunde und 16 (88,9%) der invasiv malignen Läsionen mit einem Gefäß assoziiert.

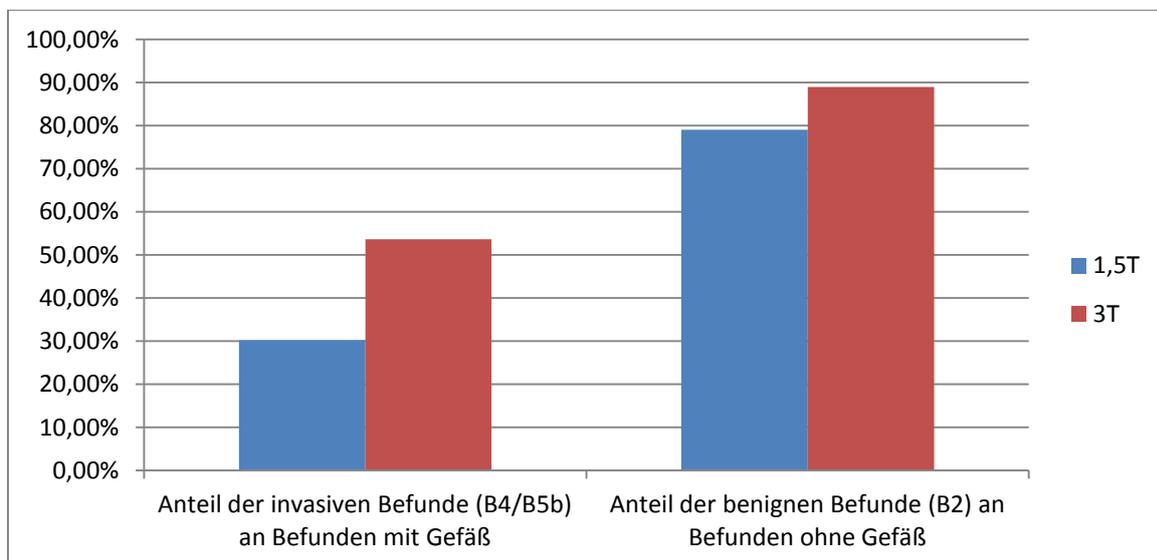


Abb. Nr. 23) Anteil der invasiv malignen Befunde bei Befunden mit zuführendem Gefäß und Anteil der benignen Befunde bei Befunden ohne Gefäß (PPV, NPV)

Am 1,5T MRT konnte bei 26 Fällen mit Gefäß Malignität histologisch gesichert werden (30% PPV). Bei Befunden ohne zuführendes Gefäß stellte sich in 98 Fällen Benignität heraus (79% NPV). (  $p=0,086$  )

Am 3T MRT ergaben sich hierbei 15 Läsionen mit zuführendem Gefäß, bei denen Malignität gesichert wurde (53,6% PPV). Bei Befunden ohne sichtbares Gefäß wurden 16 Befunde als benigne gesichert (88,9% (NPV). (  $p=0,004$  )

Am 1,5T MRT ist für dieses Merkmal eine Sensitivität von 50,9% anzugeben (KI [0,43 ; 0,57]) und eine Spezifität von 62% (KI [0,55 ; 0,69]).  $p=0,13$   
Am 3T MRT ergab sich eine Sensitivität von 88,9% (KI [0,79 ; 0,98]) und eine Spezifität von 55,2% (KI [0,4 ; 0,7]).  $p=0,01$

#### 4.2 Summenscore- und ROC-Analyse

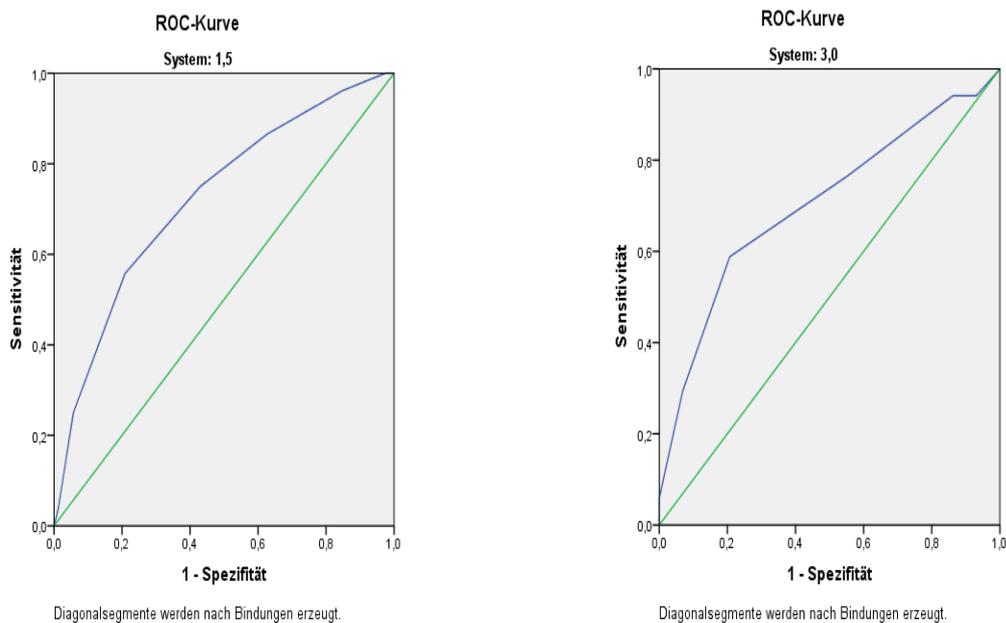


Abb. Nr. 24) ROC-Analyse, Graph zur Summenscore-Errechnung

System	Bereich	Standardfehler	Asymptotische Sig.	Asymptotisches 95%- Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
1,5	0,723	0,041	0,000	0,643	0,804
3,0	0,703	0,084	0,023	0,538	0,868

Tabelle Nr. 3) Signifikanzniveau der ROC-Analyse

Das Diagramm des 1,5T MRT ergibt eine Gesamtfläche unter der Kurve von 0,723 unter Berücksichtigung aller Kriterien entsteht ( $p < 0,000$ ). Am 3T MRT zeigt sich der Zusammenhang mit einer Fläche unter der Kurve von 0,703 ( $p = 0,023$ ).

Anzahl der vorliegenden Merkmale (Cut-off)	1,5T		3T	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
3	86,5%	37,3%	94,1%	7%
4	75%	57%	94%	14%
5	56%	79%	76,5%	45%
6	25%	95,4%	59%	79,7%

Tabelle Nr. 4) Cut-off-Werte (Anzahl der gleichzeitig zutreffenden Malignitätskriterien)

So konnten am 1,5T MRT eine Sensitivität von 86,5% erreicht werden, wenn 3 Malignitätskriterien gleichzeitig erfüllt waren, um einen Patienten als maligne einzuordnen. Hierbei ergab sich aber nur eine Spezifität von 37,3%. Bei 4 gleichzeitig auftretenden Malignitätskriterien, um einen Patienten als maligne einzuordnen, ergab sich eine Sensitivität von 75%, die Spezifität lag bei 57%. Traten 5 Merkmale gleichzeitig auf erhielt man eine Sensitivität von 56% und eine Spezifität von 79%. Lagen 6 Merkmale gleichzeitig vor, lag die Sensitivität bei 25% und die Spezifität bei 95,4%.

Am 3T MRT ergaben sich bei 3 gleichzeitigen Malignitätskriterien, um einen Patienten als maligne einzuordnen, eine Sensitivität von 94,1% und eine Spezifität von 7%. Bei 4 Merkmalen blieben es bei der Sensitivität 94%, die Spezifität stieg auf 14%. Bei 5 gleichzeitig vorhandenen Merkmalen, um einen Patienten als maligne einzuordnen, lagen die Sensitivität hierfür bei 76,5% und die Spezifität bei 45%. Lagen 6 Merkmale gleichzeitig vor, lag die Sensitivität bei 59%, die Spezifität bei 79,7%.

### 4.3 Korrelationen

Merkmale	1,5T	3T
	Korrelationskoeff. K (Signifikanz p )	Korrelationskoeff. K (Signifikanz p)
Wash in(>100%)-Wash out(<-10%)	0,42 (<0,001)	0,43 (<0,001)
Wash in(>100%)-Blooming	0,1 (nicht signif.)	0,43 (<0,001)
Blooming-unsch.&spikulierter Rand	0,21 (0,001)	0,1 (nicht signif.)
Wash in-spikulierte Form	0,014 (nicht signif.)	0,26 (0,04)
Inhomogen-spikulierte Form	0,3 (<0,001)	0,14 (nicht signif.)
Wash out(<-10%)-Blooming	0,07 (nicht signif.)	0,34 (0,006)
Wash out(<-10%)-Ringenhancement	<0,01 (nicht signif.)	0,43 (<0,001)
Ringenhancement-Inhomogenität	0,16 (0,006)	0,02 (nicht signif.)
Inhomogen-zuführendes Gefäß	0,21 (<0,001)	0,04 (nicht signif.)
Blooming- zuführendes Gefäß	0,18 (0,002)	0,27 (0,03)
Blooming-Ödem	0,02 (nicht signif.)	0,25 (0,04)
Unsch.&spikulierter Rand-inhomogen	0,43 (<0,001)	0,35 (0,006)
Wash in&out- Blooming	0,11 (0,07)	0,32 (0,01)
Wash in&out-Ringenhancement	< 0,01 (nicht signif.)	0,37 (0,004)

Tabelle Nr. 5) Korrelationen der Merkmale an beiden Geräten bezüglich gemeinsamen Auftretens

#### 1,5T

Am 1,5T MRT bestand zwischen dem Auftreten der Merkmale Wash in und Wash out eine Korrelation von  $K=0,42$  bei einer Signifikanz  $p<0,001$ . Ihr gemeinsames Auftreten oder in Abhängigkeit voneinander war demzufolge um den Koeffizienten  $K$  signifikant. Wash in und die Hypointensität einer Läsion wurde mit  $K=0,16$  angegeben bei  $p=0,009$ . Am 1,5T MRT bestand zwischen den Merkmalen Wash out und Hypointensität einer Läsion eine Korrelation  $K=0,12$  bei einer Signifikanz von  $p=0,039$ . Das Blooming korrelierte am 1,5T Gerät mit einer unscharfen/spikulierten Berandung mit  $K=0,21$  bei  $p=0,001$  und mit einem zuführenden Gefäß mit  $K=0,18$  bei  $p=0,002$ . Das Ringenhancement korrelierte mit Inhomogenität der Läsion am 1,5T MRT mit  $K=0,16$  bei  $p=0,006$ .

Ein unscharfer/spikulierter Rand war am 1,5T Gerät mit einem umgebenden Ödem mit  $K=0,13$  bei  $p=0,03$  korreliert, mit Inhomogenität mit  $K=0,43$  bei  $p<0,001$  und mit einem umgebenden Gefäß mit  $K=0,14$  bei  $p=0,02$ .

Hypointensität korrelierte am 1,5T System mit einer spikulierten Form der Läsion mit  $K=0,124$  bei  $p<0,04$ . Ein umgebendes Ödem war mit Inhomogenität mit  $K= 0,18$  bei  $p<0,003$  korreliert und mit einer spikulierten Form mit  $K=0,14$  bei  $p<0,02$ . Eine Inhomogenität der Läsion wies mit dem Merkmal „spikulierte Form“ eine Korrelation  $K=0,3$  bei  $p<0,001$  und mit einem zuführenden Gefäß zur Läsion  $K=0,21$  bei  $p<0,001$  auf. Eine spikulierte Form wiederum korrelierte mit dem Ringenhancement mit  $K=0,15$  bei  $p=0,01$  und einem zuführenden Gefäß mit  $K=0,14$  bei  $p=0,02$ . Die Kombinationsvariable bestehend aus Wash in und Wash out wiederum korrelierte mit dem dynamischen Kriterium Blooming mit  $K=0,11$  bei  $p=0,07$  und mit Hypointensität mit  $K=0,12$  bei  $p=0,05$  am 1,5T MRT. So stellte sich der Zusammenhang des gleichzeitigen Auftretens der Merkmale Wash in+Wash out+Hypointensität als signifikant dar.

### **3T**

Das Wash in korrelierte mit dem Wash out am 3T MRT mit einem Koeffizienten  $K=0,43$  bei einer Signifikanz  $p<0,001$ . Desweiteren korreliert das Wash in mit dem Blooming mit  $K=0,43$  bei  $p<0,001$  und einer spikulierten Form mit  $K=0,26$  bei  $p=0,04$ . Diese Merkmale waren demzufolge signifikant gleichzeitig auftretend und/oder in Abhängigkeit voneinander auftretend zu nennen. Das wash out korreliert mit dem Blooming mit  $K=0,34$  bei  $p=0,006$  und mit dem Ringenhancement mit  $K=0,43$  bei  $p<0,001$ . Das Blooming Zeichen weist am 3T Gerät eine Korrelation mit einem zuführenden Gefäß von  $K=0,27$  bei einer Signifikanz von  $p=0,03$  auf und mit einem umgebenden Ödem mit  $K=0,25$  bei  $p=0,04$ .

Ein unscharfer/spikulierter Rand ist mit Inhomogenität mit  $K=0,35$  bei  $p=0,006$  korreliert. Die Kombinationsvariable am 3T MRT bestehend aus Wash in und Wash out ist mit dem Booming korreliert mit  $K=0,32$  bei  $p=0,01$  und mit dem Ringenhancement mit  $K=0,37$  bei einer Signifikanz von  $p=0,004$ .

## **5. Diskussion**

### **5.1 Eigene Ergebnisse**

Die Mamma MRT weist bezüglich der Entdeckung maligner Befunde eine hohe Sensitivität auf (Heywang-Köbrunner 2001). Dies wird ermöglicht durch eine systematische Einteilung und Befundung der zu interpretierenden Läsionen. Orientiert wird sich dabei an der BI-

RADS<sup>®</sup> -Klassifikation sowie unter anderem mittels Göttingen-Score. Es fließen morphologische Charakteristika der Beschreibung ein, aber auch Kriterien der KM-verstärkten dynamischen Mamma-MRT, die in der Interpretation einer Läsion unabdingbar sind. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich das 1,5T-System und das 3T-System unterscheiden bezüglich der Häufigkeit bestimmter Charakteristika und welche Aussagen sich bezüglich der morphologischen und dynamischen Charakteristika bei kleinen nur im MRT sichtbaren Läsionen treffen lassen. Desweiteren wurde die Anwendbarkeit sowie Interpretation der gewählten MR-Kriterien in Bezug auf den Nutzen bei MR-gestützten Biopsien geprüft und jeweils beide Systeme gegenübergestellt. Unklar ist hierbei, ob diese Zeichen auch in der Diskriminierung kleiner (nur im MR sichtbarer) Läsionen und auch bei höherer Matrix am 3T hilfreich sind.

### **5.1.1 Deskriptive Fakten und Auffälligkeiten der Malignitätskriterien in der Mamma-MR**

Zu den an beiden Geräten in dieser Arbeit durchgeführten MR-gestützten Biopsien ließ sich ableiten, dass die Abbruchquote am 3T Gerät deutlich unter der Quote am 1,5T Gerät lag. Allein dies ließ sich am 3T MRT durch nicht mehr im Vergleich zur Voruntersuchung visualisierbare Herde begründen, wobei am 1,5T Gerät zahlreiche weitere Einflussgrößen zu einer insgesamt höheren Abbruchquote führten. Gemäß der Studie von Brennan et al. 2011 wurden bei MR-gestützten Biopsien Abbruchquoten von bis zu 8% aufgrund nicht visualisierbaren Läsionen an 1,5T und 3T MRT-Geräten erreicht (Brennan et. al 2011), was der Gesamtabbruchquote des 3T MRT der vorliegenden Arbeit nahekommt. Die Vergleichsstudie hatte ein Studienkollektiv von 907 Patienten, jedoch ist die Zuordnung zum jeweils eingesetzten Gerät nicht erfolgt. Das schränkt die direkte Vergleichbarkeit, wie viele Patienten und wie viele Abbrüche an welchem System beobachtet wurden, ein. System-unabhängig wurden hierbei sowohl bei Primäruntersuchung der Läsionen am MRT als auch bei der MR-gestützten Biopsie Schichtdicken von 3 mm gewählt (in der vorliegenden Studie waren es 3mm am 1,5T MRT und 2mm am 3T MRT) bei gleichem Kontrastmittel in gleicher Dosierung. Genutzt wurden T1 (non-fat suppressed and fat suppressed), T2 (fat-suppressed) - als auch Subtraktionsaufnahmen. In der vorliegenden Studie erfolgten keine Fettsupprimierungen. Weitere Angaben bezüglich Matrix, Schichtabstand oder Flipwinkel wurden nicht gefunden. Dennoch blieb es ein zur vorliegenden Studie vergleichbares Modell anhand der Aufarbeitung der Daten mittels Fisher's exact test ( $p < 0,05$  als Signifikanzlevel) bezüglich der Abbruchquote. Andere Studien nannten an zwei 3T MRTs Abbruchquoten von

bis zu 13% (durch nicht mehr visualisierbare Herde), die vergleichbar seien mit denen von 1,0T bzw. 1,5T Geräten nach Fisher's exact test (Johnson et al. 2013). Somit waren die Werte der vorliegenden Studie am 3T MRT sogar noch unter denen dieser Vergleichsstudie, während das 1,5T MRT höhere Abbruchquoten zeigte. Mögliche Gründe waren hier Unterschiede in der Gantry, der Spule und der Lagerung des Patienten als auch der Kompression der Mamma. Desweiteren unterschieden sich beide Systeme vom 3T MRT der vorliegenden Studie in Matrix (448x448 bzw. 350x359), FOV (36cm bzw. 34cm) und Flip-Winkel (10° beide), sowie TR/TE tag inversion recovery, fat suppressed (72/460 bzw. 60/6000) und T1w fast spoiled gradient –echo fat suppressed (4,09/1,44 bzw. 5,7/2,4) gefolgt von Dynamikaufnahmen. Die Technik der Vergleichsstudie hatte dünnere Schichten (1mm an beiden Geräten) und ebenfalls wie in der vorliegenden Studie keinen Schichtabstand. Genutzt wurde das gleiche Kontrastmittel in gleicher Dosierung. Desweiteren wurden Läsionen kleiner und größer 1cm untersucht.

Bei einer Studie von Wang et al. bezüglich Drahtmarkierungen wurden an einem 1,5T MRT (ebenfalls Achieva), mit der Bewertung von morphologischen Läsionscharakteristika an Prä-Biopsie-Untersuchungen sowie KM-Kurven-Analysen, von dabei detektierten Befunden 30,4% als maligne und 69,6% als benigne gesichert (Wang et al. 2015). In der vorliegenden Studie waren am 1,5T MRT 19,6% der detektierten Läsionen maligne Befunde und 56,2% benigne. Es gab insgesamt mehr maligne Läsionen am 3T Gerät (28,1%) als am 1,5T MRT. In der herangezogenen Studie waren jedoch die technischen Parameter etwas höher als in der vorliegenden Studie. (In der Vergleichsstudie erfolgten dabei fat-suppressed T2 Aufnahmen: TR/TE: 6000/100ms, flip: 12°, FOV: 34x34 cm, Matrix 340x340, Schichtdicke: 1mm; in den T1w 3D Aufnahmen: TR/TE: 6,9/3,4 bzw. 5,1/2,5). Das könnte zusammen mit der Gabe von 0,2 statt 0,1mmol/kg KG Gadolinium-DTPA als Kontrastmittelbolus ein Grund für die bessere Detektionsrate an Malignität sowie geringe Fehlmarkierungen in dieser Vergleichsstudie sein.

Die Bildqualität der dynamischen Kriterien schien an einem Philips 3T MRT Achieva in einer Vergleichsstudie an 11 Patienten signifikant höher als an einem Philips 1,5T MRT Achieva ( $p < 0,005$ ), auch wenn das Anflutungsverhalten des KM zunächst an beiden Geräten vergleichbar blieb (T1w- fat-suppressed 3D: TR/TE: 4,9/2,5 am 1,5T; 5,4/2,7 am 3T, bei 10° bzw. 12° Flip-Winkel) und erst in der maximalen prozentualen Anreicherung das 3T MRT gegenüber dem 1,5T MRT signifikant höher wurde ( $p = 0,006$ ). Genutzt wurde wie in der vorliegenden Studie als KM 0,1mmol/kg KG Gd-DTPA. (Pineda et al. 2015). Auch in der

eigenen durchgeführten Studie und Analyse des Wash in konnte ein vergleichbares Verhalten nachgewiesen werden. So hatten 84% am 1,5T und 85% am 3T MRT ein fast Wash in >100%. Hierbei waren es 89,7% der invasiv malignen Befunde am 1,5T Gerät und 88,5% bei malignen Läsionen am 3T MRT. Unterschiede der Studien zeigten sich in TR/TE und Flip-Winkeln.

Das Wash out mit >10% Signalabfall in der postinitialen Phase wurde bei ~72% der invasiv malignen Läsionen an beiden Geräten beobachtet, wobei der Anteil an invasiv malignen Läsionen bei vorhandenem Merkmal Wash out im Verhältnis am 3T Gerät höher war als am 1,5T MRT.

Das Blooming konnte laut vergleichbaren Studien helfen, in suspekten Läsionen mit einerseits benigne anmutender Morphologie, aber auffälliger KM-Kinetik bzw. unauffälliger Kinetik, jedoch suspekter Morphologie einen hilfreichen Hinweis zu geben zur Differenzierung zwischen benigne und maligne. Dabei wurde an einem 1,5T MRT eine Sensitivität für das Blooming bezüglich Malignität von 80% erreicht (Penn et al. 2006). Das Blooming Zeichen zeigte in anderen Studien an einem 1,5T Gerät eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität bis zu 85%. Dabei handelte es sich ebenfalls um ein Philips MRT mit einem Studienkollektiv von 1035 Patienten in einer retrospektiven Studie. (Fischer et al. 2004) In der vorliegenden Arbeit erreicht die Sensitivität des Bloomings zumindest am 3T MRT vergleichbare oder sogar bessere Werte (83,3%). Die Spezifität ist an beiden Geräten eingeschränkt.

Ein Ringenhancement war in anderen Studien zu 52% mit malignen Läsionen assoziiert, dabei wurden die Untersuchungen an einem 1,5T MRT durchgeführt bei 106 malignitätsgesicherten Läsionen (Jinguji et al. 2006). Eine weitere Studie an einem 1,5T Gerät zeigte, dass das Ringenhancement in 63% bei malignen Läsionen vorkam und in 4% bei benignen. Der PPV erreichte so Werte bis 96% (Tozaki et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurde das Ringenhancement in 17% der benignen Fälle (1,5T und 3T) und in bis zu 29,1% der malignen Läsionen (1,5T MRT) nachgewiesen. Deutlich wurde der auffallend höhere Anteil an intermediären Läsionen mit Ringenhancement am 3T Gerät. Es wird ein maximaler PPV von 50% am 3T Gerät erreicht und ein maximaler NPV von 77,5% am 1,5T Gerät. Hierbei wurden in der Vergleichsstudie an einem 1,5T MRT transversale T2-fat suppressed-Aufnahmen durchgeführt mit einer vergleichbaren Matrix (256x256), geringerem FOV (20cm), größere Schichtdicke mit größerem Abstand (5mm/1mm) bei gleicher Kontrastmitteldosierung des gleichen Kontrastmittels. Unterschiedlich zur vorliegenden

Arbeit war die Anwendung einer VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) 3D-Sequenz. Dabei kamen folgende Parameter zum Einsatz (TR/TE: 3,7/1,7, flip: 25°; FOV: 27cm, Matrix: 256x218, durchschnittliche Schichtdicke 1,2mm ohne Schichtabstand). Untersucht wurden dabei anhand von non-mass-lesions neben dem Ringenhancement weitere Parameter, unter anderem Kontrastmittelanreicherungsverlauf sowie morphologische Charakteristika der Form. Die Analysen basierten auf Untersuchungen mittels Chi-Quadrat-Tests. In gleicher Studie wurde der Nutzen der VIBE-Sequenz als geeignete Untersuchungsmöglichkeit zur Läsionscharakterisierung genannt. Möglicherweise ermöglichte diese die besseren Ergebnisse im Vergleich. Ebenfalls genutzt wurde in einer weiteren Studie eine ROC-Analyse mit einer diagnostisch signifikanten Power von 0,7 bezogen auf die Ausprägung des Ringenhancement in Diffusionsaufnahmen bei histologisch gesicherten Läsionen (Sensitivität des Ringenhancements: 82%; Spezifität 64%). Dabei erfuhren 84 Patienten Untersuchungen an einem 3T Gerät mit folgenden Parametern (8-Kanal-HD-Spule; T2w fast relaxation fast spin echo, fat suppression, Schichtdicke: 4mm, Matrix: 320 x 256; gefolgt von DWI (EPI) mit 5mm Schichtdicke und einer Matrix von 128x128; 0,1mmol/kg KG Gd-DTPA). (Kang 2015) Insgesamt sind diese Parameter verglichen mit dem 3T MRT der vorliegenden Studie bezüglich Auflösung und Schichtdicke etwas schlechter. Dennoch ist die Analyse mittels Summenscore vergleichbar mit der vorliegenden Studie, da ebenfalls das Auftreten eines MR-Zeichens bezüglich Malignität untersucht wurde und weitere Werte wie Sensitivität und Spezifität einfließen. Jedoch handelte es sich um die isolierte Betrachtung des Ringenhancements bezüglich seiner Ausprägung in der Diffusion. In der vorliegenden Studie wurden in der ROC-Analyse mehrere MR-Zeichen bezüglich ihres gemeinsamen Auftretens als Zeichen der Malignität und bezüglich ihrer Zuverlässigkeit geprüft. Hierbei konnten jedoch keine Aussagen getroffen werden, welche Zeichen es im Konkreten waren, sondern nur wie viele es zeitgleich waren. Die Sensitivität in der vorliegenden Arbeit lag an beiden Geräten erheblich niedriger als in der herangezogenen Studie, jedoch war die Spezifität mit 83% an beiden Geräten höher. Statistisch signifikant zeigten sich in einer Studie von Tozaki et al. Assoziationen des Ringenhancements mit Inhomogenität (Tozaki et al. 2006). Dieser Fakt spiegelte sich in Korrelationen auch am 1,5T MRT der vorliegenden Arbeit wieder. Nicht signifikante Werte wurden am 3T MRT erreicht. Desweiteren konnte in einer Studie an einem 1,5T MRT nach Jinguji et al. ein hoher NPV von 100% mit einem niedrigen PPV von 15% nachgewiesen werden beim Ringenhancement in Assoziation mit einer Blutgefäßinvasion (100% NPV,

15%PPV). Dabei wurden die Sequenzen T1w, (TR/TE:500/10), Spin echo T2 (TR/TE: 4000/84,1) gefahren (FOV: 32 cm, Schichtdicke 10mm, Schichtabstand 2mm). Bei zwar besserem FOV und TR/TE wurden jedoch größere Schichtdicken und Schichtabstände als in der vorliegenden Arbeit gewählt. Es folgten dynamische Aufnahmen mit einer besseren Matrix (512x524, vergleichbarem Flip Winkel (15°), jedoch deutlich größerer Schichtdicke (4-6mm) als in der vorliegenden Arbeit. Genutzt wurden statistische Verfahren wie Chi-Quadrat-Tests und logistische Regressionen bei Tumorgrößen bis über 5cm (Jinguji et al. 2006). Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Ringenhancement konnte diesen Zusammenhang zwar nicht zeigen, aber erreichte als Malignitätsmerkmal per se einen höheren maximalen PPV von 50% (3T), wenn auch einen niedrigeren NPV. Darüber hinaus korrelierte es signifikant am 3T MRT mit Variablen der KM-Kurve Wash in und Wash out und erreichte dabei hochsignifikante K-Werte von 0,37-0,43. Dies zeigte bezüglich der Malignitätsdetektion einen Zusammenhang der dynamischen Kriterien untereinander auf, insbesondere am 3T Gerät. Wenn ein malignitätstypisches dynamisches Kriterium vorlag, kamen auch andere dynamische malignitätstypische MR-Bildmerkmale häufiger vor. Diese Aussagekraft lag trotz niedrigerer Fallzahl am 3T Gerät im signifikanten Bereich, sodass gerade die dynamischen Aufnahmen qualitativ zuverlässiger am 3T Gerät schienen im Vergleich zum 1,5T MRT. Jedoch muss die untersuchte deutlich geringere Läsionsgröße der vorliegenden Studie mit <1cm berücksichtigt werden verglichen mit der herangezogenen Arbeit sowie die technischen Voraussetzungen.

Glatt berandete Läsionen und gering sowie regulär anreichernde Befunde erreichten in einigen Studien einen NPV von ca. 95-100%. (Nunes et al. 2001, Nunes et al. 1997). Bezüglich der Berandung (glatt vs. irregulär) konnten in der vorliegenden Arbeit nur niedrigere PPVs sowie NPVs aufgezeigt werden. Annähernd hohe Werte für den NPV erreichte ausschließlich das 1,5T MRT. Jedoch wurden hierbei Sensitivitätswerte von bis zu 83% erreicht, das wiederum am 3T MRT. Bezüglich der Inhomogenität zeigten andere Studien an einem 1,5T Gerät bei inhomogener interner Läsionsarchitektur einen PPV von ca. 20% und bei verzweigter Architektur bis zu 38% PPV. Diese Zahlen ergaben sich jedoch bei der Klassifizierung von non-mass-lesions. (Sakamoto et al. 2008). Die vorliegende Arbeit ergab bezogen auf inhomogene Läsionen per se eine hohe Sensitivität von 76,4% (1,5T) sowie 94,4% (3T). Weiterhin konnten 30,5% PPV am 1,5T bzw. 41% am 3T und 84,8% NPV am 1,5T und 85,7% am 3T Gerät in der vorliegenden Arbeit belegt werden.

Spikulierte Läsionen zeigten bezüglich Malignität einen PPV von 76-88% (Nunes et al. 1997). Es ergaben sich in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zum 3T MRT bei spikulierten Läsionen bezogen auf Malignität am 1,5T MRT hochsignifikante ( $p < 0,0001$ ) Unterschiede bei der Sensitivität (54,5%), Spezifität (78,5%), PPV (45,2%), NPV (83,8%), auch wenn der PPV am 1,5T unter dem der Vergleichsstudie lag.

Weitere Assoziationen der Form mit der Histologie zeigte sich laut Studienlage bei spikulierten Läsionen in Bezug auf Malignität und bei non-mass-lesions in Bezug auf intermediate lesions und DCIS (Nunes et al. 1999). In der vorliegenden Arbeit waren maligne Läsionen am 1,5T Gerät (37,8%) und am 3T Gerät (36,8%) häufig spikuliert. Biopsierte non-mass-lesions waren am 1,5T Gerät überwiegend benigne (53%), die Zahl der OP-pflichtigen Läsionen, die als non-mass auffielen, war jedoch am 3T höher (46,7% vs. 38,1% am 1,5T). In einer prospektiven Studie konnte an einem 3T MRT bei 20 DCIS Befunden bis 60mm eine höhere Übereinstimmung der Darstellung und späteren Pathologie (Histologie) aufgezeigt werden als am 1,5T MRT und dies hauptsächlich in Abhängigkeit von der Läsionsgröße (Rahbar et al. 2015). Dabei wurden am 1,5T MRT eine 8 Kanal Spule genutzt (16-Kanal am 3T), bei beiden Geräten die T1 fast gradient echo Sequenz, TR/TE: 5,6/3 am 1,5T (5,9/3 am 3T) Flip Winkel bei beiden  $10^\circ$ , FOV 36A/Px36R/L am 1,5T (22x33 am 3T) sowie eine Matrix von 420x420 am 1,5T (440x660 am 3T MRT). Die Schichtdicke lag am 1,5T MRT bei 1,6mm und am 3T MRT bei 1,3mm. Jedoch fehlten Angaben zum Schichtabstand und zur Dosierung des Gd-Kontrastmittels. Insgesamt waren die Parameter beider Geräte vergleichbar gewählt, was Schichtdicke, Flip-Winkel, TR/TE als auch bedingt die Matrix betraf. Diese Voraussetzung konnte so auch eine gute Vergleichbarkeit schaffen in den Untersuchungen mittels Fisher's exact test zusammen mit der Wahl der gleichen untersuchten Läsionen an beiden Geräten. In der vorliegenden Arbeit gab es diesbezüglich größere Abweichungen dieser Parameter zwischen den Geräten und darüber hinaus wurden nicht exakt die gleichen Läsionen an beiden Geräten geprüft. Dennoch blieb in der Vergleichsstudie die Aussagekraft des 3T MRT bezüglich der morphologischen Darstellung von non-mass-lesions bezüglich ihrer Größe in höherem Maße übereinstimmend zur tatsächlichen späteren Histologie im Vergleich zu 1,5T. Daher ist auch die Aussagekraft, gerade der non-mass-lesions mit ihrem oft segmentalen Enhancement, insbesondere am 3T Gerät in der vorliegenden Studie gegeben, da diese hier häufig detektiert wurden und scheinbar exakter zu charakterisieren sind mittels 3T. Bezüglich der technischen Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit muss gesagt werden, dass das stets gleiche Protokoll der Untersuchungen (an beiden Geräten) als zuverlässiges

Modell zur Gegenüberstellung zu sehen ist, da unter diesen Voraussetzungen so auch jedes Mal auf gleiche Weise untersucht und verglichen werden konnte.

Eine Ödembeurteilung in T2-Wichtung erschien in der Beurteilung von Brustläsionen nützlich. Dabei wurde auch in anderen Studien eine Einteilung in periläsionales Ödem, präpektoriales und subkutanes Ödem gewählt und half, die Wahrscheinlichkeit einer Malignitätsdetektion im MRT zu schätzen (Uematsu 2015). Am 3T MRT der vorliegenden Arbeit wurden deutlich mehr Ödeme detektiert als am 1,5T MRT. Dabei gab es insbesondere bei benignen und intermediären Läsionen mehr Ödeme am 3T MRT. Invasiv maligne Läsionen waren zu 27% am 1,5T und 3T MRT mit Ödemen assoziiert. Der PPV lag bei 38,7% (1,5T) und bei 27,8% (3T). Der NPV war anzugeben mit 77,7% (1,5T) und mit 57,1% (3T). Ebenfalls fand sich eine mit der o.g. Einteilung vergleichbare Kategorisierung in perifokales Ödem und generalisierte ödematöse Veränderung der Brust, inklusive präpektoraler Anteile und subkutanem Gewebe in der Vergleichsstudie.

Ein zuführendes sichtbares Gefäß schien in anderen Studien einen relevanten Einfluss auf die Beurteilung von suspekten Läsionen zu haben. So ergab sich bezüglich der Malignität eine Sensitivität bei einem zuführenden sichtbaren Gefäß zur Läsion von 82,9% und eine Spezifität von 86,4% in signifikantem Niveau an einem 3T MRT und einer Studiengröße von 63 Patienten. Mittels Orientierung am BI-RADS<sup>®</sup> erreichte man eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 54. Kombiniert stieg die Sensitivität auf 82,9% bei einer Spezifität von 90,9% insbesondere bei Läsionen <2cm. Genutzt wurden statistische Verfahren wie t-Test, pearson's x<sup>2</sup>-Test, Fisher's exact test, Kreuztabellen mit Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV unter der Verwendung von BI-RADS<sup>®</sup> sowie SPSS (Zhao et al. 2014, Sarica et al. 2014). Die Studie von Zhao et al. konnte als vergleichbares Modell zur Beurteilung einer Gefäßzuführung mittels 3T MRT herangezogen werden, da eine ähnlich große Stichprobe zu einem genannten Untersuchungszeitpunkt ebenfalls zwischen dem 7. und 14. Tag des Zyklus gewählt wurde. Folgende Parameter fanden bei dieser Vergleichsstudie Anwendung: T1w 3D FLASH dyn (fat-saturated): TR/TE: 4,7/4,1, flip: 12°, FOV: 36x36cm, Matrix: 384x296, Schichtdicke: 1,2mm, Kontrastmittel: 0,1mmol/kg KG Gd-DTPA. Die Wahl vergleichbarer statistischer Analyseverfahren konnte darüber hinaus diese Studie als geeignetes Vergleichsmodell etablieren.

Die Gefäßzuführung wurde daher in der dargelegten Arbeit sowohl bei benignen, intermediären und bei malignen Befunden häufiger am 3T Gerät detektiert, (war jedoch

insbesondere bei malignen und intermediären Läsionen stärker ausgeprägt als am 1,5T MRT). Die höchste Sensitivität wurde am 3T MRT mit 88,9% angegeben, was den Werten der o.g. Vergleichsstudie nahekommmt und hierbei sogar noch sensitiver war bei isolierter Betrachtung des Merkmals. Die Spezifität lag bei 55,2% am 3T MRT. Bei vorhandener sichtbarer Gefäßversorgung waren 53,6% (PPV) der Befunde am 3T maligne (nur 30% (PPV) am 1,5T MRT). Ohne das Merkmal waren am 3T MRT 88,9% (NPV) benigne (1,5T 79% (NPV)). Die Werte lagen hierbei im Vergleich am 3T MRT im deutlich signifikanten Bereich mit  $p=0,01$ . Dabei war es in der Deskription das einzige Merkmal, welches sich am 3T MRT mit  $p<0,05$  als signifikant darstellte. Bei vergleichbar verwendeten Methoden und zumindest gleicher Kontrastmittelgabe in gleicher Dosierung sowie ebenfalls der Analyse dieses MR-Zeichens mittels Dynamikaufnahmen ergab sich eine geeignete Gegenüberstellung mit der herangezogenen Studie von Zhao et al., wenn auch technisch o.g. Parameter unterschiedlich ausfielen. Insgesamt unterstrich es dennoch die anscheinend tatsächlich herausgehobene Stellung der Blutgefäßdetektion am 3T MRT, auch in Bezug auf die Malignität einer Läsion  $<1\text{cm}$  in besonderem Maße.

Auffällig war zusammenfassend in der Deskription, dass das Merkmal „spikuliert Form“ insbesondere am 1,5T hochsignifikant häufiger mit Malignität assoziiert war ( $p<0,0001$ ). Weitere signifikant sensitive sowie spezifische ( $p<0,05$ ) Merkmale bezüglich Malignität waren am 1,5T MRT Wash in  $>100\%$  + Wash out  $<-10\%$ , irreguläre Berandung, Inhomogenität, Hypointensität(T2) sowie ein sichtbares Ödem. Am 3T MRT waren im Vergleich zum 1,5T Gerät deskriptiv mehr Läsionen mit einem Blooming, Ringenhancement (insbesondere bei intermediärem Befund), häufiger spikuliert berandete und inhomogene Läsionen und Ödeme (insbesondere bei benignen und intermediären Fällen vermehrt) zu detektieren, alle jedoch ohne Signifikanz. Das einzig signifikante Kriterium war hier an diesem Gerät in der Deskription, wie beschrieben, die Gefäßzuführung. Insgesamt zeigten sich mehr maligne Fälle am 3T MRT. Herausstechend war die Tatsache, dass bezogen auf die Vergleichsstudien hinsichtlich MR-gestützter Biopsien gerade am 3T MRT keine Studie solch hohe Fallzahlen aufzeigen konnte und unter der Maßgabe der nur im MR-sichtbaren Läsionen  $<1\text{cm}$  in der Literatur gefunden wurde.

### **5.1.2 Summenscore-Analyse**

Die Wahl der Parameter und die Kombination derer beeinflussten die Sensitivität und Spezifität. So war die Kombination aus kinetischen und morphologischen Parametern sinnvoll und erreichte bei niedrigem Cut-off Wert Sensitivitäten um 95% bei niedriger Spezifität (30-

50%). Bei Schwellenwerten mit Spezifität von 50-80% sank die Sensitivität auf ca. 90%. So macht es Sinn bei niedrigem Schwellenwert falsch-negative Läsionen zu vermeiden und bei höherem Schwellenwert falsch-positive Läsionen. Anhand dessen konnte ein Beurteilungsschema adaptiert werden an einen jeweiligen klinischen Fall. (Heywang-Köbrunner et al. 1996, 2001; Nunes et al.1997;Harms et al. 1993;Kuhl et al. 1999, Fischer et al. 1999)

Desweiteren wurden in einer herangezogenen Studie die Parameter Wash in>100%, Wash out, Blooming, Ringenhancement, Inhomogenität, dendritische/spikuliert Darstellung, irreguläre Berandung, Hypointensität in T2, umgebendes Ödem, welche Anwendung am Göttingen Score finden, genutzt, da dieser in Doppelblind-Studien mit Sensitivitätswerten von 83,1% - 97% angegeben wurde und einer Spezifität von 58,8% -76% (Fischer et al. 2005). Auch andere univariate sowie multivariate Studien belegten die Wichtigkeit der Kriterien Inhomogenität, Berandung, Ringenhancement und Wash out - Verhalten als die wichtigsten Malignitätskriterien mit einer Sensitivität von 92%, Spezifität von 86%, PPV von 97% und NPV von 71% (Yabuuchi et al. 2008). Bei weiteren Kriterien, wie z.B. einem zuführenden Gefäß, einem umgebenden Ödem, der Darstellung in T2 ergab sich im Zusammenspiel mit dem BI-RADS® Score ein optimaler Cut-off-Wert an kombinierten Malignitätskriterien von 5, der die Sensitivität von BI-RADS® auf 89,8% senkte, jedoch die Spezifität auf 88,5% steigerte. (Sarica et al. 2014)

In dieser (zuletzt genannten) Vergleichsstudie erfolgte eine Analyse zur Berechnung geeigneter Cut-off-Werte u.a. mittels ROC-Analysen und der Powerbestimmung dieses Tests zusammen mit Sensitivitäts –und Spezifitätsberechnungen unter Heranziehen von BI-RADS®. K-Analysen für Konfidenzintervallbestimmung und ein Signifikanzniveau von ebenfalls  $p<0,05$  wurden genutzt.

Dabei wurden retrospektiv 339 histologisch gesicherte Läsionen an einem 1,5T MRT in Prone-Position untersucht. Es erfolgten T1w-Aufnahmen (TR/TE: 450/11), non-fat-suppressed T2 turbo-spin-echo (TR/TE: 3740/122, Schichtdicke: 3mm, Matrix: 512x512), dann Dynamikaufnahmen T1w-3D FLASH non-fat-suppression (TR/TE: 5,19/2,38, flip: 10°) und T2 IR (TR/TE: 5900/78, FOV: 40x40cm).

Dieser hier als ideal ermittelte Cut-off-Wert war im Vergleich zu vorherigen Studien mit verbesserten Spezifitätswerten verbunden durch die Anwendung zusätzlicher MR-Zeichen, wie unilaterale Ödeme als auch zuführende sichtbare Gefäße. Dabei wurde der Nutzen von BI-RADS® dem Nutzen desselben Scores mit den zusätzlichen Malignitätskriterien

zusammen anhand derselben Läsionen vergleichend gegenübergestellt und anhand zweier unabhängiger Excel-Tabellen ausgewertet. Ebenfalls wurde beschrieben, wie ein höherer Cut-off die Sensitivität beeinträchtigt, dabei aber die Spezifität erhöht. Somit bleibt immer eine Beeinflussung gleichzeitig auftretender Parameter bezüglich ihrer Anzahl und der Auswirkung auf Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV. Als geeignet stellte sich dabei die Beurteilung von Läsionen größer 1cm anhand dieser Analysen dar. In der vorliegenden Studie wurde auf insgesamt technisch und methodisch vergleichbare Weise untersucht, wie sich Läsionen <1cm charakteristischerweise darstellen.

Bei der Summenscore-Analyse der vorliegenden Arbeit wurde sichtbar, dass mit zunehmender Anzahl der eingeschlossenen Kriterien ebenfalls die Sensitivität an beiden Geräten sank, jedoch die Spezifität stieg, was erwartet werden konnte, eine Empfehlung eines optimalen Cut-off-Wertes aber erschwerte und somit individuell bzw. unter Berücksichtigung weiterer klinischer Größen entschieden werden muss. Auch hier zeigte sich deutlich, dass die Sensitivität bei gleichem Cut-off-Wert am 3T MRT höher war, während die Spezifität am 1,5T MRT höher ausfiel. Am 1,5T MRT stellte sich ein Cut-off Wert von 4 bzw. 5 Merkmalen als geeignete Konstellation heraus, während es am 3T MRT 5 bzw. 6 Kriterien gleichzeitig waren, um sowohl verhältnismäßig hohe Sensitivität als auch Spezifität zu erreichen. Wählte man 4 Kriterien, stieg die Sensitivität am 3T Gerät auf 94% (Spezifität 14%), ein Wert, der am 1,5T MRT in keinem Cut-off-Level für Sensitivität erreicht werden konnte. Die höchste Spezifität am 3T MRT von 79,7% konnte hierbei jedoch nur bei sinkender Sensitivität (59%) bei einem Cut-off-Wert von 6 genannt werden. Bei gleichem Level lag am 1,5T MRT die Spezifität mit 95,4% höher, aber mit deutlich eingeschränkter Sensitivität (25%). Die Summenscore-Analyse zeigte eine signifikante nahezu gleiche diagnostische Power des Tests von 0,7 an beiden Systemen, wobei die Signifikanz  $p$  für die Verteilung der Werte am 3T MRT mit 0,02 etwas schlechter ausfiel als am 1,5T Gerät ( $p < 0,0001$ ). Allerdings war die Matrix am 1,5T MRT (und auch am 3T MRT) der vorliegenden Studie geringer als in der Vergleichsstudie, auch wenn die Schichtdicke am 1,5T MRT vergleichbar war (aber geringere Schichtdicke am 3T MRT der vorliegenden Arbeit).

### **5.1.3 Korrelationen**

Die Auswahl der zu untersuchenden Kriterien bzw. deren Kombinationen lagen einer Korrelation zugrunde, welche für beide Geräte gegenübergestellt wurde. Darüber hinaus zeigte sich, dass morphologische Kriterien (Inhomogenität-spikulierte Form/Inhomogenität-zuführendes Gefäß)/irreguläre Berandung-Inhomogenität) höher am 1,5T MRT korrelierten

(d.h. in Abhängigkeit voneinander auftraten), während es die dynamischen Kriterien waren, die am 3T MRT höher korrelierten (rapides Wash in-Wash out/Kombivariablen Washin-out-Blooming/Kombivariablen Wash in-out-Ringenhancement). Dabei waren die jeweils höheren Korrelationskoeffizienten eines Korrelationspaars, die sich hier ergaben, bei der Gegenüberstellung beider Systeme stets signifikant (siehe Tabelle Nr. 5).

Eine hohe Korrelation bezüglich Läsionen mit fast Wash in >100% und Wash out <-10% waren an beiden Geräten signifikant ähnlich gegeben ( $p < 0,001$ ). Die Kombinationsvariable aus Wash in und Wash out zusammen mit Blooming korrelierten signifikant am 1,5T Gerät mit  $K=0,11$  und am 3T Gerät mit  $K=0,32$ . Ebenfalls signifikant höher korrelierten eine irreguläre Berandung mit Inhomogenität am 1,5T MRT mit  $K=0,43$  (3T MRT mit  $K=0,35$ ).

Die Auswahl der Kriterien sowie deren Kombinationen in der Analyse und die Auswahl der Analyseverfahren erwiesen sich auch in anderen Arbeiten als sinnvoll in der Beantwortung von Mamma-MR-Fragestellungen, gerade bei sehr kleinen Läsionen um 5mm. So ist es die Beurteilung von dynamischen und morphologischen Zeichen gemeinsam, welche die Genauigkeit und die Aussagekraft bezüglich Malignität erhöhen. Dabei waren die an das BI-RADS<sup>®</sup>-System angelehnten Zeichen von Bedeutung, wobei ebenfalls Wash in, Wash out, Blooming, Homogenität, Darstellung der Form und Berandung, Ödeme und ein zuführendes Gefäß von Relevanz zu sein schienen. Diese Untersuchungen wurden über 12 Jahre retrospektiv durchgeführt an 1084 Läsionen und stützten sich auf Analysen mittels Kreuztabellen, Chi-Quadrat-Tests, Likelihood-Tests sowie binären logistischen Regressionen und AUC-Analysen (Dietzel et al. 2010), die u.a. auch in der vorliegenden Arbeit maßgeblich eingesetzt wurden.

In der Vergleichsstudie wurde mit einem 1,5T MRT gearbeitet und ebenfalls kam Gd-DTPA als KM zum Einsatz sowie die Orientierung am BI-RADS<sup>®</sup>. Dabei wurden die Läsionen bezüglich Malignität untersucht mittels T1w Sequenzen (nativ und mit KM) sowie Dynamik-/Subtraktionsaufnahmen und T2w-Sequenzen (T1w: TR/TE: 97/5, flip: 80°, Schichtdicke: 4mm, FOV: 35cm, Matrix: 256x384. / T2w(non-fat-suppressed): TR/TE: 4000/300, flip: 90°, Schichtdicke: 4mm, FOV: 35cm, Matrix: 256x512). Somit wurde an dieser Studie mit höherer Matrix, aber auch größerer Schichtdicke gearbeitet als in der vorliegenden Studie. Anhand des Studienmodells und der Analyse bezüglich der Fragestellung stellte es sich aber als eine zum Vergleich geeignete Studie (gerade bezüglich des 1,5T MRT) dar. In dieser Studie stellten sich insbesondere Wash in, Inhomogenität, irreguläre Form sowie das Root Zeichen als malignitätstypisch dar bei kleinen Läsionen bis 5mm. Ein zuführendes Gefäß wurde nur sehr

selten detektiert. In der vorliegenden Arbeit zeigte es sich daher auch übereinstimmend mit den Daten eher als Stärke des 3T MRT.

## **5.2 Bewertung der Analysen und mögliche Einflüsse auf die Qualität der Ergebnisse**

Bewertet wurden die angewandten Analysen sowie die Umsetzung der Verfahren und die Ergebnisse, welche die vorliegende Studie lieferte.

### **5.2.1 Deskription**

Die in der Deskription genannten Parameter wurden stets auf ihre Signifikanz geprüft. Hierbei wurde deutlich, dass die Signifikanz vermehrt am 1,5T Gerät gegeben war. Eine mögliche Begründung lässt sich hierbei in der Fallverteilung an beiden Geräten finden, da es am 1,5T MRT 281 valide Läsionen waren und am 3T MRT 64 valide Fälle. Allein der Unterschied in der Anzahl der Fälle kann den Unterschied in den Signifikanzen der jeweiligen Kriterienuntersuchungen begründen, was bereits vor der Durchführung der Analysen von der statistischen Beratung als mögliche Einschränkung der Aussagen genannt wurde. Je mehr Fälle an einem Gerät untersucht werden können, desto genauer wird der Trend und die Signifikanz steigt. Bei kleineren Stichproben bleibt deskriptiv ein Trend erhalten, der jedoch durch Abweichungen in nur wenigen Fällen bereits beeinflusst werden kann und somit die Signifikanz einschränkt. Da jedoch viele der Parameter deskriptiv in ihrem Trend sowohl am 1,5T MRT (hier oft auch signifikant) als auch am 3T Gerät mit anderen Studien vergleichbar blieben, konnte man dennoch auf die Aussagekraft dieses Trends setzen, welcher, wie oben beschrieben, beispielsweise die Validität der morphologischen Kriterien am 1,5T Gerät hervorhob und die dynamischen Kriterien am 3T MRT. Es zeigte sich daher, dass gerade die Auswahl der Kriterien, welche nur eine kleine Stichproben ergaben, eine deutliche Signifikanzeinschränkung aufwiesen - beispielsweise Kriterien, die bei der nur relativ kleinen Anzahl an malignen Läsionen am 3T MRT anteilig vorkamen. Dennoch blieb die reine Beschreibung eines Trends sichtbar. Das Kriterium eines zuführenden Gefäßes als einzig signifikantes Kriterium am 3T MRT in der Deskription war daher möglicherweise mit diesem p-Wert anzugeben gewesen, weil es eine hohe Anzahl an Läsionen am 3T MRT mit einem zuführenden Gefäß gab. Hierbei war eine Zuordnung zu einer Gruppe an Läsionen, wie den malignen, in einem relativ hohen Anteil einheitlich, womit die Stichprobengröße bei dieser Zuordnung verhältnismäßig groß blieb. Auch die Ödeme wurden häufig am 3T MRT beobachtet, jedoch hier ohne eine definitive Zuordnung zu einer Gruppe an Läsionen, sondern über alle Gruppen der benignen, intermediären und invasiv malignen Befunde verteilt mit nur

geringem Trend und daher eingeschränkter Signifikanz. Die Gültigkeit dessen konnte in Vergleichen mit anderen Studien überprüft werden. Die Analyse der MR-Kriterien in der Deskription beinhaltete unter anderem einen Überlegungsansatz, in dem die intermediate lesions ausgelassen wurden. Der Hintergrund hierbei war, dass entsprechend der statistischen Beratung eine Zwischengruppe zwischen definitiv benignen und definitiv malignen Läsionen eine Beurteilung von Malignitätskriterien bezüglich Malignität einschränkte. Ohne diese Zwischengruppe konnten Zusammenhänge von Kriterien und eine Zugehörigkeit zu Malignität besser bestimmt werden. Das wurde so nicht relativiert durch eine Gruppe, die maligne oder auch benigne Komponenten, eventuell auch gleichzeitig vorkommend, enthalten konnte. Ebenso konnte besser überprüft werden, wie sich die Zusammenhänge verhalten bei nicht vorkommenden Malignitätskriterien und Benignität aus gleichen genannten Gründen. Kritisch muss hierbei jedoch hinzugefügt werden, dass durch Wegfallen einer Gruppe an Läsionen auch wieder kleinere Stichproben entstanden, die insbesondere erneut am 3T MRT geringere Signifikanzen in dieser Analyse begründeten. Desweiteren ist es im klinischen Alltag nicht möglich, diese intermediate lesions auszuklammern, da sie immer Bestandteil oder Histologie einer Läsion sein können.

### **5.2.2 Summenscore-Analyse**

Unter Berücksichtigung eines entsprechenden Cut-off-Wertes konnten in der Summenscore-Analyse Sensitivität und Spezifität der beiden Geräte gut gegenübergestellt werden. Hierbei bestand die Schwierigkeit, einen optimalen Cut-off-Wert zu bestimmen, der sowohl eine gute Sensitivität als auch eine gute Spezifität bedeuten würde. Diese Problematik, wie auch in anderen Arbeiten untersucht, muss an die Fragestellung angepasst werden, sodass man entschieden werden muss, ob die Sensitivität oder die Spezifität in einer Diagnostik relevanter ist. In der MR-Diagnostik wird es jedoch schwierig sein, auf einen der beiden Werte zu verzichten, beziehungsweise eine Einschränkung zu akzeptieren, da sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse vermieden werden sollten. Vertretbar wären allerdings im Sinne des Patienten eine höhere Rate an falsch-positiven Läsionen im MR-Bild, welche dann in der Histologie letztendlich gesichert werden können und definitiven Aufschluss geben. Natürlich birgt dies eine psychische Belastung sowie die Gefahren einer Intervention per se. Desweiteren kann anhand der vorliegenden Ergebnisse der Studie keine definitiv endgültige Empfehlung über den Cut-off-Wert gegeben werden und keine konkrete Aussage, welche Merkmale es waren, die gemeinsam auftraten und ob es sich dann an beiden Geräten um die gleichen Merkmale handelte. Lediglich an der Anzahl gleichzeitig auftretender

Malignitätskriterien konnte sich orientiert werden. Diese Analyse lieferte signifikante Werte für beide Geräte und konnte damit als valide Gegenüberstellung genannt werden, da die Analyse bezüglich Invasivität und Auftreten der Malignitätskriterien, beziehungsweise deren Nicht-Auftreten und Benignität, Aufschluss lieferte.

### **5.2.3 Korrelationen**

Die Korrelationstabellen ermöglichten eine gute direkte Gegenüberstellung kombinierter Merkmale und waren in Ergänzung zur Summenscoreanalyse geeignet, um die untereinander korrelierenden Kriterien herauszufinden, die an den jeweiligen Geräten von Relevanz waren. Davon kann abgeleitet und interpretiert werden, welche Kriterien im Summenscore waren, die dann oft in Kombination auftraten. Jedoch sind die Korrelationen im Gegensatz zum Summenscore nicht nur auf die invasiv malignen Fälle bezogen gewesen, sondern Histologie unabhängig nur auf ein gemeinsames Vorkommen beziehungsweise Nichtvorkommen entsprechend „wenn x vorkommend, dann auch gleichzeitig y vorkommend“.

### **5.3 Umsetzung der Datenaufarbeitung sowie Kritik und resultierende Ableitungen**

Die Erstellung der Excel<sup>®</sup>-Tabelle als Grundlage der vorliegenden Arbeit stützte sich auf die vorliegenden Befunde der Ärzte, sowie die im Archiv vorhandenen MR-Bilder der jeweiligen Läsionen und die Ergebnisse der CAD-Analysen auf dem jeweiligen PC und die eigene Beurteilung der Läsionen. Einheitlichkeit der Interpretation konnte durch eine konsequente Analyse und Erstellung der Excel<sup>®</sup>-Tabelle an einem klinischen PC mit dazugehörigem Befundungsmonitor des Instituts erzielt werden. Hierbei fiel insbesondere bei der Erstellung der Ergebnisse mit Beurteilung der Läsionen bezüglich ihrer MR-Kriterien auf, dass nicht jedes Kriterium, welches in der vorliegenden Arbeit geprüft werden sollte, sich auf einheitliche Weise in den Befundungen der Ärzte wiederfand und von mir selbst daher zum Teil subjektiv beurteilt wurde mit jedoch fehlender klinischer Erfahrung zu dem Zeitpunkt der Erstellung. Darüber hinaus lässt sich jedoch sagen, dass die morphologische Beurteilung auch subjektiv deutlich unterschiedlich war bei der Interpretation gerade kleiner Läsionen in Bezug auf die Randschärfe und den Kontrast bei inhomogenen Läsionen, beide Geräte vergleichend. Die Kontrastmittelanreicherung in der Läsion oder im Gewebe sowie die Darstellung eines Ödems erschienen am 3T MRT auffallend heller, was die Beurteilung des KM-Verhaltens erleichterte sowie die Aussagen zu Flüssigkeiten im Gewebe beeinflusste und in die Ödembeurteilung einging. Vermutlich kann hiermit auch die höhere Anzahl an Ödemen am 3T MRT erklärt werden, jedoch muss man kritisch hinterfragen, ob die Zugehörigkeit zu der

beschriebenen Läsion aussagekräftig ist oder eine Überinterpretation möglich scheint, da am 1,5T MRT vermutlich anders interpretiert wird oder diese Aufhellung nicht sichtbar ist. Welche Aussage sich zu diesem Punkt der definitiven Zuordnung treffen lässt, konnte mittels der durchgeführten Analysen nicht geklärt werden und lässt an diesem Punkt Fragen offen. Desweiteren konnte nicht dieselbe Läsion 1:1 an beiden Geräten untersucht werden, was die Vergleichbarkeit einschränkte. Dennoch wurde Vergleichbarkeit insofern geschaffen, dass Befunde gleicher Anforderungskriterien und Voraussetzungen, wie beschrieben, die Auswahl der Läsionen und Fälle bestimmten. Technisch und methodisch wurde in der gesamten Arbeit stets gleich analysiert. Weitere patientenbezogene Angaben sowie eine klinisch relevante Vorgeschichte bis zur Läsionsdetektion gingen nicht in die Auswertung ein. Zur Interpretation des zuführenden Gefäßes lässt sich sagen, dass subjektiver Eindruck der eindeutigen Gefäßdarstellung sowie die daraus geschlussfolgerten Ergebnisse auch durch vorliegende Literatur bestätigt werden konnte. Die dynamischen Kriterien unterliegen zum Teil der Auswertung mithilfe weiterer Programme, wie dem CAD-System, welches Ergebnisse liefert, die wiederum der befundende Arzt zur Interpretation nutzt. Hierbei muss jedoch die Einflussgröße möglicherweise fehlerhafter Bildkorrekturen bedacht werden. Hier besteht die Möglichkeit einer fehlerhaften Voxelzusammensetzung. So können mehrere Voxel zu einem Ergebnis fusioniert werden, während die Information des einzelnen Voxels verloren geht und in seiner Bedeutung daher fälschlicherweise herabgesetzt wird. Bei den morphologischen Untersuchungen ist ebenfalls die Bildqualität und auch die Interpretation durch den jeweiligen Arzt entscheidend, was Schärfe der Berandung und Helligkeit sowie Ödembeurteilung betrifft. Einflussgrößen hierbei sind und waren auch in der Arbeit Bewegungsartefakte, Kontrasteinstellungen und z.B. auch die Schichtdicke bei Aufnahmen am 1,5T vs 3T. Unterschiede zwischen 3mm am 1,5T und 2mm Schichtdicke am 3T MRT ermöglichen ausreichend Spielraum, gerade kleine Befunde <1cm während der Monitorbefundung unterschiedlich zu charakterisieren, insbesondere bezüglich Begrenzung und Abmessung. Beim 1,5T MRT ist daher vermutlich durch geringere Auflösung die Diskriminierung einer Spikulierung aus vermeintlich runden, regelmäßig begrenzten Befunden nicht oder nur schwer möglich bei kleinen Läsionen, was die höhere Detektion an ebenfalls kleinen, aber spikulierten Befunden am 3T Gerät in der Studie ausmachte und deutlich höhere Sensitivitäten am 3T MRT erreichen lies. Darüber hinaus sind die korrekte und möglichst einheitliche Kompression der Brust sowie die korrekte Spulenanlage zusätzliche Einflussgrößen bzw. Fehlerquellen.

Insgesamt muss als Kritikpunkt die subjektive Beurteilung einer Läsion genannt werden, da jeder Beurteiler anders interpretieren kann. Als entscheidende Hilfestellung zur Orientierung dienen das BI-RADS<sup>®</sup>-System und andere Klassifikationssysteme, welche bei der Befundung helfen und eine Läsion besser kategorisieren lassen sowie Empfehlungen für weiteres Vorgehen beinhalten. Jedoch ist und bleibt das Erfüllen der Kriterien sowie die Detektion dieser sowohl abhängig von der Technik als auch vom Untersucher und der Patientencompliance.

#### **5.4 Zusammenfassung und Beantwortung der Fragestellungen**

Bei nur im MR sichtbaren Läsionen sind folgende Kriterien bezüglich Malignität relevant:

Von den dynamischen Kriterien sind insbesondere Wash in -und Wash out - Komponenten bezüglich Malignitätscharakteristik zu berücksichtigen. So stellen initial ein Wash in >100% gefolgt von einem Wash out <-10% einen malignitätstypischen Kurvenverlauf dar. Dies konnte an beiden untersuchten Geräten mit hoher Sensitivität (bis zu 72,7%) geprüft werden. Der PPV konnte mit bis zu 44,8% angegeben werden. Auch das Blooming-Zeichen erreichte als dynamisches Kriterium einen PPV bis zu 42,4%. Ein weiteres relevantes Dynamikkriterium war das Ringenhancement mit einem PPV von bis zu 50%.

Wichtige morphologische Charakteristika bezüglich Malignität in der MR-Diagnostik waren eine spikulierte Darstellung einer Läsion mit (34% PPV, Sensitivität bis zu 83%), Inhomogenität (41% PPV bei bis zu 94,4% Sensitivität), Hypointensität (T2) (PPV 41,9% bei 77,8% Sensitivität), sichtbare perifokale Ödeme (PPV bis zu 38,7% bei niedriger Sensitivität (27%), jedoch hoher Spezifität (88%). Herausstechend bezüglich der Malignität war ein sichtbar zuführendes Gefäß mit einem PPV von bis zu 53,6% sowie einer Sensitivität von bis zu 89%.

In Zusammenschau dieser Resultate kann gesagt werden, dass trotz der großen Unterschiede der Fallzahlen an beiden Geräten durch eine niedrigere Abbruchquote von Biopsien am 3T MRT ein konsequenterer Untersuchungsablauf stattfand und gerade in Bezug auf kleine Läsionen mehr maligne Fälle am 3T Gerät entdeckt wurden. Hierbei war die Selektion sowie Zuordnung aus zuvor suspekten Befunden besser bezüglich bildmorphologischen sowie dynamischen Aspekten, sodass an diesem Gerät von vorn herein mehr maligne Fälle der Diagnostik mittels Biopsie am 3T MRT zugeführt werden konnten. Hierbei waren insbesondere signifikant korrelierende gemeinsam auftretende dynamische

Malignitätskriterien sowie ein im MR sichtbares zuführendes Gefäß zu einer Läsion Parameter, welche im Vergleich zum 1,5T MRT vermehrt zusammenhängen und insgesamt mit einer höheren Malignitätsdetektionsrate assoziiert waren. Das beinhaltete die Kriterien Wash in, Wash out, Blooming und Ringenhancement als Dynamikparameter sowie ein sichtbares Gefäß einer Läsion als morphologischen Aspekt. Letzteres konnte durch vergleichbare Studien bestätigt werden (Zhao et al. 2014, Sarica et al. 2014). Hinzu kam, dass dynamische Kriterien wie das Blooming, mit dem morphologischen Kriterium des zuführenden Gefäßes ebenfalls signifikant höher korreliert waren am 3T MRT ( $K=0,27$ ) als am 1,5T MRT ( $K=0,18$ ). Übereinstimmend mit anderen Studien (siehe Jinguji et al. 2006) sollte daher Wert gelegt werden auf die Stärken des 3T MRT in Hinsicht auf die dynamischen Kriterien, wie dem Ringenhancement, das prognostisch in hohem Grade assoziiert ist mit Co-Faktoren, wie auffälligen Lymphknoten (Metastasen), Blutgefäßinvasion, Tumorgröße. Desweiteren ermöglichte eine höhere Auflösung die genauere Klassifizierung spikulierter Läsionen und non-mass-lesions (bei intermediate lesions) sowie DCIS, deren Detektion am 3T Gerät deutlich höher war. Auch inhomogene Läsionen (mit hohen Sensitivitätswerten am 3T MRT, jedoch nur in Korrelationsanalysen mit dem Kriterium der spikulierten Berandung zusammen signifikant) konnten bezüglich maligner Läsionen häufiger am 3T MRT beobachtet werden. Hieraus zusammen konnten mehr maligne Fälle detektiert werden. Die Inhomogenität am 1,5T MRT zeigte ebenfalls hohe Sensitivitätswerte, jedoch geringer als am 3T MRT. Auch hier kann Matrix und Auflösung Grund für Unterschiede der Zahlen bei Inhomogenität sein. In Korrelationsanalysen war es aber am 1,5 T MRT häufiger mit mehreren Parametern der morphologischen Beschreibung in signifikanter Weise mit Malignität verbunden. Weitere am 1,5T Gerät signifikant zusammenhängende und mit Malignität assoziierte Merkmale waren hier daher die Berandung, Ödembeurteilung und Hypointensität (in T2).

Durch das Studienmodell und die Auswahl der Befunde (nur im MR sichtbare Läsionen, MR-gestützte Biopsie), schränkte sich das Studienkollektiv an beiden Geräten, mehr aber an dem seit kürzerer Zeit im Einsatz befindlichen 3T MRT ein. So veränderte sich folglich auch das Kollektiv an zu beurteilenden Läsionen, da nur Befunde  $<1$  cm einfließen. Hierbei kann bei verschiedener Auflösung der beiden Geräte insbesondere die Beschreibung der Berandung variieren und in der Einschätzung der Malignität manche Befunde beeinflussen. So wurden bei höherer Auflösung am 3T MRT gerade kleine spikuliert, irregulär berandete Befunde sichtbar, welche im 1,5T Gerät vermeintlich unauffällig waren. Dies begründet die z.T. verschiedenen Verteilungen, sodass gerade für dieses Merkmal hochsensitive Werte mit

hohem PPV am 3T Gerät erreicht wurden. Bei den non-mass-lesions jedoch zeigte sich am 3T MRT (entsprechend der Literatur) eine höhere Assoziation zu intermediären Befunden und DCIS, was ebenfalls in der Beurteilung bei segmentalen Anreicherungsformen von Relevanz an diesem Gerät zu sein scheint und vermutlich auch eine bessere Detektion derer an diesem Gerät möglich scheint (Nunes 1999).

## **5.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Insgesamt ist die Diagnostik sowie Intervention an beiden Geräten weiterhin sinnvoll, da jedes Gerät seine speziellen Stärken, wie beschrieben, zeigt und daher unter der Berücksichtigung der Vorbefunde und Klinik individuell an die Fragestellung adaptiert zum Einsatz kommen sollte. Dabei ist auf Einheitlichkeit der Untersuchungsbedingungen, Geräteeinstellung, Schichtdicke, Fehlervermeidung sowie -korrektur zu achten. Anhand der Erkenntnisse kann der Einsatz der beiden untersuchten Systeme gerade bei weiterführender Diagnostik oder Untersuchungen als Verlaufskontrolle bezüglich eines suspekten Merkmals gezielt gewählt werden und zeigt insgesamt das 3T MRT als geeigneter zur Detektion von Malignität bei gerade kleinen oder grenzwertigen Befunden. Die Biopsien werden jedoch, insbesondere unter Berücksichtigung der Schwellenbefunde, in der MR-Diagnostik die an beiden Geräten endgültige Klärungsmöglichkeit einer Läsionsentität bleiben. Mithilfe der Bilddiagnostik und der Studie ist aber, Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der einzelnen Untersuchungen einbezogen, eventuell das Vermeiden unnötiger Biopsien möglich, wenn Benignität in ausreichendem Maß begründet werden kann oder nicht genügend Malignitätskriterien zeitgleich vorliegen. Jedoch scheint das 3T MRT auch für die Durchführung der Biopsie besser geeignet, da die Abbruchquote lediglich auf nicht mehr visualisierbare Herde zurückzuführen war und weitere Störfaktoren eine Intervention nicht beeinflussten. Aus diesem Grund konnte daher bei vielen Patienten eine Intervention mit verbundenen Risiken vermieden werden, da die Auffälligkeiten zu diesem Zeitpunkt nicht mehr bestanden und die Bildqualität diese Entscheidungsfindung ermöglichen konnte.

Interessant, aber in der Studie nicht Inhalt der Arbeit, wäre eine genaue Untersuchung insbesondere der intermediate lesions in Bezug auf die im Alltag mögliche bildgebende Diagnostik zur besseren Differenzierung oder eventuell zur bildmorphologisch exakteren Identifikation der Malignitätswahrscheinlichkeit solcher Grenzbefunde, bevor eine Biopsie notwendig wird. Desweiteren kann das Verhalten von Flüssigkeitsansammlungen, wie Ödemen und die Interpretation der bildmorphologischen Darstellung am 3T MRT in verschiedenen möglichen Fragestellungen weiter aufgeschlüsselt werden. Es ist eine Analyse

mit noch größeren Stichproben an einem 3T MRT bezüglich der Verbesserung der morphologischen Interpretation von suspekten Läsionen denkbar sowie automatisierte Einordnungen, die auch in einigen Ansätzen in der Literatur zu finden waren. Größere Stichproben an einem 3T MRT in gleichem Verhältnis zu Stichproben an einem 1,5T MRT bezüglich einer Fragestellung oder gar die Untersuchungen selber Läsionen an beiden Geräten wäre eine zu berücksichtigende Fragestellung. Interessant, aber auch fraglich sind Untersuchungen an einem 7T MRT, welches im klinischen Alltag bisher noch kaum Relevanz hatte.

## Literatur-und Quellenverzeichnis:

- Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Bautz W. 2002. Der Stellenwert von CAD-Systemen. *Radiologe* 42: 270 – 274.
- Al-Khawari H, Athyal R, Kovacs A, Al-Saleh M, Madda JP. 2009. Accuracy of the Fischer scoring system and the Breast Imaging Reporting and Data System in identification of malignant breast lesions. *Ann Saudi Med.* 2009 Jul-Aug; 29(4): 280–287.
- Albert US, Schulz KD; German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF), German Agency for Quality in Medicine (AeZQ). 2004. Short version of the Guideline: Early Detection of Breast Cancer in Germany. An evidence-, consensus-, and outcome-based guideline according to the German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) and the German Agency for Quality in Medicine (AeZQ). *J Cancer Res Clin Oncol.* 130(9):527-36.
- Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- Balleyguier C, Boyer B, Athanasiou A, Vanel D, Sigal R. 2005. [Understanding CAD (computer-aided diagnosis) in mammography]. *J Radiol.* 86(1):29-35.
- Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. 1991. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology.* 180(3):831-5.
- Bauer M, Madjar H. 2000. Mammographie. *Radiologe* 40: 1114-1123.
- Benndorf M, Baltzer PAT, Vag T, Gajda M, Runnebaum IB, Kaiser WA. 2010. Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes. *Acta Radiologica.* 51 (7): 715-721.
- 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): 830-49.
- Berment H, Becette V, Mohallem M, Ferreira F, Chérel P. 2014. Masses in mammography: what are the underlying anatomopathological lesions? *Diagn Interv Imaging.* 124-33.
- Bianchi S, Caini S, Cattani MG, Vezzosi V, Biancalani M, Palli D. 2009. Diagnostic concordance in reporting breast needle core biopsies using the B classification-A panel in Italy. *Pathol Oncol Res.* 2009 Dec;15(4):725-32.
- BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System. 2003. Breast Imaging Atlas: Mammography, Breast Ultrasound, Breast MR Imaging. American College of Radiology.

- Bick U. 1996. Computerassistierte Diagnose in der Screeningmammographie. *Radiologe* 36: 72-80
- Bick U. 2000. [Typical and unusual findings in MR mammography]. *Rofo*. 172(5):415-28.
- Biotronik, Inc. 2013. ProMRI Study of the Entovis Pacemaker System. United States: Food and Drug Administration.
- Brennan SB, Sung JS, Dershaw DD, Liberman L, Morris EA. 2011. Cancellation of MR imaging-guided breast biopsy due to lesion nonvisualization: frequency and follow-up. *Radiology*. 261(1):92-9.
- Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Obrist P, Dünser M. 1997. [Value of MR tomography in inconclusive mammography findings]. *Radiologe*. 37(9):702-9.
- Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retzl G, Dünser M. 2002. [Sonographically guided core needle biopsy of the breast: technique, accuracy and indications]. *Radiologe*. 42(1):25-32.
- Buist DS, Abraham LA, Barlow WE, Krishnaraj A, Holdridge RC, Sickles EA, Carney PA, Kerlikowske K, Geller BM; Breast Cancer Surveillance Consortium. 2010. Diagnosis of second breast cancer events after initial diagnosis of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 124(3):863-73.
- CADstream™ (Confirma Inc., Kirkland, WA USA) Reference Guide 2005
- Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Kim H. 2013. Evaluation of screening whole-breast sonography as a supplemental tool in conjunction with mammography in women with dense breasts. *J Ultrasound Med*. 32(9):1573-8.
- Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. 2011. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 306(17):1884-90.
- Cilotti A, Bagnolesi P, Moretti M, Gibilisco G, Bulleri A, Macaluso AM, Bartolozzi C. 1997. Comparison of the diagnostic performance of high-frequency ultrasound as a first- or second-line diagnostic tool in non-palpable lesions of the breast. *Eur Radiol*. 7(8):1240-4.
- Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. 2012. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*. 133(3):1097-104.
- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL; CONCORD Working Group. 2008. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 9(8):730-56.

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 360(9328):187-95.
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. editors. 2006. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. NIH: National Cancer Institute; 2006.
- Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. 2008. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(2):313-9.
- Choi DX, Eaton AA, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ, MS. 2013. Blurry boundaries: do epithelial borderline lesions of the breast and ductal carcinoma in situ have similar rates of subsequent invasive cancer?. *Ann Surg Oncol*. 20(4):1302-10.
- Darbre PD. 2005. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. *Anticancer Res*. 25(3c):2543-50.
- Davis PL, McCarty KS. 1997. Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. *Eur Radiol* 7 (Suppl.) 5: 289-298
- Day D. 2009. Breast MRI: opportunities and challenges. *Minn Med*. 92(12):45-8.
- Delorme S. 2001. [Ultrasound mammography and magnetic resonance mammography as adjunctive methods in mammography screening]. *Radiologe*. 41(4):371-8.
- Delorme S. 2004. [Breast cancer. Sonography and magnetic resonance mammography]. *Radiologe*. 44(6):621-37; quiz 638-9.
- Deutsches Ärzteblatt: Spezielle MRT-fähige Elektroden, 28. September 2012.  
<http://www.aerzteblatt.de/archiv/130985/Spezielle-MRT-faehige-Elektroden> .  
Abgerufen am 01.10.2014
- Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, Gröschel T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. 2010. Differential diagnosis of breast lesions 5 mm or less: is there a role for magnetic resonance imaging? *J Comput Assist Tomogr*. 34(3):456-64.
- Duane G.B., Kanter M.H., Branigan T., Chang C. 1987. A morphologic and morphometric study of cells from colloid carcinoma of the breast obtained by fine-needle aspiration. Distinction from other breast lesions. *Acta Cytol* 3: 742-750.
- Duda VF, Schulz-Wendtland R. 2004. *Mammadiagnostik*. 1. Aufl. Springer, Berlin
- Echevarria JJ, Martín M, Saiz A, Imaz I, Fernández-Ruanova B, Martín D, López-Ruiz JA. 2006. Overall breast density in MR mammography: diagnostic and therapeutic implications in breast cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 30(1):140-7.

- Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. 1993. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 85(11):892-7.
- Fiorica JV. 1994. Fibrocystic changes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 21(3):445-52.
- Fischer DR, Baltzer P, Malich A, Wurdinger S, Freesmeyer MG, Marx C, Kaiser WA. 2004. Is the "blooming sign" a promising additional tool to determine malignancy in MR mammography? . *Eur Radiol.* 14(3):394-401.
- Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Malich A, Kaiser WA. 2005. Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study. *Invest Radiol.* 40(7):430-5.
- Fischer U, Kopka L, Grabbe E. 1999. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology.* 213(3):881-8.
- Fischer U (Hrsg). *Röntgenmammographie.* Stuttgart, New York: Thieme 2003:241.
- Fischer U, Baum F. 2007. *Mamma. Pareto-Reihe Radiologie.* Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart 2007: S.24-41. ISBN:978-3-13-137231-4.
- Fischer U. 2010. *Atlas der MR-Mammographie, 2010, 2. Auflage.* Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York 2010. ISBN:978-3-13-118582-2.
- Funamizu N, Tabei I, Sekine C, Fuke A, Yabe M, Takeyama H, Okamoto T. 2014. Breast hemangioma with difficulty in preoperative diagnosis: a case report. *World J Surg Oncol.* 12:313.
- Gity M, Arabkheradmand A, Taheri E, Shakiba M, Khademi Y, Bijan B, Sadaghiani MS, Jalali AH. 2015. Magnetic Resonance Imaging Features of Adenosis in the Breast. *J Breast Cancer.* 2015 Jun;18(2):187-94.
- Golder WA. 2001. [TNM system and modern diagnostic imaging]. *Onkologie.* 24(1):76-80.
- Golder WA. 2009. Radiäre Narbe: eine unmögliche radiologische Diagnose. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2009; 6(4): 240-243
- Górna R. 2007. Analyse der klinischen Anwendung eines CAD-Systems in der MR-Mammographie. Technische Umsetzbarkeit, klinische Nutzbarkeit und Limitationen. [d-nb.info/989707946/34](http://d-nb.info/989707946/34). 19-21.
- Gøtzsche PC, Nielsen N. 2011. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD001877.
- Green BB, Taplin SH. 2003. Breast cancer screening controversies. *J Am Board Fam Pract.* 16(3):233-41.
- Greenberg R, Skornick Y, MD, Kaplan O. 1998. Management of Breast Fibroadenomas. *J Gen Intern Med.* 13(9): 640–645.

- Guerrero MA, Ballard BR, Grau. 2003. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol.* 2003 Jul;12(1):27-37.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL, Kaplan RC, Harris TG, Howard BV, Wylie-Rosett J, Burk RD, Strickler HD. 2009. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 101(1):48-60.
- Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV. 1993. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology.* 187(2):493-501.
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degenim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ 3rd, Visscher DW. 2005. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 353(3):229-37.
- Health Quality Ontario. 2010. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 10(3):1-55.
- Healey EA, Osteen RT, Schnitt SJ, Gelman R, Stomper PC, Connolly JL, Harris JR. 1989. Can the clinical and mammographic findings at presentation predict the presence of an extensive intraductal component in early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 17(6):1217-21.
- Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC. 2010. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 152(7):444-55; W144-54.
- Hermann G, Janus C, Schwartz IS, Papatestas A, Hermann DG, Rabinowitz JG. 1988. Occult malignant breast lesions in 114 patients: relationship to age and the presence of microcalcifications. *Radiology.* 169(2):321-4.
- Heywang-Köbrunner SH, Haustein J, Pohl C, Beck R, Lommatzsch B, Untch M, Nathrath WB. 1994. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology.* 191(3):639-46.
- Heywang-Köbrunner SH, Beck R. 1996. *contrast-enhanced MRI of the Breast.* New York. Springer 1996.
- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. 2003. *Bildgebende Mammadiagnostik, 2. Aufl.* Thieme, Stuttgart, New York

- Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG Jr, Boné B, Casselman J, Coulthard A, Fischer U, Müller-Schimpfle M, Oellinger H, Patt R, Teubner J, Friedrich M, Newstead G, Holland R, Schauer A, Sickles EA, Tabar L, Waisman J, Wernecke KD. 2001. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol.* 11(4):531-46.
- Heywang-Köbrunner SH, Sinnatamby R, Lebeau A, Lebrecht A, Britton PD, Schreer I; Consensus Group. 2009. Interdisciplinary consensus on the uses and technique of MR-guided vacuum-assisted breast biopsy (VAB): results of a European consensus meeting. *Eur J Radiol.* 72(2):289-94.
- Honma N, Sakamoto G, Ikenaga M, Kuroiwa K, Younes M, Takubo K. 2003. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Aug;127(8):1031-3.
- Houssami N, Cheung MN, Dixon JM. 2001. Fibroadenoma of the breast. *Med J Aust.* 174(4):185-8.
- Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. 1990. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer.* 46(5):796-800.
- Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. 2002. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 137(5 Part 1):347-60.
- Imschweiler T, Haueisen H, Kampmann G, Rageth L, Seifert B, Rageth C, Freiwald B, Kubik-Huch RA. 2014. MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: comparison with stereotactically guided and ultrasound-guided techniques. *Eur Radiol.* 24(1):128-35.
- Jeong SJ, Lim HS, Lee JS, Park MH, Yoon JH, Park JG, Kang HK. 2012. Medullary carcinoma of the breast: MRI findings. *AJR Am J Roentgenol.* 198(5):W482-7.
- Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, Ando M, Rai Y, Sagara Y, Ohi Y, Yoshida H. 2006. Rim enhancement of breast cancers on contrast-enhanced MR imaging: relationship with prognostic factors. *Breast Cancer.* 2006;13(1):64-73.
- Johnson KS, Baker JA, Lee SS, Soo MS. 2013. Cancellation of MRI guided breast biopsies for suspicious breast lesions identified at 3.0 T MRI: reasons, rates, and outcomes. *Acad Radiol.* 20(5):569-75.

- Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic , Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhofer K, Kriehoff-Henning E, Kunz B, Penzkofer A, Treml K, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013
- Kaiser W. 1985. MRI of the female breast. First clinical results. Arch Int Physiol Biochim, 93(5): 76-76.
- Kaiser WA. 1993. MR-Mammographie. Radiologe 33:292-299
- Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. Berlin: Springer; 2008
- Kang BJ, Lipson JA, Planey KR, Zackrisson S, Ikeda DM, Kao J, Pal S, Moran CJ, Daniel BL. 2015. Rim sign in breast lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging: diagnostic accuracy and clinical usefulness. J Magn Reson Imaging. 41(3):616-23.
- Kluttig A, Trocchi P, Heinig A, Holzhausen HJ, Taege C, Hauptmann S, Boecker W, Decker T, Loening T, Schmidt-Pokrzywniak A, Thomssen C, Lantzsch T, Buchmann J, Stang A. 2007. Reliability and validity of needle biopsy evaluation of breast abnormalities using the B-categorization--design and objectives of the Diagnosis Optimisation Study (DIOS). BMC Cancer. 7:100.
- Knopp MV, Himmelhan N, Radeleff J, Junkermann H, Hess T, Sinn HP, Brix G. 2002. [Comparison of methods for quantifying contrast enhancement exemplified by dynamic MRI mammography]. Radiologe. 42(4):280-90.
- Kösters JP, Gøtzsche PC. 2003. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. (2):CD003373.
- Kreienberg R. 2006. S3-Leitlinie Mammakarzinom. Management. Management des Mammakarzinoms: 7-11.
- 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; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. 2004. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 351(5):427-37.
- 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):101-10.

- 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):267-79.
- Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Wardelmann E, Schild HH. 2001. MR imaging--guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone. *Radiology*. 220(1):31-9.
- Kuhl CK. 2007. The current status of breast MR imaging. Part 2. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*, 244(3):672-691.
- Kulka J. 2003. [Coding of core biopsies of the breast: B1-B5]. *Ory Hetil*; 144 (27):1357;
- Kurz K, Hanstein B, Mödder U, Bender H (2006): MRT in der Mammadiagnostik. Stellenwert aus gynäkologischer und radiologischer Sicht.
- Lacerda L, Debeb BG, Smith D, Larson R, Solley T, Xu W, Krishnamurthy S, Gong Y, Levy LB, Buchholz T, Ueno NT, Klopp A, Woodward WA. 2015. Mesenchymal stem cells mediate the clinical phenotype of inflammatory breast cancer in a preclinical model. *Breast Cancer Res*.17:42.
- Laloo F, Evans DG. 2012. Familial breast cancer. *Clin Genet*. 82(2):105-14.
- Lernevall A. 2000. Imaging of axillary lymph nodes. *Acta Oncol*. 39(3):277-81.
- Lev-Schelouch D, Sperber F, Gat A, Klausner J, Gutman M. 2003. [Paget's disease of the breast]. *Harefuah*. 142(6):433-7, 485.
- Lopez JK, Bassett LW. 2009. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics*. 2009 Jan-Feb;29(1):165-76.
- Lynch HT, Lynch JF. 1986. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 22(4):369-71.
- Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, Kaiser WA. 2005. Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR Am J Roentgenol*. 185(4):964-70.
- Malich A. et al. 2008. Die wesentlichen diagnostischen Zeichen der Mamma-MRT. Diagnose und Intervention bei der Mamma-MRT.
- Margolin S, Johansson H, Rutqvist LE, Lindblom A, Fornander T. 2006. Family history, and impact on clinical presentation and prognosis, in a population-based breast cancer cohort from the Stockholm County. *Fam Cancer*. 5(4):309-21.

- Mathew J, Crawford DJ, Lwin M, Barwick C, Gash A. 2007. Ultrasound-Guided, Vacuum-Assisted Excision in the Diagnosis and Treatment of Clinically Benign Breast Lesions. *Ann R Coll Surg Engl.* Jul 2007; 89(5): 494–496. doi: 10.1308/003588407X187621.
- Mayrhofer RM, Ng HP, Putti TC, Kuchel PW. 2013. Magnetic resonance in the detection of breast cancers of different histological types. *Magn Reson Insights.* 6: 33-49.
- McCready T, Littlewood D, Jenkinson J. 2005. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *J Clin Nurs.* 14(5):570-8.
- Medtronic Cardiac Rhythm Disease Management. 2007. EMRI Sure Scan™ Clinical Study. EMRI Clinical Research Specialist, Medtronic, Inc. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433654> Abgerufen am 07.10.2014
- Menendez JA, Oza BP, Colomer R, Lupu R. 2005. The estrogenic activity of synthetic progestins used in oral contraceptives enhances fatty acid synthase-dependent breast cancer cell proliferation and survival. *Int J Oncol.* 26(6):1507-15.
- Nassar A, Connors AL, Celik B, Jenkins SM, Smith CY, Hieken TJ. 2015. Radial scar/complex sclerosing lesions: a clinicopathologic correlation study from a single institution. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Feb;19(1):24-8.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- Noble M, Bruening W, Uhl S, Schoelles K. 2009. Computer-aided detection mammography for breast cancer screening: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 279(6):881-90.
- Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. 2007. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.
- Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, Torosian MH. 1997. Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology.* 202(3):833-41.
- Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D, Muenz LA, Reynolds CA, Torosian MH. 1997. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 169(2):409-15.
- Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, Hochman MG, Langlotz CP, Reynolds CA, Torosian MH. 1999. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics.* 19(1):79-92.
- Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. 2001. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology.* 219(2):484-94.
- Nusbaum R, Isaacs C. 2007. Management updates for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Mol Diagn Ther.* 11(3):133-44. B. Ostendorf, A. Scherer, M. Schneider, 2. Kapitel, Qualitätssicherung in der Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Hrsg.) 2. Aufl. 2007, XXI, 583 S.

- Page DL, Rogers LW. 1992. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol.* 23(10):1095-7.
- Pan J, Dogan BE, Carkaci S, Santiago L, Arribas E, Cantor SB, Wei W, Stafford RJ, Whitman GJ. 2013. Comparing performance of the CADstream and the DynaCAD breast MRI CAD systems : CADstream vs. DynaCAD in breast MRI. *J Digit Imaging.* 26(5):971-6. doi: 10.1007/s10278-013-9602-y.
- Park HL, Hong J. 2014. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. *Gland Surg.* 3(2): 120–127.
- Pediconi F, Catalano C, Roselli A, Padula S, Altomari F, Moriconi E, Pronio AM, Kirchin MA, Passariello R. 2007. Contrast-enhanced MR mammography for evaluation of the contralateral breast in patients with diagnosed unilateral breast cancer or high-risk lesions. *Radiology.* 243(3):670-80.
- Penn A, Thompson S, Brem R, Lehman C, Weatherall P, Schnall M, Newstead G, Conant E, Ascher S, Morris E, Pisano E. 2006. Morphologic blooming in breast MRI as a characterization of margin for discriminating benign from malignant lesions. *Acad Radiol.* 13(11):1344-54.
- Pineda FD, Medved M, Fan X, Ivancevic MK, Abe H, Shimauchi A, Newstead GM, Karczmar GS. 2015. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI parameters of breast lesions at 1.5 and 3.0 T: a pilot study. *Br J Radiol.* 88(1049):20150021.
- Planche K, Vinnicombe S. 2004. Breast imaging in the new era. *Cancer Imaging.* 4(2):39-50.
- Prasad SN, Houserkova D. 2007. A comparison of mammography and ultrasonography in the evaluation of breast masses. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 151(2):315-22.
- Pukkala E, Kesminiene A, Poliakov S, Ryzhov A, Drozdovitch V, Kovgan L, Kyyrönen P, Malakhova IV, Gulak L, Cardis E. 2006. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer.* 119(3):651-8.
- Rahbar H, DeMartini WB, Lee AY, Partridge SC, Peacock S, Lehman CD. 2015. Accuracy of 3 T versus 1.5 T breast MRI for pre-operative assessment of extent of disease in newly diagnosed DCIS. *Eur J Radiol.* 84(4):611-6.
- Rakha EA, Lee AH, Reed J, Murphy A, El-Sayed M, Burrell H, Evans AJ, Ellis IO. 2010. Screen-detected malignant breast lesions diagnosed following benign (B2) or normal (B1) needle core biopsy diagnoses. *Eur J;* 46(10): 1835-40.
- Rakha EA. 2015. Morphogenesis of the papillary lesions of the breast: phenotypic observation. *J Clin Pathol.* 2015 Aug 6. pii: jclinpath-2015-203191.
- Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. 2006. *Radiologie. 2. Korrigierte Aufl. Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, Duale Reihe.*

- Remmele W., e.a.: Pathologie: Zytopathologie, Band 8, Springer, 2010, S.189. ISBN 3642045618.
- Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, Overvad TF, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Fagherazzi G, Rohrmann S, Teucher B, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Quirós JR, Buckland G, Sánchez MJ, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sund M, Lenner P, Bueno-de-Mesquita B, van Gils CH, Peeters PH, Krum-Hansen S, Gram IT, Lund E, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Key TJ, Romieu I, Rinaldi S, Siddiq A, Cox D, Riboli E, Kaaks R. 2012. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 14(3):R76.
- Ron Greenberg, MD, Yehuda Skornick, MD, Ofer Kaplan, MD . 1998. Management of Breast Fibroadenomas. *J Gen Intern Med.* 13(9): 640–645.
- Rosai J. 1991. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol.* 15(3):209-21.
- 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):511-8.
- Rosner B, Colditz GA, Willett WC. 1994. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 139(8):819-35.
- Roth-Ganter G: Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York (2002) S. 138-154.
- Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U, Heikkinen P, Hyvärinen S, Isola J, Kataja V, Kokko ML, Kokko R, Kumpulainen E, Kärkkäinen A, Pakkanen J, Peltonen P, Piironen A, Salo A, Talviala ML, Hakama M. 2001. Validity of radiological examinations of patients with breast cancer in different age groups in a population based study. *Breast.* 10(1):78-81.
- Sakamoto N, Tozaki M, Higa K, Tsunoda Y, Ogawa T, Abe S, Ozaki S, Sakamoto M, Tsuruhara T, Kawano N, Suzuki T, Yamashiro N, Fukuma E. 2008. Categorization of non-mass-like breast lesions detected by MRI. *Breast Cancer.*15(3):241-6.
- Santoro F, Podo F, Sardanelli F. 2014. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 147(3):685-7.
- Sarica O, Uluc F, Tasmali D. 2014. Magnetic resonance imaging features of papillary breast lesions. *Eur J Radiol.* 2014 Mar;83(3):524-30.

- Sarica O, Kaymaz G, Ucar N. 2014. Effectiveness of additional diagnostic parameters in magnetic resonance mammography: a comparative study with the BI-RADS classification and scoring system. *J Comput Assist Tomogr.* 38(6):985-91.
- Scherr M. 2004. Vergleich der dynamischen MR-Mammographie mit der Sestamibi-Mammaszintigraphie bei mammographisch unklaren Mammaläsionen. Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität München
- Schnall MD. 2001. Application of magnetic resonance imaging to early detection of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 3(1):17-21.
- Schopper D, de Wolf C. 2009. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer.* 45(11):1916-23.
- Seely JM, Nguyen ET, Jaffey J. 2007. Breast MRI in the evaluation of locally recurrent or new breast cancer in the postoperative patient: correlation of morphology and enhancement features with the BI-RADS category. *Acta Radiol.* 48(8):838-45.
- Shah R, Rosso K, Nathanson SD. 2014. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 5(3):283-98.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. 2013. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 63(1):11-30. doi: 10.3322/caac.21166.
- Siegmann KC, Gorritz C, Müller-Schimpfle. Ausschließlich MR-detektierbare Mammaläsionen- Malignitätsvorhersage anhand von Läsionsmerkmalen und Göttingen-Score. *ROFO* 2003; 175(Suppl):124.
- Sieri S, Krogh V, Bolelli G, Abagnato CA, Grioni S, Pala V, Evangelista A, Allemani C, Micheli A, Tagliabue G, Schunemann HJ, Menard S, Berrino F, Muti P. 2009. Sex hormone levels, breast cancer risk, and cancer receptor status in postmenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(1):169-76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0808.
- Sitteck H, Kessler M, Untch M, Reiser M. 2004. [Minimally invasive biopsy and preoperative marking of suspect mammary lesions]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 44(2):69-83.
- Smetherman DH. 2013. Screening, imaging, and image-guided biopsy techniques for breast cancer. *Surg Clin North Am.* 93(2):309-27.
- Stanley M.W., Tani E.M., Skoog L. 1989. Mucinous breast carcinoma and mixed mucinous-infiltrating ductal carcinoma: a comparative cytologic study. *Diagn Cytopathol* 5: 134-138.
- Stanley M.W., Tani E.M., Skoog L. 1990. Fine needle aspiration of fibroadenomas of the breast with atypia: a spectrum including cases that cytologically mucinous carcinoma. *Diagn Cytopathol* 6: 375-382.

- TNM: Klassifikation Maligner Tumoren, 7. Auflage. Christian Wittekind (Editor), Hans-Joachim Meyer (Editor). ISBN: 978-3-527-66949-3. March 2013
- Tominaga J, Hama H, Kimura N, Takahashi S. 2009. MR imaging of medullary carcinoma of the breast. *Eur J Radiol.* 2009 Jun;70(3):525-9.
- Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. 2006. Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement. *AJR Am J Roentgenol.* 187(2):313-21.
- Tryfonidis K, Zardavas D, Cardoso F. 2014. Small breast cancers: When and how to treat. *Cancer Treat Rev.* 40(10):1129-1136.
- Tse GM, Tan PH, Cheung HS, Chu WC, Lam WW. 2008. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions: a radio-pathologic correlation. *Breast Cancer Res Treat.* 110(1):1-7.
- Uematsu T. 2015. Focal breast edema associated with malignancy on T2-weighted images of breast MRI: peritumoral edema, prepectoral edema, and subcutaneous edema. *Breast Cancer.* 22(1):66-70.
- Vorherr H. 1986. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 154(1):161-79.
- Wagle WA, Smith M. 2000. Tattoo-induced skin burn during MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 174(6):1795.
- Wang HY, Zhao YN, Wu JZ, Wang Z, Tang JH. 2015. MRI-guided wire localization open biopsy is safe and effective for suspicious cancer on breast MRI. *Asian Pac J Cancer Prev.* 16(5):1715-8.
- Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. 2008. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 148(9):671-9.
- 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):3524-31.
- Wu Y, Zhang D, Kang S. 2013. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 137(3):869-82.
- Xiaoling Leng, Guofu Huang, Lanhui Yao, and Fucheng Ma. 2015. Role of multi-mode ultrasound in the diagnosis of level 4 BI-RADS breast lesions and Logistic regression model. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9): 15889–15899.

- Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T, Sakai S, Hatakenaka M, Kubo M, Sadanaga N, Yamamoto H, Honda H. 2008. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging*. 28(5):1157- 65.
- Zhao S, Tan R, Xiu J, Yuan X, Liu Q. 2014. Adjacent vessel sign and breast imaging reporting and data system are valuable for diagnosis of benign and malignant breast lesions. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 28(6):1121-1126.

## **Weblinks:**

- 1.) <http://www.senolog.de/b-klassifikation/> abgerufen am 09.10.2015
- 2.) [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed: December 8, 2013 . Abgerufen am 02.09.2014
- 3.) Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik, 2007; <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitRoentgen2008Korr2.pdf> . Abgerufen am 01.08.2014
- 4.) [www.drg.de/media/document/1688/MagnetResonanz.pdf](http://www.drg.de/media/document/1688/MagnetResonanz.pdf) . Abgerufen am 01.12.2014
- 5.) <http://www.radiologie-und-recht.de/Dateien/Dokumente/Rechtsvorschriften.Radiologie/Leitlinien/Leitlinie.der.Bundesaerztekammer.zur.Qualitaetssicherung.in.der.Magnet.Resonanz.Tomographie.DA.Bl.2000.A.25.57.pdf> . Abgerufen am 01.12.2014
- 6.) <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.171.1.2648479> . Abgerufen am 01.12.2014
- 7.) [www.gbcc.kr](http://www.gbcc.kr) Abgerufen am 16.11.2014
- 8.) <http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?id=5.5&stat=&substat=close#oben> . Abgerufen am 14.11.2014 (Dr. H.-J. Koubenec (Impressum) (Quelle: eigenes Expertenwissen))
- 9.) [http://www.healthcare.philips.com/pwc\\_hc/main/shared/Assets/Documents/MRI/Ingenia\\_brochure\\_30T.pdf](http://www.healthcare.philips.com/pwc_hc/main/shared/Assets/Documents/MRI/Ingenia_brochure_30T.pdf) .  
Abgerufen am 09.05.2014
- 10.) <http://www.mrx.de/mrpraxis/indikat.html> . Abgerufen am 01.11.2014
- 11.) [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/radiologie/radiodiagnostik/SOP\\_s/SOP\\_KM\\_Gabe\\_CT\\_MRT.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/radiologie/radiodiagnostik/SOP_s/SOP_KM_Gabe_CT_MRT.pdf) .  
Abgerufen am 01.11.2014
- 12.) [http://www.idir.uniklinikum-jena.de/mrt\\_kontrastmittel.html](http://www.idir.uniklinikum-jena.de/mrt_kontrastmittel.html) . Abgerufen am 01.11.2014
- 13.) <http://www.radiologyassistant.nl/en/p47a585a7401a9> . Abgerufen am 28.08.2014
- 14.) [http://www.newscenter.philips.com/de\\_de/standard/news/healthcare/20110110\\_philips\\_ingenia\\_erreicht\\_neue%20dimension.wpd](http://www.newscenter.philips.com/de_de/standard/news/healthcare/20110110_philips_ingenia_erreicht_neue%20dimension.wpd) . Abgerufen am 09.05.2014
- 15.) <http://www.sittek.de/weitere-informationen/tnm-bei-brustkrebs/index.php> . Abgerufen am 09.08.2014

Anhang anbei

## **Danksagung:**

An erster Stelle geht mein Dank an meine Betreuer der Dissertation,

Herrn Prof. Dr. med. habil. A. Malich, der für die Organisation sowie Vermittlung des Themas in Zusammenarbeit mit der Universität Jena sowie mit seiner freundlichen Unterstützung vor Ort während der Bearbeitung jederzeit für mich da war,

und Herrn Prof. Dr. med. U. Teichgräber als Betreuer der Dissertation an der Universität Jena, der bei Fragen stets hilfsbereit zur Seite stand und die Bearbeitung des Themas ermöglichte.

Desweiteren danke ich Dr. rer. pol. T. Lehmann für die statistische Beratung sowie Hilfestellung in medizinstatistischen Fragen, dem gesamten Team der Radiologie am Südharzkrankenhaus Nordhausen, den Philips Health Care Mitarbeitern, insbesondere Herrn S. Thalmeir und weiteren Kontaktpersonen während der Zeit der Bearbeitung.

Ein weiterer besonderer Dank gilt meiner Familie und den Freunden sowie Kommilitonen für ihr entgegengebrachtes Vertrauen und ihre Unterstützung in dieser Zeit.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. A. Malich, Prof. Dr. med. U. Teichgräber, Team der Radiologie am Südharzkrankenhaus Nordhausen, Dr. rer. pol. T. Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Nordhausen, d. 10.07.2016

Johannes Dvořák

## TNM-Klassifikation als Übersicht (c= Klinische Beurteilung; p=pathologisch)

- T: Primärtumor
  - cTX: kein beurteilbarer Tumor
  - cT0: kein nachweisbarer Tumor
  - cTis: DCIS/LCIS/M. Paget
  - cT1: Tumor bis 2cm Größe
    - cT1mi: <0,1cm (mikroinvasiv wachsend)
    - cT1a: >0,1cm und bis 0,5cm Größe
    - cT1b: >0,5cm und bis 1cm Größe
    - cT1c: >1cm und bis 2cm Größe
  - cT2: Tumor >2cm und <5cm Größe
  - cT3: Tumor >5cm Größe
  - cT4: Tumor jeder Größe, aber mit Infiltration der Haut oder Brustwand
    - cT4a: Infiltration der Brustwand
    - cT4b: Infiltration der Haut (Ulzerationen, Ödeme, Hautmetastasen)
    - cT4c: T4a+T4b
    - cT4d: inflammatorisches Mamma-Karzinom
- cN: regionäre Lymphknoten: (im nächstgelegenen Lymphabflussareal, v.a. Axilla, infraclaviculär, supraclaviculär)
  - Unterteilung in 3 anatomische Stationen:
    - Level I: untere Axilla; lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor gelegene Lymphknoten
    - Level II: mittlere Axilla: Lymphknoten im Bereich des M. pectoralis minor sowie zwischen diesem und dem M. pectoralis major
    - Level III: obere Axilla: medial des medialen Randes des M. pectoralis minor gelegene Lymphknoten sowie infra –und supraclaviculär gelegene Stationen
  - cNX: keine beurteilbare Lymphknotenmetastase
  - cN0: keine nachweisbare Lymphknotenmetastase
  - cN1: mobilisierbare Lymphknotenmetastase auf ipsilateraler Seite im Level I und II
  - cN2a: nicht mobilisierbare oder voneinander trennbare Lymphknotenmetastasen der ipsilateralen Seite im Level I und II

- cN2b: klinisch sichtbare (CT, MRT; Sono,...) auffällige Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne klinisch sichtbare axilläre Metastasierung
- cN3a: Lymphknotenmetastasierung im infraclaviculären ipsilateralen Areal
- cN3b: Lymphknotenmetastasierung entlang der ipsilateralen A. mammaria interna und gleichzeitig axillärer Befall
- cN3c: Lymphknotenmetastasierung supraclaviculär ipsilateral
- M: Fernmetastasen:
  - cM0: keine Fernmetastasen
  - cM1: Fernmetastasen (mit Angaben des jeweilig befallenen Organs)
- pT: Klassifikation orientiert sich an klinischer; jedoch hier Beurteilung der invasiven Komponente
- liegt ein ca. 4cm großes DCIS vor und ein kleiner (0,5cm) invasiver Anteil vor, wird der Tumor nach pathologischer Klassifikation als pT1a eingeordnet
- pN: regionäre Lymphknoten
  - pNX: keine beurteilbare Lymphknotenmetastase
  - pN0: keine nachweisbare Lymphknotenmetastase
  - pN1
    - pN1mic: Mikrometastasen bis 0,2mm Größe in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten
    - pN1a: Metastasierung >0,2mm in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten
    - pN1b: Metastasierung >0,2mm in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, jedoch ohne axilläre Beteiligung
    - pN1c: Metastasierung >0,2mm in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und entlang der A. mammaria interna
  - pN2
    - pN2a: Metastasierung >0,2mm in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten
    - pN2b: Metastasierung >0,2mm in 4-9 ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Beteiligung
  - pN3
    - pN3a: Metastasierung >0,2mm in mind. 10 axillären oder infraclaviculären Lymphknoten der ipsilateralen Seite

- pN3b: Metastasierung in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mind. 1 axillären Beteiligung oder in mind. 3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
- pN3c: Metastasierung supraclaviculär auf ipsilateraler Seite
- pM: Fernmetastasen: entspricht der klinischen Einteilung
- Daraus ergibt sich folgende UICC Stadieneinteilung:

Stadium 0= Tis

Stadium IA= T1mic,T1

Stadium IB= T0,T1mic,T1 +N1mic

Stadium IIA= T0,T1mic,T1 +N1  
= T2

Stadium IIB= T2 +N1  
= T3

Stadium IIIA= T0, T1mic, T1, T2 + N2  
= T3 + N1, N2

Stadium IIIB= T4 + N0, N1, N2

Stadium IIIC= T irrelevant + N3

Stadium IV= T irrelevant + N irrelevant + M1

(Weblink Nr.15; Wittekind, Meyer 2013 - TNM: Klassifikation Maligner Tumoren, 7. Auflage)

Tabelle Nr. 6) Technische Angaben 1,5T MRT Intera - Achieva von Philips

<b>1,5T</b>	<b>Mamma</b>	<b>Sense-Body-Coil</b>									
Sequenz	Technik	Schichtdicke	Schicht-abstand	Schichtanzahl	TR(ms)	TE(ms)	NSA	Flip	Dauer (min)	Dauer Dyn.(min)	Fat suppression
T2 transversal	TSE	3mm	0mm	52	7845	110	2	90	3,55		nein
Dyn. transversal	3D TFE	3mm	0mm	52	9,3	5	1	25	8,25	1,06(x8)	nein
	<b>Silikon</b>	<b>Sense-Body-Coil</b>									
T2 transversal	TSE	3mm	0mm	52	7845	110	2	90	3,55		nein
Silicon only trans-versal	IR	3mm	0mm	52	8139	165	2	120	7,19		Water suppression
Silicon suppression coronar	TFE	1mm	0mm	150	4,7	2,3	2	10	2,23		Spair
Dyn. transversal	3D TFE	3mm	0mm	52	9,3	5	1	25	8,25	1,06(x8)	nein
	<b>Biopsie</b>	<b>C1-Coil</b>									
Dyn. transversal	3D TFE	3mm	0mm	52	9,5	5	1	17	7,26	1,55(x4)	nein

Tabelle Nr. 7) Technische Angaben 3T MRT Ingenia von Philips

<b>3T</b>	<b>Mamma</b>										
Sequenz	Technik	Schichtdicke	Schicht-abstand	Schichtanzahl	TR(ms)	TE(ms)	NSA	Flip	Dauer (min)	Dauer Dyn.(min)	Fat-suppression
T2 transversal	TSE	2mm	0mm	80	4271	120	2	90	6,03		nein
DWI	EPI	2mm	0mm	80	16658	78	3	90	6,23		Spair
Dynamik transversal	3D TFE	2mm	0mm	80	4,3	2,3	1	17	7,47	0,58(x8)	nein
	<b>Silikon</b>										
T2 transversal	TSE	2mm	0mm	80	4271	120	2	90	6,03		nein
Silicon only coronar	IR	3mm	0mm	45	13264	3100	1	120	3,19		nein
Silicon suppression transversal	TFE	3mm	0mm	46	4,7	2,3	2	12	2,23		Spair
Dyn. Transv.	3D TFE	2mm	0mm	80	4,3	2,3	1	17	7,47	0,58(x8)	nein
	<b>Biopsie</b>										
T2 transversal	TSE	2mm	0mm	80	4271	120	2	90	6,03		nein
Marker detection sagital	TFE	3mm	0mm	45	4,4	2,1	1	40	0,39		nein
Dyn. transv.	3D TFE	2mm	0mm	80	4,3	2,3	1	17	2,55	0,58(x3)	nein

