

Persönliche PDF-Datei für

Fischer U., Kuhl C. K.

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Paradigmenwechsel in der Mammadiagnostik im Zeitalter der Mamma-MRT

Senologie 2015; 12: 137–145

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2015 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 1611-6453

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Paradigmenwechsel in der Mammadiagnostik im Zeitalter der Mamma-MRT

Change of paradigm in breast diagnostics in the age of breast MRI

Autoren

U. Fischer¹, C. K. Kuhl²

Institute

¹ Diagnostisches Brustzentrum Göttingen

² Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Aachen

Schlüsselwörter

- Mamma-MRT
- Mammakarzinom/Brustkrebs
- Bildgebung
- Mammografie

Key words

- MRI of the breast
- breast cancer
- breast imaging
- mammography

Erstpublikation

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344351>
Radiologie up2date 2013;
245–258 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 1616-0681

Mod. nach Erstpublikation

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1357989>
Frauenheilkunde up2date 2014;
303–316 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 1439-3719

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1553614>
Senologie 2015; 12: 137–145
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 1611-6453

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Uwe Fischer
Diagnostisches Brustzentrum
Göttingen
Bahnhofsallee 1d
37081 Göttingen
brustzentrum-
goettingen@web.de

Zusammenfassung

Die kontrastmittelgestützte Mamma-MRT ist unbestritten allen anderen bildgebenden Verfahren in der Früherkennung des Mammakarzinoms überlegen. Dies gilt sowohl für intraduktale, als auch für invasive Tumorstadien. Dessen ungeachtet sind in den nationalen und internationalen Empfehlungen weiterhin die Röntgenmammografie und ergänzend die Mammasonografie als führende Untersuchungsverfahren etabliert. Mit Blick auf die überzeugenden Studienergebnisse der letzten Jahre ist es daher an der Zeit, den Stellenwert der Mamma-MRT innerhalb der Brustdiagnostik innerhalb diagnostischer und therapeutischer Strategien zu überdenken und gegebenenfalls zu erneuern.

Einleitung

Medizin und Wissenschaft unterliegen einem ständigen Wandel, wobei das Bessere oft der Feind des Guten ist. Dies gilt in besonderem Maße für die bildgebende Diagnostik, die seit Jahrzehnten eine ständig zunehmende und mehr als rasante Entwicklung erfährt. Lange Zeit galt die Magnetresonanztomografie (MRT) als ergänzendes Untersuchungsverfahren für definierte Fragestellungen. Vor etwa 10 Jahren hat sie jedoch durch die Einführung offener Spulen, die Verwendung integrierter Kompressoren und insbesondere durch die verbesserte räumliche Auflösung einen gewaltigen qualitativen Schub erlebt.

Inzwischen gilt die HR-Mamma-MRT allen anderen Untersuchungsverfahren in der Mammadiagnostik unbestritten als überlegen.

Damit liegt es nahe, bisherige Strategien in der Mammadiagnostik zu überdenken und alternative,

Abstract

Contrast-enhanced MRI of the breast is well known to be superior to all other imaging modalities in the early diagnostics of breast cancer of both, intraductal and invasive carcinomas. In spite of this, national and international guidelines still recommend the performance of mammography and additional breast ultrasound in the first line diagnostics. Considering the overwhelming evidence gained from the results of studies performed in recent years, it is now time to re-assess the value of breast-MRI in diagnostic and therapeutic strategies.

oftmals weniger invasive und/oder weniger aggressive Vorgehensweisen aufzuzeigen, um hierdurch zum Nachdenken anzuregen.

Paradigmenwechsel. Der Begriff Paradigma leitet sich aus den griechischen Begriffen *parà* „neben“ und *deiknymi* ab, was soviel bedeutet wie „Beispiel“, „Vorbild“, „Muster“ oder „Abgrenzung“, in allgemeinerer Form auch „Weltsicht“ oder „Weltanschauung“. Seit dem späten 18. Jahrhundert bezeichnet Paradigma eine bestimmte wissenschaftliche Lehrmeinung, Denkweise oder Art der Weltanschauung. Wenn sich eine solche grundlegend ändert, nennt man das Paradigmenwechsel. **Leit- und Richtlinien.** Im Bereich der Mammadiagnostik stützt sich die Lehrmeinung zur Vorgehensweise in definierten Konstellationen in erster Linie auf Leit- und im Falle der Mammografie auch auf Richtlinien. Diese betreffen im deutschsprachigen Raum die folgenden Empfehlungen:

- ▶ die European Guidelines of Quality Assurance in Breast Cancer Screening
- ▶ die nationale S3-Leitlinie zur Früherkennung, Therapie und Behandlung des Mammakarzinoms

- ▶ die S3-Leitlinie zur Früherkennung des Mammakarzinoms
- ▶ die Röntgenverordnung

Bisherige Leit- und Richtlinien stützen sich in erster Linie auf Mammografie und Mammasonografie und die mit diesen beiden Verfahren in den letzten 50 Jahren gewonnenen Erfahrungen und Ergebnisse. Im Gegensatz hierzu findet die MRT weiterhin kaum Eingang in vorhandene Paradigmen, obwohl die Publikationen der letzten 10 Jahre ausnahmslos die Überlegenheit der Mamma-MRT gegenüber allen anderen bildgebenden Verfahren belegen, sofern Technik und Methodik den Kriterien einer qualitätsgesicherten und hochauflösenden MRT genügen [1].

Nach wie vor wird die MRT kaum in Leitlinien zur Mammadiagnostik berücksichtigt.

Qualitätsgesicherte hochauflösende Mamma-MRT. Die Kriterien einer qualitativ hochwertigen Mamma-MRT wurden von der Arbeitsgemeinschaft für individuelle Mammadiagnostik (www.aim-mamma.de) bereits im Jahre 2010 definiert. Das American College of Radiology hat mit dem „Breast MRI accreditation program“ im Jahr 2011 nachgezogen [2]. Entsprechende obligatorische Qualitätssicherungsmaßnahmen fehlen hierzulande leider nach wie vor. Die freiwillige Zertifizierung nach AIM legt in Deutschland folgende Qualitätsforderungen an:

- ▶ Verfügbarkeit einer offenen dedizierten Brust-Oberflächen-spule
- ▶ Verfügbarkeit eines in die Spule integrierten Kompressoriums, das die Brust in Schichtselektionsrichtung komprimiert und damit Bewegungsartefakte vermeiden hilft
- ▶ Verfügbarkeit von Messprotokollen mit hoher räumlicher Auflösung (nicht interpolierte Matrix 512×512 oder höher bei bilateraler Akquisition)
- ▶ Verfügbarkeit von und Erfahrung mit der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie
- ▶ Dokumentation einer hinreichenden Erfahrung in der Interpretation der Mamma-MRT [3]

Nur bei Erfüllung dieser Voraussetzungen erscheinen Gedanken zum Paradigmenwechsel in der Mammadiagnostik sinnvoll und erlaubt, aber auch notwendig.

Prinzipiell kann der Einsatzbereich der bildgebenden Diagnostik gegliedert werden in die Rubriken Früherkennung, Abklärung und Nachsorge. Nachfolgend werden für jeden dieser Bereiche bisherige Lehrmeinungen unter Berücksichtigung gesicherter Daten der Mamma-MRT präsentiert, hinterfragt und potenzielle Paradigmenwechsel aus der Sicht von Experten beschrieben.

Paradigmenwechsel in der Brustkrebsfrüherkennung

Unter Brustkrebsfrüherkennung wird die Detektion des Mammakarzinoms noch innerhalb des Milchganges oder in einer Größe < 1 cm verstanden, sofern ein invasiv wachsender Tumor vorliegt. In diesen Stadien (pTis, pT1a, pT1b) kann von einer exzellenten Langzeitprognose für das Überleben der Erkrankung ausgegangen werden, da sie sehr häufig mit einer N0-Situation einhergehen, für die das 10-Jahres-Überleben bei 98 % liegt [4].

Die frühen Tumorstadien pTis, pT1a und pT1b haben eine exzellente Langzeitprognose.

Wie viel und welche Bildgebung ist in der Früherkennung notwendig? Frauen mit Hochrisikoprofil

Für Frauen mit einem Hochrisikoprofil muss eine effektive Brustkrebsfrüherkennung früher einsetzen als für Frauen mit normalem Lebenszeiterkrankungsrisiko, da der Altersgipfel der Diagnosestellung bei der Frau mit Hochrisikoprofil (z. B. BRCA 1) bei etwa 38 Jahren liegt, der einer Frau mit durchschnittlichem Risiko hingegen etwa 25 Jahre später. Das hohe Risiko ist hierbei als ein verbleibendes lebenslanges Brustkrebsrisiko $> 30\%$ (oder Heterozygotenrisiko $> 20\%$) definiert [5].

Seit mehreren Jahren empfehlen die Leitlinien eine intensivierte Früherkennung bei Frauen mit einem Hochrisikoprofil [5].

Die intensivierte Früherkennung bei Hochrisikoprofil beinhaltet ab dem 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie alle 6 Monate eine Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt und eine Mammasonografie sowie alle 12 Monate eine Mamma-MRT. Bis Herbst 2013 wurde für Frauen mit den Gewebedichtetypen ACR I, II und III ab dem 30. Lebensjahr alle 12 Monate eine Mammografie empfohlen. Für Frauen mit sehr dichten Drüsenkörpern (ACR IV) sollte die jährliche Mammografie 5 Jahre später beginnen. Seit Herbst 2013 gilt für alle Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil, dass die Röntgenmammografie im Rahmen der Früherkennung empfehlenswerten nicht vor dem 40. Lebensjahr erfolgen soll.

Bei Hochrisikoprofil dennoch keine Früherkennung mittels Röntgenmammografie vor dem 40. Lebensjahr.

Studienlage. Diese Empfehlung setzt konsequent die Ergebnisse der Hochrisiko-Screeningstudien der letzten Jahre um. Sowohl die EVA-Studie als auch die HIBCRIT-1-Studie untersuchten den jeweiligen Beitrag, den die verschiedenen Screening-Modalitäten (Mammografie, Sonografie, MRT) im Hinblick auf die Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko leisten. Beide Studien zeigen eindrucksvoll, dass bei Frauen, die eine qualitätsgesicherte MRT zur Früherkennung erhalten, weder der zusätzliche Ultraschall noch die zusätzliche Mammografie die Früherkennung verbessern helfen [1, 6].

EVA-Studie. In der prospektiven Multizenter-Studie EVA wurden 687 asymptomatische Frauen (Durchschnittsalter 44,6 Jahre) mit definiertem Hochrisikoprofil in 1679 Screening-Runden klinisch, sonografisch, mammografisch und magnetresonanztomografisch untersucht. Zudem wurden alle Frauen halbjährlich sonografiert. Insgesamt wurden 27 Mammakarzinome entdeckt. Die Kernaussagen der Studie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Durch klinische Untersuchung oder Ultraschall wurde kein Tumor im Halbjahresintervall entdeckt. Alle nachgewiesenen Karzinome wurden in der MRT und/oder Mammografie erkannt. Die Mamma-MRT zeigte 2 Karzinome (pTmic, 3 mm und Low-grade DCIS) nicht. Mehr als die Hälfte aller Karzinome (8/16 invasive Karzinome, 6/11 DCIS, alle „Intermediate Type“ oder „High Grade“) wurden ausschließlich mit der MRT nachgewiesen [1].

HIBCRIT-Studie. Die Ergebnisse von Sardanelli et al. aus der HIBCRIT-Studie stimmen im Wesentlichen mit diesen Resultaten überein [6].

Die Ergebnisse der EVA- und der HIBCRIT-Studien legen den Gedanken nahe, dass bei Frauen mit Hochrisikoprofil das gesamte

„multimodale“ Früherkennungsprotokoll seine Leistungsfähigkeit im wesentlichen durch die MRT bezieht und durch eine alleinige jährliche MRT ersetzt werden kann. Ergänzende klinische Untersuchung und Mammasonografie sind in diesem Kontext für die frühe Erkennung von Brustkrebs entbehrlich. Dies deckt sich einerseits mit den Erkenntnissen, dass der Stellenwert der Palpation der weiblichen Brust für kleine Tumoren sehr gering ist [7]. Andererseits ist die Sonografie als alleiniges Verfahren zur Früherkennung von Brustkrebs nicht geeignet [8].

Tipp für die Praxis

Mit Blick auf die hohe Vulnerabilität von Hochrisikofrauen (Stichwort: BRCA-Trägerinnen) gegenüber ionisierender Strahlung sowie der fraglichen klinischen Relevanz der im MRT nicht nachgewiesenen Tumoren erscheint der Einsatz der Mammografie ab dem 40. Lebensjahr sowie in Intervallen von 2 Jahren durchaus ausreichend – bei Einsatz der MRT zur Früherkennung.

Strahlungsrisiko bei Hochrisikoprofil. Neben der Tatsache, dass es keinerlei Evidenz für den Einsatz der Röntgenmammografie bei Frauen unter 40 Jahren gibt, stellt sich natürlich auch die Frage, ob und in welchem Maße der Einsatz ionisierender Strahlung bei 25- bis 40-jährigen Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil potenziell Schaden anrichtet. Bekanntermaßen können z. B. BRCA-1-Mutationsträgerinnen durch Mutation entstandene Fehler in der Helix nicht adäquat korrigieren, sodass gehäuft unkorrigierte Doppelstrangbrüche resultieren, die die Kaskade der Karzinogenese beschleunigen. Schon sehr früh wurde daher in kritischen Editorials darauf hingewiesen, dass die Mammografie bei jungen Frauen mit Hochrisikoprofil möglicherweise kontraproduktiv ist, da durch sie die Rate an Doppelstrangbrüchen deutlich erhöht wird.

DNA-Doppelstrangbrüche treten durch die Mammografie deutlich häufiger auf.

Risikofaktor Parenchymdichte. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass neben der familiären Disposition in besonderem Maße auch der Dichte des Drüsengewebes als unabhängigen Risikofaktor eine große Bedeutung zukommt [9]–[12]. Gegenwärtig wird daher diskutiert, ob bei Frauen mit familiär sehr ausgeprägter Disposition, bei denen in etablierten Analysen keine Mutationen nachweisbar waren, allein durch die von der Mutter auf die Tochter vererbte Zusammensetzung des Drüsengewebes das erhöhte Lebenszeitrisiko zu erklären ist. Unglücklicherweise treffen in solchen Konstellationen das erhöhte Erkrankungsrisiko und die drastisch limitierte Aussagekraft der Mammografie zusammen.

Stellenwert der Sonografie. An dieser Stelle bleibt natürlich die Frage nach dem Stellenwert der Mammasonografie im Rahmen der Früherkennung. Sowohl die ACRIN-Studie von Berg et al. als auch die EVA-Studie von Kuhl et al. zeigen die – wenngleich geringe – Überlegenheit des Ultraschalls gegenüber der Röntgenmammografie [1], [13]. Beide Studien belegen allerdings auch in sehr eindrucksvoller Weise die deutliche Überlegenheit der MRT gegenüber der Sonografie. In der ACRIN-Studie von Berg et al. wird zudem der Zeitaufwand für eine Sonografie von durchschnittlich 20 Minuten angegeben, was einen Einsatz der Sonografie im Rahmen präventiver Konzepte verbietet [14].

Die MRT ist in Studien zur Früherkennung der Sonografie deutlich überlegen.

Möglicher Paradigmenwechsel

Frauen mit Hochrisikoprofil

Möglicher Paradigmenwechsel bei Früherkennung für Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil durch Mamma-MRT im 1-Jahres-Intervall ab dem 25./30. Lebensjahr. Verzicht auf primäre Mammografie oder bilaterale Ein-Ebenen-Mammografie in 2-Jahres-Intervallen alle 2 Jahre.

Frauen ohne definiertes Hochrisikoprofil

Für Frauen ohne erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entstehung von Brustkrebs gibt es weiterhin keine einheitlichen Empfehlungen. Das Spektrum reicht hier von einem Beginn der Früherkennung mit jährlicher Mammografie ab dem 40. Lebensjahr bis hin zu etablierten Screening-Konzepten mit 2-jähriger Mammografie ab dem 50. Lebensjahr. Prinzipiell gelten natürlich auch für diese Risikogruppe die weiter oben aufgeführten Argumente hinsichtlich des Stellenwertes der klinischen Untersuchung und der Mammasonografie.

Wenngleich der Strahlenexposition mit zunehmendem Alter der untersuchten Frau eine geringere Bedeutung zukommt, so erfährt die Mammografie ihre wesentliche Limitation durch das Ausmaß der Parenchymdichte. Die Sensitivität der Methode fällt hierbei für Dichtetypen der Kategorie ACR III und IV auf 30–40% [15]. Dies ist insofern von hoher Relevanz, weil in der Gruppe der 50- bis 70-jährigen bei 30–50% der Frauen ein entsprechender Gewebetyp vorliegt [1], [15]. Für jüngere Frauen liegt dieser Anteil erwartungsgemäß noch höher.

Die Sensitivität der Mammografie sinkt bei steigender Parenchymdichte des Gewebes.

Für Frauen ohne definiertes Hochrisikoprofil gelten dieselben Argumente zum Stellenwert der Mamma-MRT wie für Frauen mit hohem Risiko. Daher erscheint insbesondere für die Frau mit hoher Gewebedichte ab dem 40. Lebensjahr eine primäre Mamma-MRT sinnvoll (► **Abb. 1, 2**). Hinsichtlich der Intervalle können unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Tumorverdoppelungszeiten (150–300 Tage) Abstände von 1½ – 2 Jahren als ausreichend erachtet werden. Mammografie und Mammasonografie kommen in ei-

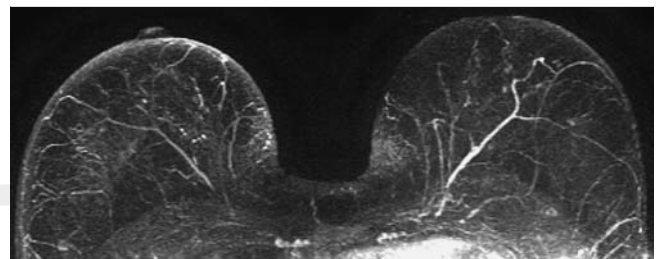


Abb. 1 Normalbefund in der Mamma-MRT (MIP-Darstellung): Bei Dichtetyp I und Artefaktstufe I Ausschluss eines Mammakarzinoms mit sehr hoher Zuverlässigkeit.

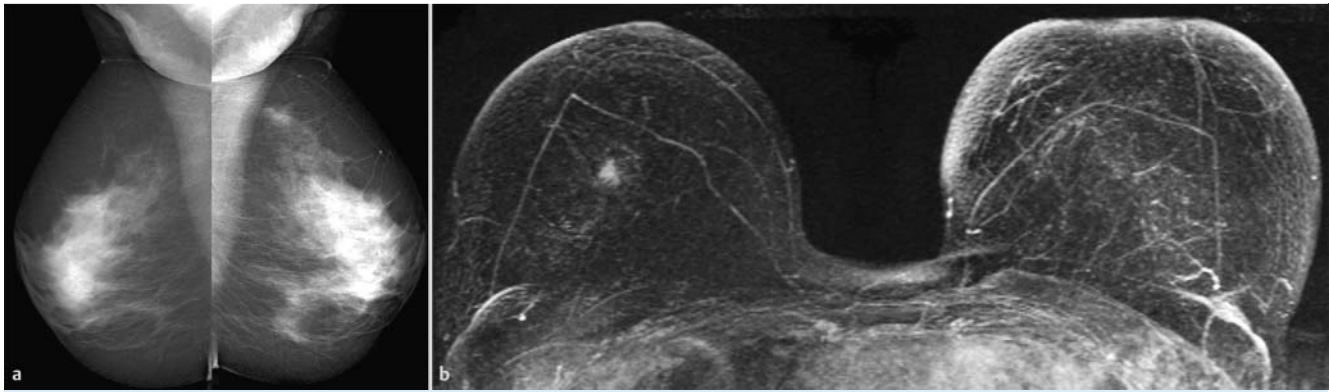


Abb. 2 Kleines Mammakarzinom (pT1bpN0) rechts zentral. **a** Unauffälliger Befund in der Mammografie (Dichtetyp ACR IV). **b** Karzinomnachweis in der Mamma-MRT (MIP-Darstellung) bei Dichtetyp I und Artefaktstufe I. Sonografie und Second-Look-Sonografie (jeweils ohne Abbildung) unauffällig.

nem solchen Konzept zum Einsatz, wenn die Mamma-MRT primär oder aber im Verlauf eine Auffälligkeit aufzeigt.

Möglicher Paradigmenwechsel

Frauen ohne Hochrisikoprofil

Möglicher Paradigmenwechsel bei Früherkennung für Frauen ohne definiertes Hochrisikoprofil durch Mamma-MRT in Intervallen von 1½ – 2 Jahren ab dem 40. Lebensjahr.

Verzicht auf primäre Mammografie oder bilaterale Ein-Ebenen-Mammografie alle 2 Jahre.

Paradigmenwechsel in der Abklärungsdiagnostik

Mammografie und Galaktografie als primäres Untersuchungsverfahren bei pathologischer Sekretion?

Die Galaktografie gilt als die Methode der Wahl in der Abklärung der pathologischen Sekretion aus der Brustwarze. Zielsetzung der röntgenologischen Milchgangsdarstellung ist der Nachweis einer intraduktalen Proliferation sowie deren Lokalisation und Ausdehnung. Technisch wird dies realisiert durch die Sondierung des sezernierenden Milchganges, die intraduktale Instillation eines geeigneten Röntgenkontrastmittels sowie die mammografische Abbildung in 2 Ebenen zusätzlich zur vorab anzufertigenden Standard-Mammografie. Typische Befunde betreffen das Papillom oder zahlreiche periphere Papillome und das duktales Carcinoma in situ (DCIS). In einem großen Prozentsatz ergeben sich zudem keine intraduktalen Auffälligkeiten, sodass ein zuzuwartendes Verhalten gerechtfertigt ist. Limitationen erfährt die Galaktografie gelegentlich durch intraduktalen Debris oder Hämatome, die von intraduktalen Proliferationen oft nicht zu unterscheiden sind und zu falsch positiven Befunden führen können. Voraussetzung für die Durchführbarkeit einer Galaktografie ist zudem eine aktuelle floride oder provozierbare Sekretion.

Beim Nachweis einer intraduktalen Proliferation ist eine histologische Abklärung – bevorzugt perkutan bioptisch – indiziert.

Zeigt sich histologisch ein DCIS oder ein invasives Karzinom (histologische Kategorien B5a, B5b), wird der Befund leitliniengemäß komplett operativ entfernt. Auch beim Nachweis eines Papilloms

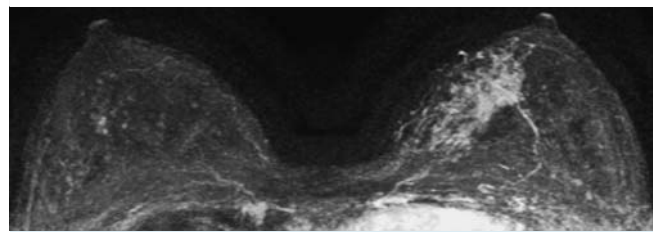


Abb. 3 Intermediate-Type-DCIS bei blutiger Sekretion der linken Mamma: Primäre Mamma-MRT (MIP-Darstellung) mit segmentalem Enhancement links. Mammografisch kein assoziierter Mikrokalk. Sonografisch kein auffälliger Befund. Verzicht auf Galaktografie. Befundabklärung durch MR-gesteuerte Vakuumbiopsie. Operative Befundentfernung nach MR-gesteuerter Drahtmarkierung operationsrelevanter Eckpunkte.

oder peripherer Papillome (histologische Kategorie B3) erfolgt nach interdisziplinärer Konferenz üblicherweise eine komplette Befundentfernung. Aufgrund der bildgebenden Diagnostik ist eine prospektive Differenzierung zwischen Papillom und DCIS von untergeordneter Bedeutung und auch kaum zuverlässig möglich. Wichtiger ist der Nachweis bzw. der Ausschluss einer intraduktalen Proliferation.

Für den Nachweis intraduktaler Proliferationen jedweder Genese hat sich die Mamma-MRT als sensitivstes Verfahren erwiesen [16], [17].

Aufgrund der Sensitivität der MRT zur Detektion intraduktaler Proliferationen liegt es daher nahe, dieses Verfahren bei entsprechender Fragestellung primär einzusetzen. Diese Vorgehensweise erlaubt den zuverlässigsten Nachweis eines intraduktalen Prozesses und die Festlegung von Größe und Ausdehnung (Abb. 3). Bei Darstellung einer solitären Läsion bis 10 mm Maximaldurchmesser ist es zudem schonender und kostengünstiger, auf eine operative Befundentfernung zu verzichten und stattdessen eine perkutan-biopsische Exzision durch eine gezielte Vakuumbiopsie durchzuführen.

Tipps für die Praxis

Bei ausgedehnteren Prozessen beschreibt die Mamma-MRT das Ausmaß des zu entfernenden Zielvolumens exakter als andere bildgebende Verfahren [13].

Möglicher Paradigmenwechsel

Pathologische Sekretion

Primäre Abklärung der pathologischen Sekretion durch Mamma-MRT und Verzicht auf eine Galaktografie. Bei Nachweis einer solitären intraduktalen Proliferation Befundentfernung durch Vakuumbiopsie und Verzicht auf offene Exzision.

Perkutane Biopsie bei Herdbefunden der Kategorie BI-RADS4 oder 5 in Ultraschall oder Mammografie?

Bisheriges Vorgehen. Auffällige Herdbefunde der Kategorie US-BIRADS4 oder 5 bzw. MX-BIRADS4 oder 5 werden bevorzugt durch eine perkutane Biopsie histologisch abgeklärt [5]. Bei der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie werden hierbei empfohlenenmaßen 3–5 Biopsate, bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie 12 Biopsate (bei 11 G) entnommen.

In der Literatur der vergangenen 20 Jahre gibt es lediglich anekdotische Mitteilungen über ein fehlendes Enhancement von Mammakarzinomen in einer Größenordnung von 5 mm oder mehr, entsprechend der Definition eines Herdbefundes. Lediglich für das komplett verschleimte, d. h. aus wenig soliden Gewebsteilen bestehende muzinöse Karzinom liegen diesbezüglich Einzelfallbeschreibungen vor [18].

Zuwarten nach MRT? Insofern erhebt sich die Frage, ob ein MRT mit definitivem Korrelat eines auffälligen Befundes in Ultraschall oder Mammografie und fehlendem endotumoralem Enhancement nach Kontrastmittelgabe durch eine ergänzende Biopsie abgeklärt werden muss oder ob in dieser Konstellation nicht auch ein zuwartendes Verhalten gerechtfertigt ist (► **Abb. 4**).

Möglicher Paradigmenwechsel

Herdbefunde der Kategorie BIRADS4 oder 5

Primäre Abklärung unklarer Herdbefunde nach Ultraschall und/oder Mammografie durch Mamma-MRT. Bei eindeutiger Reproduzierbarkeit des Herdes und fehlendem Enhancement Verzicht auf perkutan-biopsische Abklärung.

Obligate stereotaktische Vakuumbiopsie zur Abklärung von Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS4 und 5 in der Mammografie?

Bisheriges Vorgehen. Die Abklärung von auffälligen Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS4 oder 5 erfolgt empfohlenenmaßen durch eine stereotaktische Vakuumbiopsie, bei der üblicherweise 6–12 Gewebezyylinder (11 G, ansonsten volumenäquivalente Anzahl) entnommen werden. Die repräsentative Entnahme wird durch eine Präparateradiografie mit positivem Kalknachweis in den Gewebezyindern dokumentiert. Histologisch ergeben sich hierbei durchschnittlich in 60% der Fälle gutartige Veränderungen, in 10% der Fälle Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial und in den verbleibenden 30% der Fälle intraduktale (DCIS) oder invasive Karzinome [19].

Präinterventionelle MRT? Mit Blick auf die Studiendaten der letzten Jahre stellt sich die Frage, ob eine präinterventionelle Mamma-MRT ausreichend zuverlässige Kriterien zur nichtinvasiven Differenzierung zwischen biologisch relevanten und nicht relevanten Kalzifikationen respektive DCIS ermöglicht. Bisherige Daten belegen in diesem Zusammenhang, dass das Anreicherungsverhalten von High-Grade-DCIS deutlich ausgeprägter ist als das der Low-Grade-Tumoren, die im Einzelfall ohne nachweisbares Enhancement auftreten [16]. Möglicherweise kann im Fall einer komplett fehlenden Kontrastmittelanreicherung auf eine perkutane Biopsie verzichtet und ein abwartendes Verhalten präferiert werden, zumal umstritten ist, ob Patientinnen mit langsam wachsendem DCIS (Grading 1) von der Diagnosestellung und Therapie profitieren. Studien belegen in diesem Zusammenhang einerseits, dass ein Großteil der G1-DCIS zeitlebens den Milchgang nicht verlässt. Andererseits sieht die Therapie solcher Tumoren bei ausgedehntem intramammären Befall eine Mastektomie vor.

Einigkeit besteht in dem Punkt, dass viele DCIS keine präventiven Behandlungen benötigen, da sie auch ohne adjuvante Therapie nicht in ein invasives Tumorstadium übergehen. Derzeit bestehen aber keine anerkannten Methoden, solche DCIS zu identifizieren, die ausschließlich mit chirurgischer Resektion auskommen.

Mikrokalk als Diagnosekriterium? In zahlreichen klinischen Studien wurden daher verschiedene Prädiktoren zur Notwendigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie hinterfragt. Das Spektrum reicht hier vom Alter oder dem Menopausenstatus der Patientin über die Größe und das Kerngrading des DCIS bis zur Weite des tumorfreien Rands. Keines dieser Kriterien erlaubte allerdings eine klare Definition einer Subgruppe von Frauen, die auch ohne

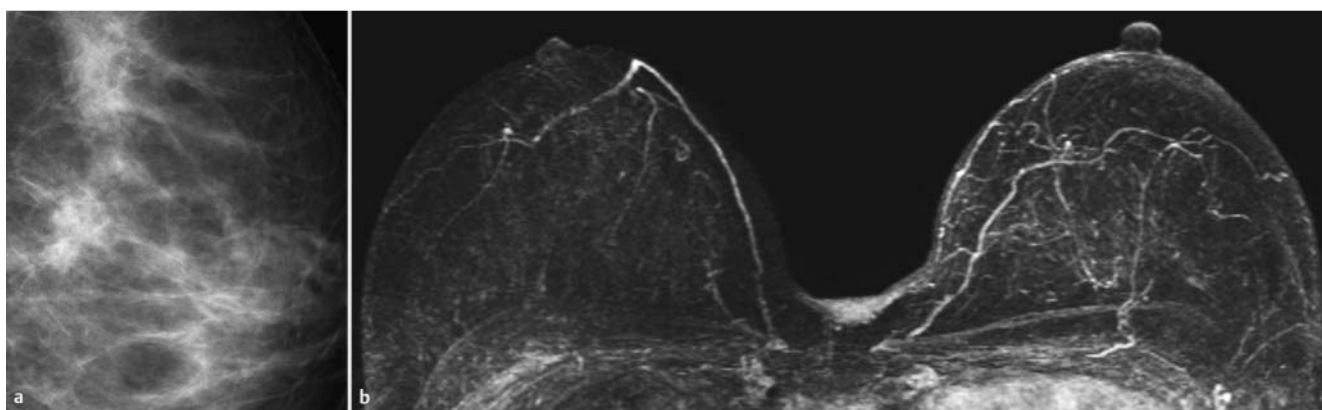


Abb. 4 Abklärung eines Herdbefundes im Mammogramm. **a** Mammografisch unklare Läsion in den zentralen Anteilen der linken Mamma. Tubuskompression ohne weitere Klärung. Sonografie unauffällig (ohne Abbildung). **b** Mamma-MRT bei hoher Transparenz beidseits ohne auffälligen Befund (MIP-Darstellung). Daraufhin Verzicht auf perkutan-biopsische Abklärung. Inzwischen 3-jähriger unauffälliger Verlauf.

Radiotherapie zukünftig kein Rezidiv entwickeln werden. Allerdings wurde in allen bisherigen Studien die Ausdehnung des DCIS auf der Grundlage der Ausdehnung von Mikroverkalkungen im Mammogramm definiert. Hierbei blieb also unberücksichtigt, dass ein erheblicher Anteil der intraduktalen Karzinome nicht mit Mikrokalk assoziiert und daher mammografisch okkult ist, sodass die Gesamtausdehnung in entsprechenden Fällen potenziell unterschätzt wurde.

Viele intraduktale Karzinome gehen nicht mit Mikroverkalkungen einher.

Prospektive Studien gefordert. Die Klärung der Frage, ob eine adjuvante Therapie bei DCIS zur Rezidivvermeidung notwendig ist, bedarf daher prospektiver Studien, in denen die Ausdehnung des DCIS auf der Grundlage der MRT als dem sensitivsten bildgebenden Verfahren festgelegt wird, um sicherzustellen, dass auch nicht mit Mikrokalk assoziierte DCIS-Anteile operativ entfernt werden. Anhand solcher Studien könnte dann die Frage beantwortet werden, ob nach Kompletterentfernung aller im MRT auf DCIS hinweisenden Veränderungen, also einer R0-Resektion gemäß MR-Befund, auf eine ergänzende Bestrahlungsbehandlung verzichtet werden kann.

Möglicher Paradigmenwechsel

Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS4 oder 5

Obligate Mamma-MRT bei auffälligen Verkalkungen der Kategorie BIRADS4 oder 5 im Mammogramm. Stereotaktische Kalkabklärung nur im Falle eines korrespondierenden Enhancements.

Prätherapeutische MR-Diagnostik bei Befunden der Kategorie BIRADS6?

Die relevanten Fragestellungen vor der Behandlung eines gesicherten Mammakarzinoms (Kategorie BIRADS6) betreffen die folgenden Punkte:

- ▶ die Ausdehnung des Tumorgeschehens
- ▶ das Vorhandensein einer eventuellen EIC („extensive intraductal component“)
- ▶ eine mögliche Multifokalität oder Multizentrität
- ▶ einen potenziellen kontralateralen Zweittumor

Für alle diese Kriterien zeigt sich die MRT allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen [14].

Bisheriges Vorgehen. Im Gegensatz hierzu empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie, dass die Mamma-MRT zur prätherapeutischen Diagnostik nicht routinemäßig durchgeführt werden soll. Begründet werden solche Empfehlungen üblicherweise damit, dass es keine prospektiven randomisierten Studien gibt, die zeigen, dass Frauen mit präoperativem MRT länger leben oder weniger Lokalrezidive entwickeln als Patientinnen, bei denen keine MRT erfolgte. Aber auch für die Mammografie oder den Ultraschall liegt keine Evidenz aus randomisierten prospektiven Studien vor, die eine Reduktion der Mortalität oder der Lokalrezidiv-Rate („disease free survival“) belegen.

Vorteil der MRT. Für entsprechende diagnostische Fragestellungen hält das Oxford Institute of Evidence Based Medicine es übrigens für ausreichend, wenn ein neues Verfahren in verschiedenen, vorzugsweise intraindividuellen Vergleichsstudien gleichmäßig bessere Ergebnisse erbringt als ein etabliertes Verfahren. Entspre-

chende Daten liegen für die MRT für das prätherapeutische lokale Staging seit über 10 Jahren vor. In zahlreichen prospektiven Studien wurde international übereinstimmend immer wieder die Überlegenheit der MRT zur Behandlungsplanung und Festlegung der Resektionsgrenzen im Vergleich zur Mammografie und Sonografie beschrieben.

Möglicher Paradigmenwechsel

BIRADS6

Prätherapeutische Mamma-MRT als Grundlage zur Behandlungsplanung und Festlegung der Resektionsgrenzen bei Befunden der Kategorie BIRADS6.

Obligate Mastektomie bei multizentrischem Mammakarzinom?

Bisheriges Vorgehen. Aktuelle Leitlinien sehen die Mastektomie bei Vorliegen eines multizentrischen Tumorgeschehens als therapeutische Option der Wahl vor. Gründe hierfür sind insbesondere das potenzielle Vorliegen weiterer okkulten Karzinommanifestationen sowie gelegentlich als schlecht einzuschätzende Resultate bei brusterhaltender Vorgehensweise. Allerdings gibt es keine zuverlässigen Daten, dass eine Frau mit multizentrischen Karzinomen tatsächlich eine schlechtere Prognose quoad vitam hat, als eine Frau, die mastektiert wurde.

Vorteile der MRT. Die Mamma-MRT erlaubt in diesem Zusammenhang im Rahmen der prätherapeutischen Planung den zuverlässigsten Nachweis von Multizentrität im Vergleich zu allen anderen bildgebenden Verfahren [13]. Insbesondere bei hoher Transparenz der intramammären Strukturen, die in einer Größenordnung von 80–90% vorliegt, können zusätzliche Karzinommanifestationen mit hoher Zuverlässigkeit nachgewiesen oder ausgeschlossen werden (◉ Abb. 5).

Bisherige Überlegungen zur Behandlung multizentrischer Mammakarzinome berücksichtigten die Ergebnisse der prätherapeutischen Mammografie zur Festlegung des Ausgangsbefundes. In dieser Konstellation war (und ist) unbestritten, dass bei der brusterhaltenden Operation Tumorerde zurückgelassen werden. Hieraus resultiert die Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie nach brusterhaltender Therapie, durch die die Quote an lokalen Rezidiven, deren Ursache mehrheitlich residuale und nicht

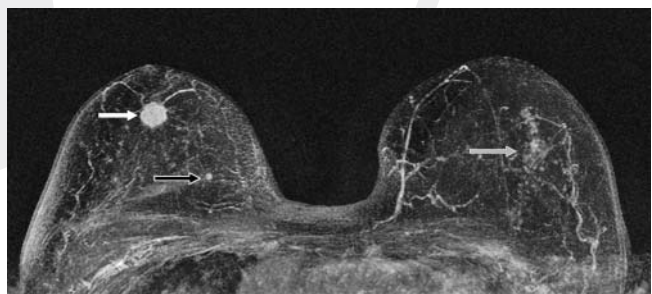


Abb. 5 Multizentrisches Mammakarzinom rechts. Invasives Karzinom (In-dextumor, weißer Pfeil) rechts zentral sowie kleines invasives Zweitkarzinom rechts innen (schwarzer Pfeil). Sinnvolle Vorgehensweise: Sicherung des In-dextumors durch ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie. Sicherung des Zweitkarzinoms durch MR-gesteuerte Vakuumbiopsie. Frage: Warum eigentlich keine brusterhaltende Behandlung beider Tumoren und adjuvante Bestrahlungsbehandlung der rechten Mamma trotz Multizentrität? Nebenanspekt: Klinisch, mammografisch und sonografisch okkultes High-Grade-DCIS links (grauer Pfeil).

neu entstandene Karzinome sind, von 30% (ohne Bestrahlung) auf 5% (mit Bestrahlung) reduziert werden konnte. Daten zum präoperativen Einsatz der MRT zeigen sehr eindrucksvoll, dass diese mammografisch okkulten Karzinommanifestationen, die ohne Bestrahlung zum Rezidiv führen, magnetresonanztomografisch oft nachzuweisen sind [13, 20].

Hier stellt sich die Frage, ob diese in der MRT zusätzlich nachweisbaren Tumormanifestationen, die im Zusammenhang mit einem Indextumor ein multizentrisches Karzinom definieren, tatsächlich therapiert werden sollten gemäß einer Leitlinie, die zur Kompensation mammografischer Limitationen erstellt wurde. Mit anderen Worten: Muss Multizentrität in der MRT genauso therapiert werden wie Multizentrität in der Mammografie? Kann eine Leitlinie auf der Basis der Röntgenmammografie ohne weiteres übertragen werden auf Befundkonstellationen in der MRT?

Bei Einsatz der MRT stellt sich die Frage nach der Anwendbarkeit einer Leitlinie zur Mammografie.

Werden all die zusätzlich in der MRT nachgewiesenen kleinen Zweit- und Drittmanifestationen zum Anlass genommen, die Frauen zu mastektomieren, so kommt es unweigerlich zu einer Steigerung der Mastektomie-Rate. Tatsächlich mehren sich in letzter Zeit die Mitteilungen, dass die Rate an Mastektomien bei Einsatz der MRT zur Behandlungsplanung steigt. Ein innovativer Ansatz in der Behandlung einer in der MRT nachgewiesenen Multizentrität muss allerdings eine brusterhaltende Therapie anstreben, sofern eine R0-Resektion mit einem akzeptablen kosmetischen Ergebnis zu erwarten ist. Ein zusätzlicher Effekt ist in diesem Falle ohnehin durch die dann adjuvant zum Einsatz kommende Bestrahlungsbehandlung gegeben (▫ Abb. 5).

Möglicher Paradigmenwechsel

Multizentrisches Mammakarzinom

Brusterhaltende operative Karzinombehandlung bei multizentrischem Mammakarzinom im MRT, sofern bei R0-Resektion ein befriedigendes kosmetisches Ergebnis zu erwarten ist.

Paradigmenwechsel in der Brustkrebsnachsorge

Intervalle von 6 Monaten in der Bildgebung über einen Zeitraum von 3 Jahren nach brusterhaltender Therapie mit Bestrahlung?

Bisheriges Vorgehen. Nach brusterhaltender Therapie (BET) des Mammakarzinoms werden für die ipsilaterale Brust mammografische und ggf. ergänzende sonografische Untersuchungen in Intervallen von 6 Monaten und der kontralateralen Brust in Intervallen von 12 Monaten empfohlen. Nach 3 Jahren sollten beide Mammae in Abständen von einem Jahr bildgebend untersucht werden [5]. Hintergrund der relativ engen zeitlichen Überwachung der operierten Brust ist die in diesem Zeitraum erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines In-Brust-Rezidivs.

Faktenlage. Tatsache ist, dass weit über 95% der Rezidive aufgrund einer EIC-Komponente auftreten, die bereits zum Zeitpunkt der primären Karzinom-OP vorhanden war und operativ nicht entfernt oder im Rahmen der adjuvanten Behandlung nicht kontrolliert werden konnte. Da die tumorumgebende EIC-Kom-

ponente histologisch einem DCIS entspricht und die MRT die höchste Sensitivität für die Detektion intraduktaler Tumormanifestationen aufweist, stützt dies zum einen die Forderung nach einem obligaten präoperativen MR-Staging vor Einleitung der Therapie bei Befunden der Kategorie BIRADS6.

Bei Befunden mit BIRADS6 wird ein präoperatives MR-Staging gefordert.

Zum anderen erscheint bei Patientinnen nach BET, die ein präoperatives lokales MR-Staging erhalten hatten und stadiengerecht behandelt wurden, eine subtile Brustdiagnostik in den ersten 3 Jahren nach BET und adjuvanter Behandlung (Bestrahlung, ggf. Hormontherapie, ggf. Chemotherapie) in Halbjahresintervallen entbehrlich, da ein potenzielles Rezidiv oder ein relevantes synchron vorhandenes oder ein metachron entstehendes Zweitkarzinom unter Berücksichtigung der üblichen Tumorverdopplungszeiten und der Nachweisgrenze im MRT üblicherweise in einer Größenordnung zwischen 5 und 10 mm darstellbar wäre.

Möglicher Paradigmenwechsel

Nachsorge nach BET

Obligates prätherapeutisches MR-Staging bei BIRADS6 und konsekutiver Verzicht auf postoperative Kontrolluntersuchungen in 6-Monatsintervallen. Nach BET regelhaft 1-Jahres-Untersuchungsintervalle (z. B. für 5 Jahre), anschließend Erhöhung auf Intervalle von 1½–2 Jahren.

Obligate Mastektomie bei Tumorrezidiv oder metachronem Zweitkarzinom nach brusterhaltender Therapie mit Bestrahlung?

Bisheriges Vorgehen. Nach BET bei Mammakarzinom wird im Falle des In-Brust-Rezidivs oder eines metachron entstandenen Zweittumors die komplette Drüsenentfernung der entsprechenden Brust in Form einer Mastektomie empfohlen. Hintergrund ist einerseits die fehlende Option zu einer erneuten Mammabestrahlung nach primär erfolgter Bestrahlungsbehandlung der Brust, da ansonsten Toleranzgrenzen des gesunden Parenchyms überschritten würden. Andererseits wird eine BET nur empfohlen, wenn eine adjuvante Bestrahlungsbehandlung angeschlossen wird, um auf diese Weise potenzielle weitere intramammäre Tumormanifestationen zu kontrollieren.

Indikation zur Mastektomie sinnvoll? Mit der Mamma-MRT steht ein Verfahren zur Verfügung, das im Falle einer fehlenden oder geringen frühzeitigen parenchymalen Kontrastmittelanflutung sowohl intraduktale als auch kleine invasive Karzinome mit hoher Zuverlässigkeit nachweisen bzw. ausschließen kann. Solche MRM-Dichtetypen der Kategorien MRM-Dichte I und II finden sich durchschnittlich in über 90% aller MR-Untersuchungen. Bei Nachweis eines In-Brust-Rezidivs bzw. eines metachron entstandenen Zweittumors nach BET und Bestrahlung stellt sich daher die Frage, ob eine Mastektomie mit der o. g. Zielsetzung indiziert ist (▫ Abb. 6). Alternativ erscheint in dieser Konstellation durchaus eine erneute brusterhaltende operative Vorgehensweise sinnvoll, zumal im Rahmen der weiteren Nachsorgeuntersuchungen aufgrund der hohen Transparenz der MRT ein erneutes Rezidiv frühzeitig und sehr sensitiv zu detektieren ist.

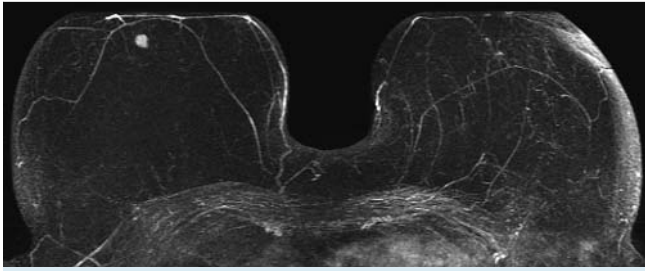


Abb. 6 Metachrones Mammakarzinom rechts nach BET und adjuvanter Bestrahlungsbehandlung in der Mamma-MRT (MIP-Präsentation). Bei Dichtetyp I und Artefaktstufe I sowie sehr zuverlässigem Ausschluss weiterer Tumormanifestationen stellt sich die Frage der Notwendigkeit einer rechtsseitigen Mastektomie bei fehlender Option einer erneuten postoperativen Bestrahlungsbehandlung.

Möglicher Paradigmenwechsel

Rezidiv oder metachrones Zweitkarzinom

Bei In-Brust-Rezidiv oder metachron entstandenem Zweitkarzinom nach brusterhaltender Therapie mit Bestrahlung erneute brusterhaltende OP, sofern sich im MRT bei MRM-Dichtetyp I oder II kein Hinweis auf weitere Karzinommanifestationen oder EIC ergibt.

Ausblick

Im Rahmen der aufgelisteten Paradigmenwechsel werden etablierte, oft schon seit Jahrzehnten bestehende Empfehlungen und Vorgehensweisen vor dem Spiegel eines nunmehr schon seit über 20 Jahre alten Untersuchungsverfahrens reflektiert.

Studienlage. Für die hier präsentierten Alternativen besteht zu großen Teilen wenig Evidenz aus prospektiven Studien. Randomisierte prospektive Studien fehlen vollständig. Allerdings fehlen auch für die seit Jahrzehnten bestehenden Empfehlungen und Vorgehensweisen solche Daten. Die „Evidenz“, die den gültigen S3-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung des Mammakarzinoms zugrunde liegt, ist oftmals Ausdruck einer „Expertenmeinung“, nicht jedoch Resultat randomisierter prospektiver Studien. Die einzige Ausnahme bildet in diesem Zusammenhang das Mammografie-Screening, für das in den 1970er-Jahren eine Reduktion der Sterblichkeit am Mammakarzinom auf der Basis randomisierter kontrollierter klinischer Studien belegt werden konnte. Die entsprechenden Auswertungen erfolgten jedoch an einer Population, für die bis zur Einführung des Screening-Programms überhaupt keine Diagnostik zur Früherkennung von Brustkrebs zur Verfügung stand. Eine Voraussetzung, die z. B. in Deutschland zum Startzeitpunkt des hiesigen Brustkrebs-Screenings nicht (mehr) gegeben war. Die Ergebnisse eines vor mehr als 40 Jahren in Großbritannien eingeführten Screening-Programms können folglich nicht ohne Weiteres auf die zu erwartenden nationalen Resultate übertragen werden.

Für alle bildgebenden Verfahren fehlen randomisierte prospektive Studien anhand der Kriterien evidenzbasierter Medizin.

Erfreulich bleibt die Feststellung, dass durch das Mammografie-Screening gezeigt werden konnte, dass Früherkennung mit einem bildgebenden Verfahren bei einer häufig als „primär systemisch“

wahrgenommenen onkologischen Erkrankung tatsächlich Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Nicht verständlich ist allerdings die Ableitung, dass andere Untersuchungsverfahren wie der Ultraschall oder die MRT nicht zur Früherkennung empfohlen werden können, da für sie die Evidenz der Screening-Mammografie nicht vorliegt.

Insbesondere die Mamma-MRT erlaubt eine bessere Karzinomdetektion als die Mammografie.

Prospektive MR-Studien nach dem Vorbild des Mammografie-Screenings sind kaum umsetzbar und mit Blick auf den gegenwärtigen Wissenstand ethisch nicht vertretbar, da anhand intraindividuelle Vergleichsstudien bestens bekannt ist, dass die MRT wesentlich sensitiver ist als die Mammografie. Man benötigt solche Studien auch nicht, um zu ermitteln, welche Mortalitätsreduktion durch ein MR-Screening erreicht werden könnte. Hierfür gibt es Krebspidemiologen, die den zusätzlichen mortalitätssenkenden Effekt der MRT berechnen können anhand folgender Kriterien:

- ▶ des bekannten mortalitätssenkenden Effektes der Mammografie und
- ▶ des bekannten unterschiedlichen „Cancer Yield“ (Karzinomdetektionsrate) von MRT vs. Mammografie.

Anregung zur Diskussion. Die präsentierten Wechsel bisheriger Paradigmen mögen als Provokation empfunden werden. Zumindest werden sie sehr schnell – fast reflektorisch – zum Ruf nach der Kostenfrage führen. Dies ist im Zeitalter schrumpfender Ressourcen auch verständlich. Das wahre Kunststück ist jedoch der kritische Umgang mit den Fakten und die Visionen, die Paradigmenwechsel in der präsentierten Form ermöglichen. Die Zukunft wird unabdingbar einen Strukturwandel mit sich bringen.

Die Zukunft vor Augen. Die qualitativ hochwertige HR-Mamma-MRT wird andere bildgebende Verfahren in der Früherkennung von Brustkrebs, in der Abklärung unklarer Mammabefunde und in der Tumornachsorge verdrängen. Wichtige Hürden, die auf diesem Wege noch genommen werden müssen, sind eine flächendeckende Steigerung der Bildqualität und Expertise sowie innovative Wege zur Reduktion der jeweiligen Untersuchungskosten [21]. Dies bedarf der konsequente(n) Einführung qualitätssichernder Maßnahmen und des Mutes, für eine Vision mentale Blockaden zu überwinden. Und es bedeutet auch, gesicherte Daten wieder auf dem Boden wissenschaftlicher Studien zu gewinnen. Nicht zuletzt hierfür mögen die präsentierten Paradigmenwechsel eine Motivation darstellen. Themen für eine solche wissenschaftliche Evaluation gibt es (siehe oben) offensichtlich genug.

Kernaussagen

Die aktuellen Leitlinien der Mammadiagnostik beruhen auf 50 Jahren Erfahrung mit der Mammografie und der Sonografie. Die Magnetresonanztomografie der Mamma wird dagegen nur selten erwähnt – trotz der Tatsache, dass sie allen anderen bildgebenden Verfahren überlegen ist. Daher ist in diesem Artikel ein möglicher Paradigmenwechsel in der Mammadiagnostik beschrieben, der sich auf Daten der letzten Jahre und auf persönliche Erfahrung stützt.

Interessenkonflikte: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- 1 Kuhl CK, Weigel S, Schrading S et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1450–1457
- 2 American College of Radiology (ACR). Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI) Accreditation Program Requirements; 2012. <http://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/Accreditation/BreastMRI/Requirements.pdf> (letzter Zugriff 18.08.2015)
- 3 Arbeitsgemeinschaft für individuelle Mammadiagnostik (AIM). <http://www.aim-mamma.de> (letzter Zugriff 18.08.2015)
- 4 Stat Bite Age-Adjusted SEER. Breast cancer incidence rates all ages, all races, female (2000–2009). *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 512
- 5 Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: W. Zuckschwerdt Verlag; 2012
- 6 Sardanelli F, Podo F, Santoro F et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study. Invest Radiol* 2011; 46: 94–105
- 7 Kolb T, Lichy J, Newhouse J. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US, and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27, 825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225: 165–175
- 8 Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, Version 1.00. Band 31. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2007, <http://www.awmf-leitlinien.de> (letzter Zugriff 18.08.2015)
- 9 Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227–236
- 10 Wei J, Chan HP, Wu T et al. Association of computerized mammographic parenchymal pattern measure with breast cancer risk: a pilot case-control study. *Radiology* 2011; 260: 42–49
- 11 Martin LJ, Melnichouk O, Guo H et al. Family history, mammographic density, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 456–463
- 12 Varghese JS, Thompson DJ, Michailidou K et al. Mammographic breast density and breast cancer: evidence of a share. *Cancer Res* 2012; 72: 1478–1484
- 13 Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830–849
- 14 Berg WA, Zhang Z, Lehrer D et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 2012; 307: 1394–1404
- 15 Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008; 246: 376–383
- 16 Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007; 370: 485–492
- 17 Lorenzo M, Zuiani C, Linda A et al. Magnetic resonance imaging in patients with nipple discharge: should we recommend it? *Eur Radiol* 2011; 21: 899–907
- 18 Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Invasive mucinous carcinoma of the breast missed by contrast-enhancing MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 1996; 6: 929–931
- 19 Kettritz U, Rotter K, Schreier I et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. A multicenter study. *Cancer* 2004; 2: 245–251
- 20 Fischer U, Zachariae O, Baum F et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14: 1725–1731
- 21 Fischer U, Korthauer A, Baum F et al. Short first-pass MRI of the breast. *Acta Radiol* 2012; 53: 267–269