

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Radiologische Diagnostik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C.D. Claussen

**Die diagnostische Aussagekraft  
bildgebender Verfahren  
in den ersten zwölf Monaten  
nach brusterhaltender Therapie  
des Mammakarzinoms**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
**SIGRID BIRRENBACH**  
aus Friedrichshafen

2003

Dekan: Professor Dr. C.D. Claussen

1.Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Müller-Schimpfle

2.Berichterstatter: Professor Dr. M. Lenz

## Abkürzungsverzeichnis

|         |  |
|---------|--|
| BET     | brusterhaltende Therapie   |
| BI-RADS | American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System |
| DCIS    | duktales Carcinoma in situ   |
| 3D      | dreidimensional  |
| FFA     | Fokus/Film-Abstand   |
| FLASH   | fast low angle shot  |
| Gd-DPTA | Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure                             |
| Gy      | Gray   |
| KM      | Kontrastmittel   |
| KI      | Konfidenzintervall   |
| MR      | Magnet-Resonanz  |
| MRM     | Magnet-Resonanz-Mammographie   |
| MRT     | Magnet-Resonanz-Tomographie  |
| MX      | Mammographie   |
| RT      | Radiotherapie  |
| US      | Ultraschall  |

## Inhaltsverzeichnis

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Einleitung .....  | 3  |
| 1.1   | Epidemiologie des Mammakarzinoms .....                        | 3  |
| 1.2   | Brusterhaltende Primärbehandlung des Mammakarzinoms .....     | 3  |
| 1.2.1 | Entwicklung .....   | 3  |
| 1.2.2 | Vorgehen .....  | 4  |
| 1.2.3 | Voraussetzungen .....   | 7  |
| 1.3   | Nachsorge nach brusterhaltender Therapie .....                | 7  |
| 1.4   | Probleme bildgebender diagnostischer Verfahren nach BET ..... | 10 |
| 1.4.1 | Mammographie .....  | 10 |
| 1.4.2 | Sonographie .....   | 11 |
| 1.4.3 | MR-Mammographie .....   | 11 |
| 1.5   | Ziel der Arbeit .....   | 12 |
| 2     | Material und Methodik .....                                   | 13 |
| 2.1   | Patientenauswahl .....  | 13 |
| 2.2   | Verfahren und Geräte .....                                    | 13 |
| 2.3   | Befunderhebung .....  | 15 |
| 2.4   | Goldstandard .....  | 15 |
| 2.5   | Statistische Analyse .....                                    | 15 |
| 2.5.1 | Läsionsdetektion .....  | 16 |
| 2.5.2 | Läsionscharakterisierung .....                                | 17 |
| 3     | Ergebnisse .....  | 19 |
| 3.1   | Goldstandard .....  | 19 |
| 3.2   | Beurteilung der Abbildungsqualität .....                      | 19 |
| 3.3   | Parenchymdichte .....   | 20 |
| 3.4   | Parenchymvergleich .....                                      | 21 |
| 3.5   | Läsionsdetektion .....  | 23 |
| 3.5.1 | Ausschluss von Läsionen .....                                 | 23 |
| 3.5.2 | Interobserverreliabilität .....                               | 24 |
| 3.5.3 | Intraobserverreliabilität .....                               | 25 |
| 3.5.4 | Interzeitpunktrelabilität .....                               | 25 |
| 3.5.5 | Intermethodenreliabilität .....                               | 26 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3.6   | Läsionscharakterisierung .....   | 27 |
| 3.6.1 | Spezifität.....  | 27 |
| 3.6.2 | Interobserverreliabilität .....  | 28 |
| 3.6.3 | Intraobserverreliabilität .....  | 29 |
| 3.6.4 | Interzeitpunktreliabilität .....   | 29 |
| 3.6.5 | Intermethodenreliabilität .....  | 30 |
| 3.7   | Reliabilitätsvergleich .....   | 31 |
| 4     | Diskussion.....  | 32 |
| 4.1   | Sensitivität und Spezifität .....  | 32 |
| 4.2   | Bedeutung des Zeitpunktes für die diagnostische Sicherheit.....                            | 35 |
| 4.3   | Qualität der MR-Mammographie .....   | 37 |
| 4.4   | Posttherapeutische Parenchymveränderungen .....  | 39 |
| 4.5   | Abhängigkeit der diagnostischen Sicherheit von Methode, Zeitpunkt und<br>Untersucher ..... | 40 |
| 4.6   | Schlussfolgerungen.....  | 42 |
| 5     | Zusammenfassung .....  | 43 |
| 6     | Literaturverzeichnis .....   | 45 |
| 7     | Anhang.....  | 55 |

# 1 Einleitung

## 1.1 *Epidemiologie des Mammakarzinoms*

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern der häufigste Krebs der Frau. In der Bundesrepublik erkranken jährlich mehr als 45 000 Frauen an diesem Tumor. Das Lebenszeitrisiko liegt bei ungefähr 10% mit weltweit steigender Tendenz (Caygill et al 1991, Feuer et al 1993). Die höchsten Inzidenzraten werden in Europa und Nordamerika beobachtet (Coleman et al 1993). Im Jahr 1998 sind 17.692 Frauen in Deutschland am Mammakarzinom gestorben, das sind 42,1 pro 100.000 Einwohnerinnen. Dabei waren zwei Häufigkeitsgipfel festzustellen, einmal in der Gruppe der 45 bis 65jährigen, und ein zweiter in der Gruppe der über 75jährigen. Damit steht das Mammakarzinom an dritter Stelle aller Todesursachen, die durch Malignome bedingt sind, hinter den bösartigen Neubildungen der Verdauungs- und Atmungsorgane (Statistisches Bundesamt 2000). Die Prognose hat sich in den letzten drei Jahrzehnten deutlich verbessert (Edwards et al 1998).

## 1.2 *Brusterhaltende Primärbehandlung des Mammakarzinoms*

### 1.2.1 *Entwicklung*

Entscheidend für die grundlegende Änderung der operativen Primärtherapie war die Erkenntnis, dass die Mammakarzinomerkrankung in ihrer Prognose nicht durch die lokoregionäre Tumorkontrolle, sondern vor allem durch die frühzeitige systemische Ausbreitung bestimmt wird. Die von Rotter und Halsted Ende des 19.Jahrhunderts empfohlene radikale Mastektomie mit Entfernung der Mamma, des Musculus pectoralis major et minor, der axillären Lymphknoten und der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna ging noch von der Vorstellung aus, dass es sich bei der Mammakarzinomerkrankung um einen lokal fortschreitenden Tumor handelt, der möglichst radikal im Gesunden exstirpiert werden müsse (Halsted 1894).

Aus der Erkenntnis, dass ultraradikale Operationsformen keinen Überlebensvorteil für die Patientinnen erbringen, wurde von Patey die modifiziert radikale Mastektomie eingeführt (Patey 1967). Dabei erfolgt die Entfernung des Brustdrüsenkörpers unter Einschluss des Mamillen-Areola-Komplexes und der Pektoralisfaszie unter Mitnahme

der regionären und axillären Lymphknoten. Sie wurde in den 80iger Jahren zur Standardoperation für die Behandlung des Mammakarzinoms. Mit dieser Operation wurde erstmals ein einigermaßen akzeptables kosmetisches und funktionelles Resultat mit Erhaltung der Thoraxwandanatomie bei gleicher Therapiesicherheit gewährleistet (Kreienberg, Runnebaum et al 1998).

Inzwischen haben sich die brusterhaltenden Therapieverfahren weitgehend durchgesetzt. Sie werden heute bei 60-80% der Patientinnen angewandt. Es wird versucht, die Operation auf die reine Tumorentfernung zu beschränken und sie durch additive lokale Therapiekonzepte wie eine suffiziente Strahlentherapie zu ergänzen. Zudem werden aufgrund des mehr systemischen Verständnis der Erkrankung frühzeitig postoperativ adjuvante systemische Therapiemaßnahmen integriert. Die Einführung der brusterhaltenden Therapie basiert im Wesentlichen auf drei prospektiven randomisierten Therapiestudien, die zeigen, dass in den klinischen Stadien I und II der Mammakarzinomkrankung die gleichen Überlebens- und Rezidivraten mit einem besseren kosmetischen Ergebnis erzielt werden wie mit der modifiziert radikalen Mastektomie (Fisher et al 1989, Veronesi et al 1986 und 1990). Inzwischen wurden diese positiven Ergebnisse durch mehrere Studien bestätigt (Blichert-Toft et al 1992, Fisher et al 1995, Neff et al 1996, van Dongen et al 1992). Auch beim Mammakarzinom im Stadium T2, das heißt bei Tumoren mit einer Größe zwischen zwei und fünf Zentimetern, wurden die gleichen Zahlen für Gesamtüberlebenszeit und Metastasenfreiheit beobachtet, es trat jedoch eine signifikante Erhöhung des Lokalrezidivrisikos von 12 % bei der Mastektomie gegenüber 20% bei der brusterhaltenden Therapie auf. Die mittlere Beobachtungszeit betrug bei dieser Studie an 868 Patientinnen 13,5 Jahre (van Dongen et al 2000).

## **1.2.2 Vorgehen**

### **1.2.2.1 Operation**

Als operative Techniken werden die Tumorektomie oder Segmentektomie unter Organerhalt angewandt. Die Tumorektomie (auch Lumpektomie genannt) wird heute allermeist als „wide excision“ durchgeführt, d.h. der Tumor wird mit einer Gewebsmanschette von mindestens einem Zentimeter entfernt. Bei der Segmentektomie (auch Quadrantektomie genannt) wird der Tumor en bloc mit umgebendem

Mammagewebe einschließlich des darüberliegenden Hautanteils sowie der in der Tiefe liegenden Faszienanteile des Musculus pectoralis major entfernt. Zusätzlich erfolgt bei allen invasiven Karzinomen immer die operative Ausräumung der Axilla, wobei mindestens 10 Lymphknoten des Level I und II entfernt werden.

### **1.2.2.2 Strahlentherapie**

Nachfolgend wird vier bis sechs Wochen nach der Operation die gesamte Brust mit 45-55 Gy möglichst homogen mit Hochvoltgeräten bestrahlt, wobei werktägliche Einzelfractionen von 1,8-2 Gy empfohlen werden. In einer Anzahl von Studien wurde der Frage nachgegangen, ob die alleinige komplette Exzision des invasiven Karzinoms aus der Brust ohne nachfolgende Strahlenbehandlung prognostische Bedeutung hat. Dabei stellte sich heraus, dass ohne Strahlenbehandlung die Lokalrezidivraten in Langzeitstudien über mindestens acht Jahre bis zu 39% betragen, aber mittels Strahlentherapie auf 10-14 % gesenkt werden konnten (Clark et al 1987, Fisher et al 1989, Kantorowitz et al 1989). Nach fünf Jahren wurden ohne Strahlentherapie Lokalrezidivraten von 18-30% beobachtet, versus 2,3-8% mit Strahlentherapie (Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group 1990 und 1994, Whelan et al 1994). In einer anderen Studie wurde sogar eine Senkung des Risikos für ein Lokalrezidiv durch Strahlentherapie um 84% gefunden (Morrow et al 1995). In einer Metaanalyse konnte eine statistische Signifikanz für die Strahlentherapie auch im Gesamtüberleben bei zehn Jahren Nachbeobachtungszeit festgestellt werden (Sauer 1996). Das relative Risiko für Patientinnen mit Lokalrezidiv, an der Erkrankung zu sterben wächst um den Faktor 8.8 gegenüber Patientinnen ohne Lokalrezidiv (Kemperman et al 1995, Whelan et al 1994). Derzeit wird untersucht, ob die Bestrahlung des Tumorbettes als Brachytherapie über Plastikkatheter mit einer geringeren Dosis und damit weniger strahlenbedingten Veränderungen der Brust vergleichbare Ergebnisse aufweisen kann (Polgar, Major et al 1999, Polgar, Forrai et al 1999).

Eine zusätzliche Boostbestrahlung im ehemaligen Tumorbett mit 10-15 Gy sollte je nach Status der Resektionränder durchgeführt werden (Romestaing 1997). Die Frage, ob bei sicher tumorfreien Resektionsrändern die Patientinnen von einer Boostbestrahlung profitieren, wird derzeit im Rahmen einer Studie der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -therapie untersucht (EORTC trial 22881/10882,

vanTienhoven 1997). Kurtz analysierte alle veröffentlichten prospektiven Studien, bei denen Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom eine Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy ohne Boost erhielten, mit dem Ziel, Untergruppen zu identifizieren, welche eine Lokalrezidivwahrscheinlichkeit kleiner als 1% pro Jahr aufweisen; in diesem Fall könnte eine Boostbestrahlung eventuell nicht als kosteneffektiv betrachtet werden. Als einzige Untergruppe, die von einer Boostbestrahlung keinen eindeutigen Nutzen hätte, wurden Patientinnen mit Systembehandlung bei nodal negativen, rezeptorpositiven Tumoren identifiziert. Kurtz empfiehlt folglich eine Boostbestrahlung für fast alle Patientinnen ohne und mit Systembehandlung, von oben genannter Ausnahme abgesehen (Kurtz 2001).

Indikationen zur zusätzlichen postoperativen Axillabestrahlung sind vier oder mehr Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch, eine tumoröse Infiltration des axillären Fettgewebes oder eine R2-Situation nach axillärer Dissektion (Solin 1993).

### **1.2.2.3 Adjuvante systemische Therapie**

Der Lymphknotenstatus in der Axilla ist derzeit der wichtigste prognostische Einzelparameter beim Mammakarzinom und ist somit für die Auswahl der Nachbehandlung nach operativer Primärtherapie entscheidend. Die Indikationsstellung zur adjuvanten Systemtherapie wurde 1998 bei der 6. Internationalen Konferenz zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms in St.Gallen als Konsensusempfehlungen erarbeitet und in einer Nachfolgekonzferenz im Februar 2001 weiter aktualisiert (Gaisser, Lindner 1998, Kaufmann et al 2001); zusätzlich zum Kriterium des Lymphknotenbefalles finden Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus und Alter der Patientin Berücksichtigung und es wird dementsprechend differenziert mit Hormon- und Chemotherapie behandelt. Ferner sollte bei prämenopausalen Patientinnen mit hormonempfindlichen Tumoren die chirurgische Ovarablation in Erwägung gezogen werden.

Über den optimalen Zeitpunkt der adjuvanten zytostatischen Therapie in Abhängigkeit von der Strahlentherapie liegen widersprüchliche Untersuchungen vor (Dubey et al 1999, Markiewicz et al 1996, Recht et al 1991 und 1996). Kurtz fand jedoch eine deutlich verminderte Rate von Lokalrezidiven, wenn die Chemotherapie zeitgleich zur Strahlentherapie durchgeführt wird (Kurtz 1999).

### 1.2.3 Voraussetzungen

Voraussetzungen für die Durchführung einer brusterhaltenden Therapie sind der Wunsch der Patientin und die Tumorgöße, insbesondere das Verhältnis von Tumorausdehnung zu Brustgröße. Ferner sollte der Tumor weder Haut noch Muskulatur infiltrieren und die axillären Lymphknoten sollten frei beweglich sein. Als Ausschlusskriterien gelten bisher (Kaufmann et al 1990):

- a) morphologische Kriterien: Exzision nicht im Gesunden möglich, lymphangische Karzinose intramammär oder intrakutan, Multizentrität, Tumoren mit extensiver intraduktaler Komponente
- b) Kontrollierbarkeit: schlechte mammographische Beurteilbarkeit der Brust, z.B. diffuser Mikrokalk
- c) Ablehnung der Patientin gegenüber der postoperativen Strahlentherapie.

### 1.3 Nachsorge nach brusterhaltender Therapie

Etwa 95% aller Patientinnen im Stadium T1 N0 M0 sind bereits durch die Primärtherapie geheilt. Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate nach brusterhaltender Therapie lag in den verschiedenen Studien bei 79 bis 92% (Fisher et al 1995, Neff et al 1996, Van Dongen et al 1992, Veronesi et al 1993). Die jährliche Lokalrezidivrate beträgt in den ersten fünf Jahren nach brusterhaltender Therapie ein bis zwei Prozent, nach zwölfjähriger Beobachtungszeit beträgt die Rate als kumulative Inzidenz 10% (Fisher et al 1995, Fowble et al 1992, Grosse et al 1997, Touboul et al 1999, Veronesi et al 1993). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen beträgt im zweiten Jahr nach brusterhaltender Therapie 5% und nimmt bis zum achten Jahr kontinuierlich ab (Veronesi et al 1995).

Durch eine sorgfältige und ausführliche Anamnese sowie durch gründliche körperliche Untersuchung werden im Allgemeinen bei dem Großteil aller Frauen Rezidiv und Fernmetastasierung erkannt. Bei der Zielstellung für die Nachsorge muss berücksichtigt werden, dass es bisher nicht gelungen ist, durch Früherkennung von Metastasen und deren frühzeitige Behandlung einen Überlebensvorteil für die Patientin zu erreichen. Dagegen haben Frauen mit einem intramammären oder einem lokoregionären Rezidiv eine kurative Therapiechance, das heißt sie können durch erneute operative und/oder Strahlentherapie definitiv geheilt werden. Die frühe Entdeckung verbessert die Prognose

(Kreienberg 1998, Voogd, van Tienhoven et al 1999). Bei etwa 10% der Patientinnen bestehen zum Zeitpunkt der Diagnose des Lokalrezidivs auch Fernmetastasen, bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen sind ca. 85-90% der Lokalrezidive operabel (Fowble et al 1992, Kurtz et al 1989).

Obwohl ein Tumorrezidiv in der behandelten Brust bei jeder Patientin auftreten kann, haben bestimmte Frauen ein erhöhtes Risiko für das Entstehen eines Lokalrezidivs. Ein erhöhtes Risiko bringen mit sich: invasive Karzinome mit ausgedehnter intraduktaler Komponente, Tumoren mit geringer histologischer Differenzierung, mammographisch nicht sichtbare oder nicht umschriebene Tumoren, die Expression des Proliferationsmarkers Ki-67, Tumoren ohne Progesteronrezeptor, die Expression des HER-2 neu Oncoproteins, positive Schnittränder des Tumorexzidates und junges Alter der Patientin (Elkhuizen et al 1999, Haffty, Brown et al 1996, Schnitt et al 1994, Touboul et al 1999, Veronesi et al 1993, Voogd, van der Horst et al 1999). Eine positive Familienanamnese scheint kein Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs zu sein (Brekelmans et al 1999).

Die Behandlung von Lokalrezidiven mittels Exzision mit anschließender kleinvolumiger Bestrahlung des Tumorbettes bringt dieselben Ergebnisse in Bezug auf Überlebensrate und erneute Lokalrezidive wie die Mastektomie (Kurtz et al 1991, Mullen et al 1997). Die Überlebensrate beträgt 60 bis 70% nach fünf Jahren, wobei Patientinnen mit Spätrezidiven (> 5 Jahre) die bessere Prognose aufweisen (Kurtz et al 1989, Voogd, van Tienhoven et al 1999). Eine schlechtere Prognose wurde – unabhängig von der Behandlungsart- festgestellt, wenn das erste Lokalrezidiv bereits in den ersten zwei Jahren auftrat und schon zum Zeitpunkt der Primärbehandlung positive Lymphknoten vorhanden waren (Macmillan et al 1995, van Tienhoven et al 1999). Patientinnen mit Lokalrezidiven größer als ein Zentimeter haben eine schlechtere Prognose in Bezug auf krankheitsfreies Überleben als Patientinnen mit kleineren Lokalrezidiven (Haffty, Reiss et al 1996, Voogd, van Tienhoven et al 1999). Frauen mit Lokalrezidiven haben allgemein ein erhöhtes Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln; insbesondere aber Frauen, die jünger sind als 35 Jahre, bei Auftreten des Lokalrezidives innerhalb der ersten zwei Jahre und bei zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegender peritumoraler lymphatischer Invasion (Veronesi et al 1995).

Die Nachsorge sollte alle drei Monate, nach dreijähriger Rezidivfreiheit alle sechs Monate erfolgen; die gründliche Anamnese und sorgfältige körperliche Untersuchung bilden den Schwerpunkt (American Society for Clinical Oncology 1997, Hellriegel et al 1996, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen 1998, Tumorzentrum München 1997). Daneben sollte auch eine umfassende psychosoziale Beratung mit Angeboten zu Rehabilitation, die Berücksichtigung hormoneller Probleme und eine Beratung über rekonstruktive Möglichkeiten im Rahmen der plastischen Chirurgie erfolgen.

Unter den bildgebenden Verfahren gilt nur die apparative Mammadiagnostik als unverzichtbar; bisher ist dabei die Mammographie die wichtigste und primäre diagnostische Methode. Auf Thoraxröntgenaufnahmen, Skelettszintigraphie und Sonographie der Oberbauchorgane kann bei beschwerdefreien Patientinnen verzichtet werden.

Es werden mammographische Kontrollen der behandelten und kontralateralen Brust im Abstand von sechs b.z.w. zwölf Monaten empfohlen. Vor der Strahlentherapie sollte eine Mammographie als Basis für die weiteren Kontrollen erstellt werden. Philpotts et al empfehlen zusätzlich einen Vergleich mit der präoperativen Mammographie, da Lokalrezidive sich in Dreiviertel der Fälle gleich darstellen wie der Primärtumor (Philpotts et al 1996). Die Sonographie der Brust wird zur Abklärung liquider Veränderungen, wie sie postoperativ häufig auftreten können, eingesetzt, ferner, wenn der Primärtumor mammographisch nicht sichtbar war oder bei mammographisch dichtem Drüsenkörper (Balu-Maestro et al 1991, Heywang-Köbrunner, Schreer 1996, Krämer et al 1998, Mundinger et al 1996). Bei besonderen Fragestellungen wie zum Beispiel bei der Beurteilung der Narbenregion und unklaren Befunden kommt zunehmend die MR-Mammographie zum Einsatz. Es zeigt sich, dass später als zwölf Monate nach BET der zusätzliche Einsatz der MRM die Spezifität und Sensitivität der bildgebenden Verfahren bei der Detektion von Lokalrezidiven erhöht. Der Wert der MRM im ersten Jahr wird immer noch sehr kontrovers beurteilt (Buchberger et al 1997, Cohen et al 1996, Drew et al 1998, Fischer et al 1996, Friedrich 1998, Funke et al 1996, Heywang-Köbrunner et al 1993, Kerslake et al 1994, Krämer et al 1998, Mumtaz et al 1997, Murray et al 1996, Rieber et al 1997, Viehweg, Heinig et al 1998). Die Anwendung anderer bildgebender Verfahren wie zum Beispiel der kontrastverstärkten Computertomographie ist eher experimentell (Hagay et al 1996).

## **1.4 Probleme bildgebender diagnostischer Verfahren nach BET**

Operation und Strahlentherapie verändern die Brust, so dass die Beurteilung aller Untersuchungsbefunde sehr erschwert ist. Die Strahlentherapie führt zu verstärkter Durchblutung, bedingt durch Gefäßerweiterung und Kapillarschäden sowie Mikrozirkulationsstörungen, vermehrter Transsudation, Ödem, Ausbildung mikroskopischer und seltener auch makroskopischer Areale von Fettgewebsnekrosen und von Granulationsgewebe. Es zeigen sich Hautrötung, Hautverdickung und Schwellung der ganzen Brust. Durch die Operation kommt es zu Sekretbildung und Entzündungsreaktion, später dann zu Granulations- und Narbengewebe. Diese Gewebsveränderungen entwickeln sich individuell sehr unterschiedlich. In den ersten beiden Jahren nach der Therapie bilden sich die akuten Behandlungsfolgen zurück und es kommt zu zunehmender Narbenbildung, zur Ausbildung dystropher Verkalkungen und in einigen Fällen zu einer Brustfibrose.

### **1.4.1 Mammographie**

Bei der Mammographie stellen sich diese Veränderungen folgendermaßen dar (Heywang-Köbrunner 1996):

- a) als diffuse Parenchymstrukturveränderungen wie zunehmende Parenchymdichte, diffus vermehrte trabekuläre Zeichnung, Architekturstörung und Hautverdickung;
- b) als umschriebene Parenchymstrukturveränderung (Narbe) als Folge des operativen Eingriffs, die sich als Parenchymasymmetrie, streifig-radiärer Strukturumbau und als Verschattung und Verdichtung zeigen kann;
- c) als umschriebene und diffuse Veränderungen als Folge von Fettgewebsnekrosen: Ölzysten, lipophage Granulome und dystrophe Verkalkungen.

Die umschriebenen Veränderungen, aber auch die Verkalkungen, können einerseits ein Rezidiv vortäuschen, aber andererseits, noch zusätzlich durch die diffuse Parenchymveränderung erschwert, seine Erkennung und Beurteilung unmöglich machen. Der Höhepunkt bei der Zunahme der Parenchymdichte liegt bei ungefähr neun Monaten nach der Strahlentherapie; im Allgemeinen bilden sich die Veränderungen

innerhalb der ersten zwei Jahre zurück (Braw et al 1991, Dershaw 1995, Hassell et al 1990, Mendelson 1992, Mundinger et al 1996, Orel et al 1992). Lokalrezidive, die sich durch Mikrokalk zeigen, weisen in ihrem Muster dieselben Malignitätskriterien der BI-RADS-Klassifikation auf, wie sie auch in der nicht vorbehandelten Brust auftreten (Dershaw et al 1997). Die Bildqualität der Mammographie wird durch die posttherapeutisch schmerzhaft und deswegen häufig suboptimale Kompression der Brust bei der Aufnahme gemindert, was die Beurteilung zusätzlich erschwert.

### **1.4.2 Sonographie**

Bei der Sonographie zeigen sich diffuse Strukturveränderungen: individuell kommen sehr unterschiedliche Hautverdickungen vor, ödembedingt kommt es zum Verlust der normalen Echostruktur mit heterogener Echogenität und Verbreiterung des subkutanen Raumes. Umschriebene Strukturveränderungen sind Narbenbildung und Fettnekrosen in Form von Ölzysten oder lipophagen Granulomen. Im Narbenbereich entstehen, abgesehen von liquiden Veränderungen, die sehr gut zu beurteilen sind, verschieden große echoarme Areale und Schallschatten, die keine Unterscheidung zu einem malignen Prozess erlauben. Ölzysten sind nur in Zusammenschau mit der Mammographie zu diagnostizieren. Lipophagen Granulome stellen sich als echoarme Raumforderung mit oder ohne Schallschatten dar, die so ebenfalls nicht von einem Rezidiv zu unterscheiden sind. Die Sensitivität der Sonographie bei der Rezidivdiagnostik wird meist schlechter eingeschätzt als die der Mammographie (Balumastro et al 1991, Heywang-Köbrunner 1996, Mundinger et al 1996, Slobodnikova 1999).

### **1.4.3 MR-Mammographie**

In den ersten zwölf Monaten kann es zu unspezifischen lokalen und diffusen Kontrastmittelanreicherungen kommen, die individuell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sind und sich auch unterschiedlich schnell zurückbilden. Der Wassergehalt ist drei Monate nach Bestrahlung in Parenchym, Haut und Muskulatur gleichermaßen erhöht, nach sechs Monaten nur noch in der Haut. Das initiale Enhancement ist ebenfalls nach drei Monaten in allen Geweben erhöht, nach sechs Monaten findet sich die Erhöhung nur noch in der Haut und im Parenchym. Zu einer Steigerung des postinitialen Enhancements kommt es nur in der Haut und Muskulatur (Wersebe 2000).

Entzündliche Reaktionen und Granulome erschweren die Beurteilung und erniedrigen die Spezifität der MR-Mammographie. R.D. Müller et al fanden drei unterschiedliche Muster der Gewebereaktion im ersten posttherapeutischen Jahr: kein Signalanstieg, weder in der behandelten noch in der kontralateralen Brust, deutlicher Signalanstieg lediglich in der behandelten Brust und schließlich diffuses Enhancement beider Brüste in einem Drittel der Fälle bei Patientinnen mit mastopathischen Veränderungen (Müller et al 1998).

Mit zunehmender Fibrosierung nimmt die Anreicherung deutlich ab, so dass dann bereits kleinste Rezidive in dichtem oder auch unregelmäßig strukturiertem Gewebe, das heißt besonders auch in der Narbenregion, sehr sensitiv nachgewiesen oder ausgeschlossen werden können (Heywang-Köbrunner 1996).

### **1.5 Ziel der Arbeit**

Die vordringlichste diagnostische Aufgabe nach brusterhaltender Therapie ist aufgrund der geringen Rezidivhäufigkeit der Ausschluss von Lokalrezidiven. Ziel dieser Arbeit war es, die bildgebenden Verfahren Mammographie, Ultraschall und MR-Mammographie im ersten Jahr nach brusterhaltender Therapie im Hinblick auf Läsionsdetektion und –charakterisierung zu vergleichen. Um die posttherapeutischen Veränderungen abzuschätzen, wurden ferner die Abbildungsqualität und der zeitliche Verlauf im Vergleich zwischen operierter und nicht operierter Brust bei den drei Modalitäten und die Entwicklung der Parenchymdichte über die Zeit bei der Mammographie untersucht.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patientenauswahl**

Aus dem Patientengut der Abteilung für Strahlentherapie der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Bamberg) wurden im Zeitraum vom Oktober 96 bis Juli 97 zwanzig Patientinnen akquiriert. Die zuständige örtliche Ethik-Kommission hatte der Durchführung der Studie zuvor zugestimmt. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurden die Patientinnen nach ihrem Einverständnis zur Studienteilnahme befragt. Folgende Voraussetzungen für die Studienteilnahme wurden festgelegt: diagnostiziertes Mammakarzinom bis maximal T2, N1bi (weniger als drei befallene axilläre Lymphknoten), das brusterhaltend operiert und anschließend mit Mamma-Tangentialfeld, falls nötig mit Boost, bestrahlt wurde. Ferner durften keine Vorerkrankungen der behandelten oder kontralateralen Brust vorliegen. Weitere Faktoren wie zum Beispiel adjuvante Chemotherapie, Menopausenstatus oder Hormonrezeptoren des Tumors wurden für die Patientenauswahl nicht berücksichtigt, jedoch dokumentiert.

### **2.2 Verfahren und Geräte**

Die Patientinnen wurden prospektiv regelmäßig untersucht: sie erhielten zwischen Operation und Bestrahlung eine Mammographie, Sonographie und MR-Mammographie der Brust, nach drei Monaten Sonographie und MRM (um eine ausschließlich studienbedingte Strahlenexposition zu vermeiden, wurde zu diesem Zeitpunkt keine Mammographie durchgeführt), nach sechs und zwölf Monaten wurden sie mit allen drei diagnostischen Verfahren untersucht.

Die 60 Mammographien wurden bis auf drei Ausnahmen in der Abteilung für Radiologische Diagnostik (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. Claussen) der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Mit einem Mammographiegerät (Mammodiagnost UM, Philips Medizin Systeme GmbH, Göttingen, FFA=60 cm, Brennfleckgröße 0,3) wurden beide Mammae unter Einbeziehung des Musculus pectoralis im kraniokaudalen und im mediolateralen Strahlengang unter Kompression aufgenommen. Es wurden Filmformate von 18x24 cm

pro Aufnahme verwendet, als Film-Folien-Kombination diente Micro-Vision-Detail mit der Empfindlichkeit S 15 nach DIN 6867 (Dupont, Bad Homburg).

Die Ultraschalluntersuchungen wurden in derselben Abteilung an einem hochauflösenden Real-time-Scanner (Sonoline SI 400, Siemens AG, Erlangen) mit einem Linearschallkopf von 7,5 MHz-Frequenz durchgeführt. Von jeder Brust wurde eine Aufnahme der Parenchymstruktur in 12-Uhr-Standardposition, der Narbe und weiterer Läsionen, falls vorhanden, angefertigt und archiviert.

Die MR-Untersuchungen aller Patientinnen erfolgten am 1,0 Tesla-MR-Tomographen (Magnetom Expert, Siemens AG, Erlangen) der Radiologischen Universitätsklinik. Für die MR-Mammographie wurde eine Mammadoppelspule (Helmholtz-Spule) benutzt, mit der beide Brüste gleichzeitig untersucht werden können. Die digitalen Bilddaten wurden auf laseroptischen Platten gespeichert.

Es wurde folgendes Messprotokoll angewandt:

- a) Lokalisationssequenz: Repetitionszeit 150 ms, Echozeit 15 ms, Flipwinkel  $90^\circ$ , Matrixgröße 128 x 256, Aufnahmefeld 400 mm, Messdauer 22 s. Es wurden fünf Übersichtsbilder, zwei sagittale, zwei koronare und ein transversaler Schnitt, zur Positionierung des Messvolumens angefertigt.
- b) Turbo-Inversions-Recovery-T2w-Sequenz in transversaler Orientierung: Repetitionszeit 6200 ms, Echozeit 60 ms, Inversionszeit 150 ms, Flipwinkel  $120^\circ$ . Matrixgröße 176 x 256, Aufnahmefeld 320 mm, 19 Schichten mit einer Schichtdicke von 6 mm, Messdauer 3 min 24 s
- c) Dynamische Flash-3D-Sequenz in koronarer Orientierung: Repetitionszeit 13 ms, Echozeit 6 ms, Flipwinkel  $50^\circ$ , Matrixgröße 100 x 256, Aufnahmefeld 320 mm, 3D-Block 160 mm, 7 Messungen mit 64 Partitionen (eine Messung vor und sechs repetitive Messungen nach Kontrastmittelgabe), effektive Schichtdicke 2,5 mm, Messdauer je Messung 1 min 25 s
- d) Flash-3D-Sequenz in sagittaler Orientierung: Repetitionszeit 26 ms, Echozeit 6 ms, Flipwinkel  $50^\circ$ , Matrixgröße 192 x 256, Aufnahmefeld 200 mm, 3D-Block 100 mm, 1 Messung mit 40 Partitionen, effektive Schichtdicke 2,5 mm, Messdauer 3 min 22 s.

Als Kontrastmittel wurde Gadolinium-DPTA (Magnevist ®, Schering AG, Berlin) in einer Dosierung von 0,16 mmol/kg Körpergewicht verabreicht. Nach Beendigung der

Messungen wurden Subtraktionsbilder berechnet; hierfür wurden die Bilddaten der Nativmessung von der ersten, dritten und fünften Messung nach Kontrastmittelgabe subtrahiert. Die Auswertung erfolgte am PC mithilfe einer speziellen Software zur Analyse von CT- und MR-Sequenzen (MT-DYNA, MeVis Technology, Bremen). Damit wird eine räumliche und zeitliche Navigation im 4D-Datensatz (Beurteilung mehrerer zeitversetzter 3D-Datensätze) möglich. Ferner kann von jeder anreichernden Struktur in abgefragten Bezirken sofort eine Zeit-Intensitäts-Kurve erstellt werden.

### **2.3 Befunderhebung**

Die 220 Untersuchungen (60 MX-, 80 US- und 80 MRT-Untersuchungen) wurden retrospektiv, verblindet und in Bezug auf Zeit, Patientin und Methode randomisiert von zwei unabhängigen Fachärzten für Radiologische Diagnostik aus der Abteilung mithilfe eines Befundbogens beurteilt. Dabei wurden folgende Daten erhoben (vgl. Befundbogen und Anleitung zum Ausfüllen des Befundbogens im Anhang):

- a) Abbildungsqualität
- b) Parenchymdichte nach Wolfe
- c) Parenchymvergleich zwischen therapierter und nicht therapierter Brust
- d) Läsionsdetektion, Lokalisation und Größe
- e) Läsionscharakterisierung (Dignität und Art der Läsion).

Dies erfolgte in jeweils fünf Sitzungen mit 48 Untersuchungen; 36 zufällig ausgewählte Untersuchungen wurde von einem Untersucher ein zweites Mal beurteilt, um die Intraobserverreliabilität zu testen.

### **2.4 Goldstandard**

Die Patientinnen wurden nach achtzehn Monaten erneut mit allen drei diagnostischen Verfahren untersucht. Als Goldstandard wurde die zusammenfassende Beurteilung aller klinischen und bildgebenden Befunde zu diesem Zeitpunkt zugrunde gelegt.

### **2.5 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung (Dr.sc.hum. B. Pietsch-Breitfeld, Direktor: Prof. Dr. H.K. Selbmann).

Es wurden Läsionsdetektion (diagnostische Sicherheit) und Läsionscharakterisierung (Dignität) auf Untersucher-, Methoden- und Zeitabhängigkeit getestet.

Hierfür wurde mit dem sogenannten Kappa-Wert gearbeitet. Dieser beschreibt das Verhältnis der tatsächlichen Übereinstimmung zur maximal möglichen Übereinstimmung, die besser ist als der Zufall. Er wird nach folgender Formel bestimmt:  $k = (p_o - p_e) / (1 - p_e)$ , wobei  $p_o$  die beobachtete Übereinstimmung und  $p_e$  die zufällig erwartete Übereinstimmung ist (Altman 1991).

## **2.5.1 Läsionsdetektion**

### **2.5.1.1 Ausschluss von Läsionen**

Die Anzahl der sicheren, wahrscheinlichen oder unklaren Läsionen wurde in % der untersuchten Mammae mit zusätzlicher Angabe der Konfidenzintervalle ermittelt.

### **2.5.1.2 Interobserverreliabilität**

Für alle folgenden Tests wurde die Werteskala der Läsionsdetektion:

- (1) sicher keine
- (2) wahrscheinlich keine
- (3) unklar
- (4) wahrscheinliche Läsion
- (5) sichere Läsion

vereinfacht, um duale Testung zu ermöglichen. (1) und (2) werden in eine Gruppe zusammengefasst, versus (3), (4) und (5).

Der Kappa-Wert für die Untersucherübereinstimmung wurde für  $n=40$  Mammae getrennt nach Methoden (MX, US, MRT) und Zeitpunkten (0, 3, 6 und 12 Monate nach Radiotherapie) und für alle Modalitäten und Zeitpunkte zusammengefasst bestimmt.

### **2.5.1.3 Intraobserverreliabilität**

Der Kappa-Wert, mit dem hier die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse qualifiziert wird, wurde getrennt nach Methoden und für alle Methoden und Zeitpunkte zusammengefasst bestimmt.

#### **2.5.1.4 Interzeitpunktreliabilität**

Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung der verschiedenen Zeitpunkte wurde, für alle Methoden zusammengefasst, im Vergleich der verschiedenen Zeitpunkte (0 versus 3 Monate, 0 versus 6 Monate, 0 versus 12 Monate, 3 versus 6 Monate, u.s.w.) bestimmt.

#### **2.5.1.5 Intermethodenreliabilität**

Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung der verschiedenen Methoden wurde, für alle Zeitpunkte zusammengefasst und nach Zeitpunkten getrennt, bestimmt.

### **2.5.2 Läsionscharakterisierung**

Hierbei wurde in vergleichbarer Weise vorgegangen wie bei der Läsionsdetektion.

#### **2.5.2.1 Spezifität**

Die Anzahl der richtig negativen Befunde wurde in % der untersuchten Mammae mit zusätzlicher Angabe der Konfidenzintervalle ermittelt.

#### **2.5.2.2 Interobserverreliabilität**

Für alle folgenden Tests wurde die Werteskala der Läsionscharakterisierung:

- (1) sicher benigne
- (2) wahrscheinlich benigne
- (3) unklar
- (4) wahrscheinlich maligne
- (5) sicher maligne

vereinfacht, um duale Testung zu ermöglichen. (1) und (2) werden in eine Gruppe zusammengefasst, versus (3), (4) und (5).

Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung der beiden Untersucher wurde für n=40 Mammae getrennt nach Methoden (MX, US, MRT) und Zeitpunkten (0, 3, 6 und 12 Monate nach Radiotherapie) und für alle Modalitäten und Zeitpunkte zusammengefasst bestimmt.

### **2.5.2.3 Intraobserverreliabilität**

Der Kappa-Wert, mit dem hier die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse qualifiziert wird, wurde getrennt nach Methoden und für alle Methoden und Zeitpunkte zusammengefasst bestimmt.

### **2.5.2.4 Interzeitpunktrelabilität**

Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung der verschiedenen Zeitpunkte wurde, für alle Methoden zusammengefasst, im Vergleich der verschiedenen Zeitpunkte (0 versus 3 Monate, 0 versus 6 Monate, 0 versus 12 Monate, 3 versus 6 Monate, u.s.w.) bestimmt.

### **2.5.2.5 Intermethodenreliabilität**

Der Kappa-Wert wurde für alle Zeitpunkte zusammengefasst bestimmt. Eine getrennte Bestimmung nach Zeitpunkten erwies sich aufgrund der geringen Anzahl der zu einem Zeitpunkt festgestellten malignen Läsionen als nicht sinnvoll.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Goldstandard

Die zusammenfassende Beurteilung aller Befunde (Klinik, MX, US, MRT) 18 Monate nach Radiotherapie ergab bei keiner der 20 Patientinnen ein intramammäres Rezidiv. Deswegen war es nicht möglich, Aussagen über die Sensitivität der verschiedenen Methoden zu treffen.

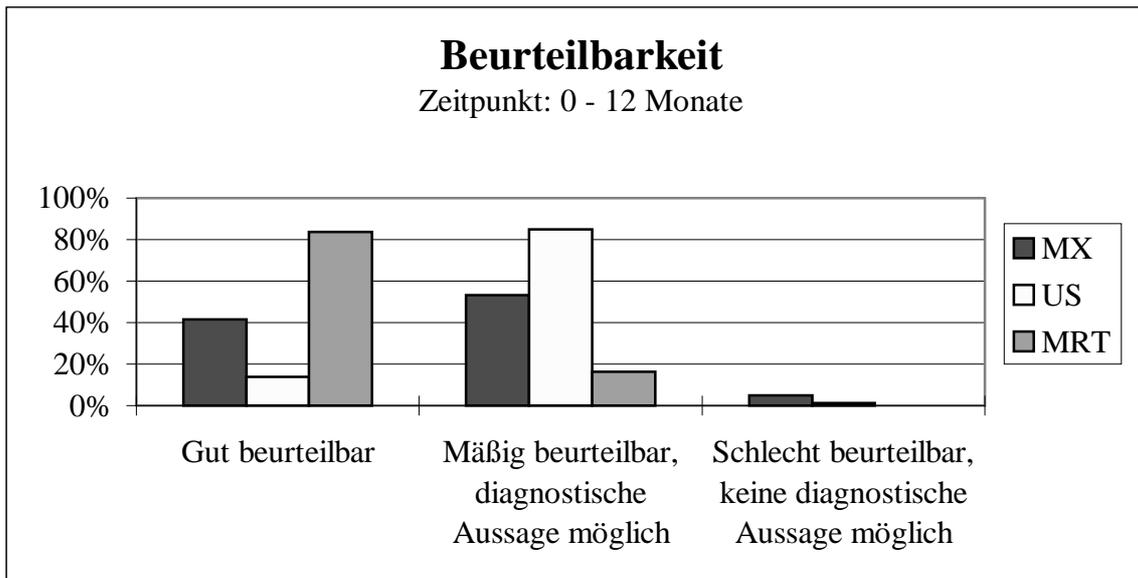
Bei einer Patientin trat nach 18 Monaten ein Rezidiv in der vorderen Axillarlinie im ehemaligen Bestrahlungsfeld auf, das aber aufgrund der extramammären Lage mit der primären Bildgebung nicht erfasst werden konnte. Bei einer weiteren Patientin lagen nach 18 Monaten multiple hepatische, ossäre, mediastinale und cerebrale Metastasen vor, aber kein intramammäres Rezidiv.

### 3.2 Beurteilung der Abbildungsqualität

Die technische Abbildungsqualität der 60 Mammographien, 79 Ultraschalluntersuchungen der Brust (\*eine Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt 0 wurde nicht durchgeführt) und 80 MR-Mammographien wurde von den beiden Untersuchern folgendermaßen beurteilt:

|   | <b>MX</b> | <b>US</b> | <b>MRT</b> |
|---|-----------|-----------|------------|
| Summe der beurteilten Untersuchungen                    | 120       | 158 *     | 160        |
| Gut beurteilbar   | 42%       | 14%       | 84%        |
| Mäßig beurteilbar, diagnostische Aussage möglich        | 53%       | 85%       | 16%        |
| Schlecht beurteilbar, keine diagnostische Aussage mögl. | 5%        | 1%        | 0%         |

**Tab.1** Abbildungsqualität



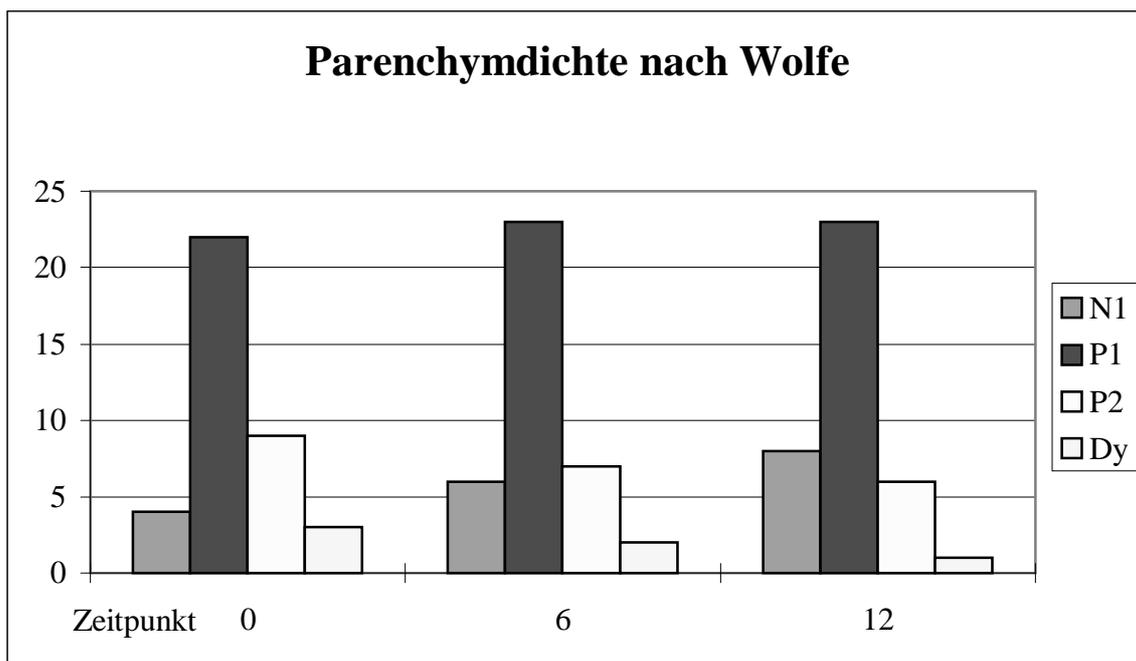
**Abb.1** Abbildungsqualität

### 3.3 Parenchymdichte

Die Parenchymdichte der Brust wurde anhand der 60 Mammographien zu den drei verschiedenen Zeitpunkten nach der Radiotherapie von den beiden Untersuchern folgendermaßen eingeschätzt:

| Zeitpunkte                           | 0  | 6  | 12 |
|--------------------------------------|----|----|----|
| Summe der beurteilten Untersuchungen | 40 | 40 | 40 |
| Keine Angabe                         | 2  | 2  | 2  |
| N1                                   | 4  | 6  | 8  |
| P1                                   | 22 | 23 | 23 |
| P2                                   | 9  | 7  | 6  |
| Dy                                   | 3  | 2  | 1  |

**Tab.2** Parenchymdichte nach Wolfe



**Abb.2 Parenchymdichte nach Wolfe**

Dabei fällt auf, dass die Anzahl des als transparent und fettreich eingeschätzten Brustparenchyms (N1 nach Wolfe) im Verlauf der Zeit nach der Bestrahlung zunimmt, wohingegen die Anzahl des als dicht oder extrem dicht eingeschätzten Brustparenchyms (P2 oder Dy) mit der Zeit kontinuierlich abnimmt.

### **3.4 Parenchymvergleich**

Im Vergleich zwischen operierter und nicht operierter Brust fanden sich bei den verschiedenen Modalitäten folgende Veränderungen im zeitlichen Verlauf. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der zu einem Zeitpunkt und mit einer Modalität untersuchten Mammae (n=40).

|   | Zeitpunkt 0 | Zeitpunkt 3           | Zeitpunkt 6 | Zeitpunkt 12 |
|---|-------------|-----------------------|-------------|--------------|
| <b>MX: Parenchymdichte</b><br>der operierten Brust größer<br>als bei der nicht operierten                       | 63%         | nicht<br>durchgeführt | 78%         | 80%          |
| <b>US: Echoinhomogenität</b><br>der operierten Brust größer<br>als bei der nicht operierten                     | 43%         | 50%                   | 58%         | 38%          |
| <b>MRT:</b><br><b>Kontrastmittelanreicherung</b><br>der operierten Brust größer<br>als bei der nicht operierten | 28%         | 65%                   | 60%         | 30%          |

Tab.3 Parenchymvergleich

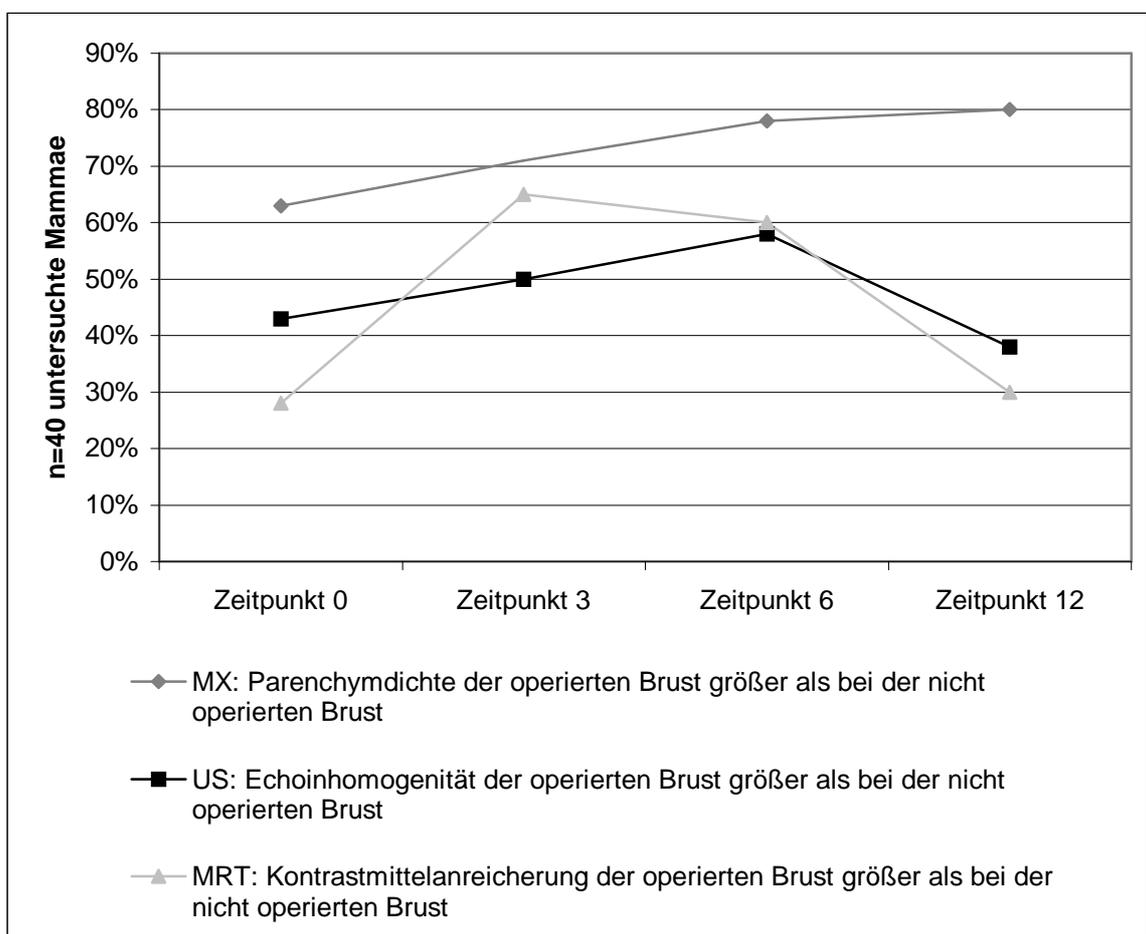


Abb.3 Parenchymvergleich

Bei der Mammographie wird die Dichte der operierten Brust im Vergleich mit der gesunden Seite im zeitlichen Verlauf von beiden Untersuchern als kontinuierlich

steigend eingeschätzt. Beim Ultraschall steigt die Echoinhomogenität der operierten Brust bis zum Zeitpunkt von 6 Monaten nach Radiotherapie und nimmt dann wieder ab. Bei der MRT erfolgt die stärkste Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zur gesunden Brust 3 Monate nach Radiotherapie und fällt dann wieder kontinuierlich ab.

### **3.5 Läsionsdetektion**

#### **3.5.1 Ausschluss von Läsionen**

Sicher keine Läsion wurde bei der MRT in 43%, bei der MX in 30 % und beim US in 5% der untersuchten Mammae gefunden, wobei sich die Konfidenzintervalle bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht überlappen. (\*Bei der Mammographie fehlen n=2 aufgrund nicht archivierter Aufnahme und n=12, die aufgrund schlechter technischer Abbildungsqualität von den Untersuchern nicht ausgewertet wurden. \*\*Bei der Sonographie fehlen n=4 aufgrund nicht durchgeführter Untersuchung und n=2 aufgrund nicht archivierter Untersuchung der nicht operierten Brust.)

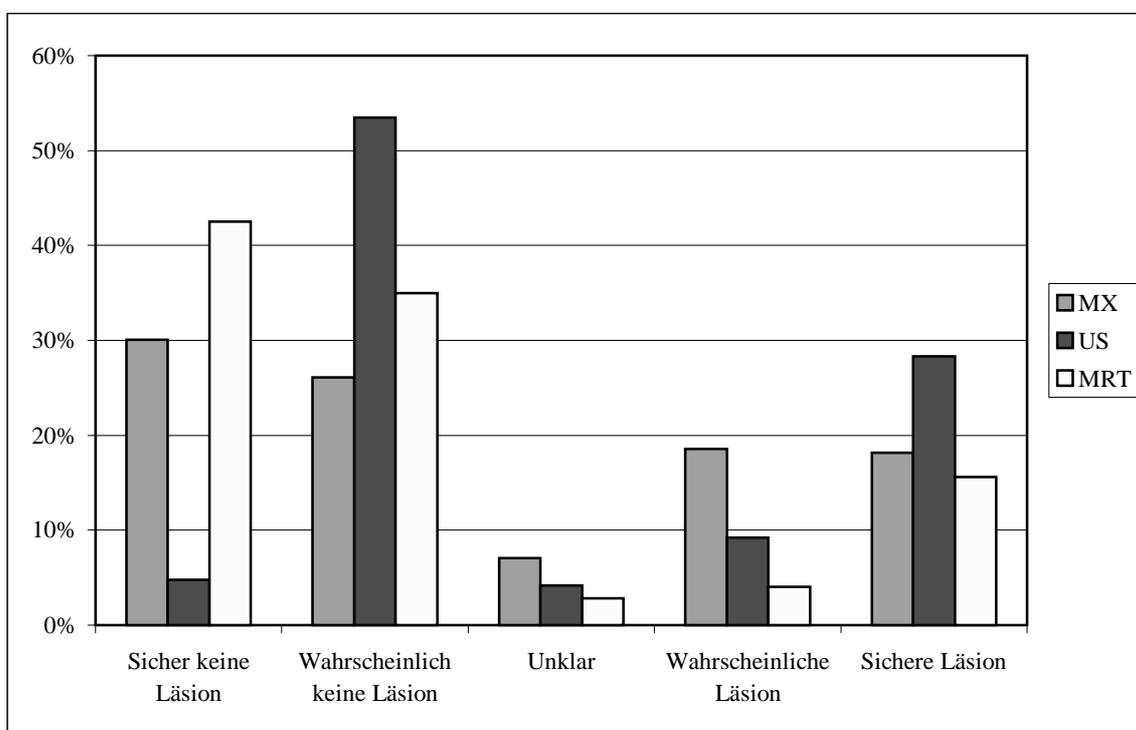
|                               | <b>MX</b>   | <b>US</b>    | <b>MRT</b> |
|-------------------------------|-------------|--------------|------------|
| Summe der untersuchten Mammae | <b>226*</b> | <b>314**</b> | <b>320</b> |
| Sicher keine Läsion           | 30%         | 5%           | 43%        |
| Wahrscheinlich keine Läsion   | 26%         | 54%          | 35%        |
| Unklar                        | 7%          | 4%           | 3%         |
| Wahrscheinliche Läsion        | 19%         | 9%           | 4%         |
| Sichere Läsion                | 18%         | 28%          | 16%        |

**Tab.4 Läsionsdetektion**

## Konfidenzintervalle

|                               | <b>MX</b>  | <b>US</b>  | <b>MRT</b> |
|-------------------------------|------------|------------|------------|
| Summe der untersuchten Mammae | <b>226</b> | <b>314</b> | <b>320</b> |
| Sicher keine Läsion           | 24,2-36,5% | 2,7-7,7%   | 37,0-48,1% |
| Wahrscheinlich keine Läsion   | 20,5-32,3% | 47,8-59,1% | 29,7-40,5% |
| Unklar                        | 4,1-11,2%  | 2,2-6,9%   | 1,5-5,2%   |
| Wahrscheinliche Läsion        | 13,7-24,2% | 6,2-12,9%  | 2,1-6,8%   |
| Sichere Läsion                | 13,3-23,7% | 23,4-33,6% | 11,8-20,1% |

**Tab.5 Läsionsdetektion mit Konfidenzintervallen**



**Abb.4 Läsionsdetektion**

### 3.5.2 Interobserververreliabilität

Der Kappa-Wert betrug für den US 0,731, für MRT 0,430 und für MX 0,219. Die Zeitpunktunterschiede sind dabei gering (0,434 bis 0,550). Für alle Methoden und Zeitpunkte zusammengefasst betrug die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern

0,496 (für n=440, d.h. 40 Mammae\*3 Modalitäten\*4 Zeitpunkte abzüglich n=40 aufgrund der nicht durchgeführten Mammographie zum Zeitpunkt 3).

|                             | Zeitpunkt 0  | Zeitpunkt 3           | Zeitpunkt 6  | Zeitpunkt 12 | alle Zeitpunkte<br>zusammengefasst |
|-----------------------------|--------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------------------------|
| MX                          | 0,247        | nicht<br>durchgeführt | 0,189        | 0,196        | <b>0,219</b>                       |
| US                          | 0,75         | 0,625                 | 0,688        | 0,826        | <b>0,731</b>                       |
| MRT                         | 0,612        | 0,336                 | 0,319        | 0,429        | <b>0,430</b>                       |
| <b>alle<br/>Modalitäten</b> | <b>0,544</b> | <b>0,550</b>          | <b>0,434</b> | <b>0,454</b> | <b>0,496</b>                       |

*Interpretation des k-Wertes (strength of agreement):*

ungenügend *poor* <0,20

ausreichend *fair* 0,21-0,40

befriedigend *moderate* 0,41-0,60

gut *good* 0,61-0,80

sehr gut *very good* 0,81-1,00

(Altman 1991)

### **Tab.6 Interobserverreliabilität**

### **3.5.3 Intraobserverreliabilität**

Der Kappa-Wert betrug für alle 36 zu einem zweiten Zeitpunkt vom selben Untersucher befundeten Untersuchungen 0,745. Beim US war die Übereinstimmung am höchsten mit 0,841, gefolgt von der MX mit 0,723 und schließlich bei der MRT mit 0,591.

### **3.5.4 Interzeitpunktrelabilität**

Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung der verschiedenen Zeitpunkte streute zwischen 0,326 bis 0,460. Der Durchschnitt aus den sechs bestimmten Kappa-Werten betrug 0,411.

|                                    | Kappawert    | Anzahl der untersuchten Mammae |
|------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Zeitpunkt 0/3 Monate im Vergleich  | <b>0,460</b> | 160                            |
| Zeitpunkt 0/6 Monate im Vergleich  | <b>0,417</b> | 240                            |
| Zeitpunkt 0/12 Monate im Vergleich | <b>0,403</b> | 240                            |
| Zeitpunkt 3/6 Monate im Vergleich  | <b>0,454</b> | 160                            |
| Zeitpunkt 3/12 Monate im Vergleich | <b>0,326</b> | 160                            |
| Zeitpunkt 6/12 Monate im Vergleich | <b>0,410</b> | 240                            |

n=160 (40 Mammae\*2 Untersucher \*2 Modalitäten, ohne MX zum Zeitpunkt 3)

n=240 (40 Mammae\*2 Untersucher \*3 Modalitäten)

**Tab.7 Interzeitpunktreliabilität**

### 3.5.5 Intermethodenreliabilität

Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung der verschiedenen Methoden streute von 0,195 bis 0,243. Es wurden zum Teil unterschiedliche Läsionen detektiert.

|                     | Kappawert    | Anzahl der untersuchten Mammae |
|---------------------|--------------|--------------------------------|
| MX/US im Vergleich  | <b>0,207</b> | 240                            |
| MX/MRT im Vergleich | <b>0,195</b> | 240                            |
| US/MRT im Vergleich | <b>0,243</b> | 320                            |

n=240 (40 Mammae \* 3 Zeitpunkte \* 2 Untersucher)

n=320 (40 Mammae \* 4 Zeitpunkte \* 2 Untersucher)

**Tab.8 Intermethodenreliabilität**

|        | Zeitpunkt 0 | Zeitpunkt 3        | Zeitpunkt 6 | Zeitpunkt 12 | alle Zeitpunkte zusammengefasst |
|--------|-------------|--------------------|-------------|--------------|---------------------------------|
| MX/US  | 0,375       | nicht durchgeführt | 0,211       | 0,000        | <b>0,207</b>                    |
| MX/MRT | 0,300       | nicht durchgeführt | 0,144       | 0,101        | <b>0,195</b>                    |
| US/MRT | 0,120       | 0,284              | 0,224       | 0,339        | <b>0,243</b>                    |

**Tab.9 Intermethodenreliabilität zu den verschiedenen Zeitpunkten**

### 3.6 Läsionscharakterisierung

#### 3.6.1 Spezifität

Die Anzahl richtig negativer Befunde bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Mammae betrug bei der MRT 94,4%, bei der MX 90,4% und beim US 82,5 %.

Alle Zeitpunkte zusammengefasst:

|     | richtig negative Befunde | untersuchte Mammae | richtig negative Befunde in % |
|-----|--------------------------|--------------------|-------------------------------|
| MX  | 217                      | 240                | 90,4%                         |
| US  | 264                      | 320                | 82,5%                         |
| MRT | 302                      | 320                | 94,4%                         |

Konfidenzintervalle bei einem Signifikanzniveau von 0,05

MX 85,9%-93,8%

US 77,8%-86,5%

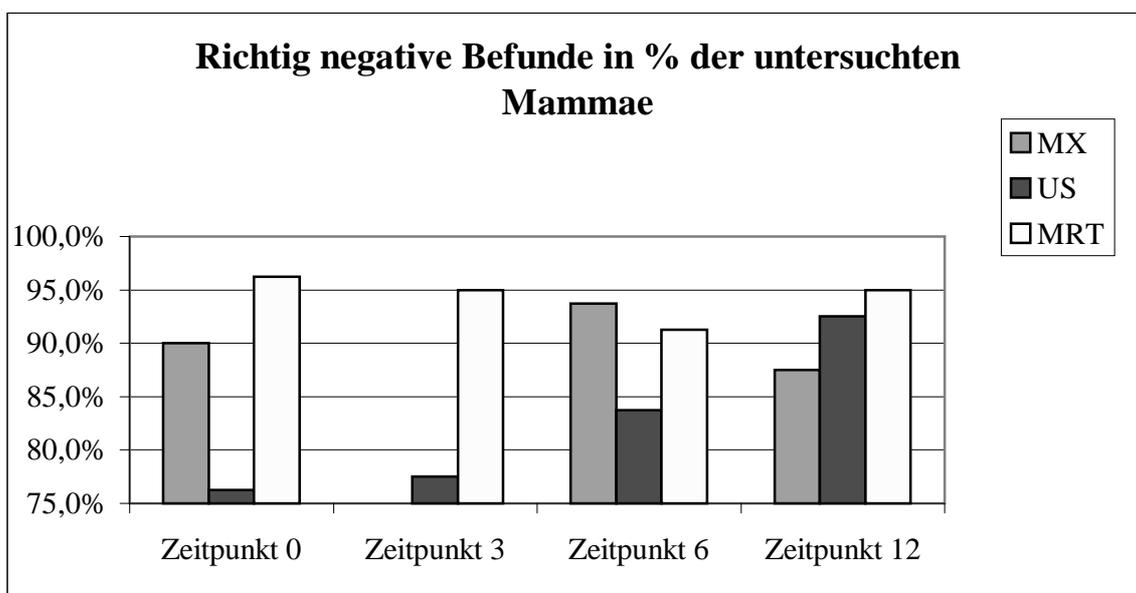
MRT 91,6%-96,8%

#### Tab.10 Richtig negative Befunde

Im zeitlichen Verlauf steigt bei der Mammographie die Anzahl der richtig negativen Befunde bis zum 6. Monat von 90% auf 93,8% an und liegt zum Zeitpunkt 12 Monate dann bei 87,5%, beim Ultraschall nimmt die Anzahl der richtig negativen Befunde mit der Zeit kontinuierlich von 76,3% bis 92,5% zu, bei der MR-Mammographie nimmt die Spezifität bis zum 6. Monat von 96,3% bis zu 91,3% ab und steigt dann nach 12 Monaten auf 95%.

|              | MX                 | US    | MRT   | Summe der untersuchten Mammae |
|--------------|--------------------|-------|-------|-------------------------------|
| Zeitpunkt 0  | 90,0%              | 76,3% | 96,3% | 80                            |
| Zeitpunkt 3  | nicht durchgeführt | 77,5% | 95,0% | 80                            |
| Zeitpunkt 6  | 93,8%              | 83,8% | 91,3% | 80                            |
| Zeitpunkt 12 | 87,5%              | 92,5% | 95,0% | 80                            |

**Tab.11 Richtig negative Befunde zu den verschiedenen Zeitpunkten**



**Abb.5 Richtig negative Befunde zu den verschiedenen Zeitpunkten**

### 3.6.2 Interobserverreliabilität

Die Übereinstimmung der beiden Untersucher in der Charakterisierung der gefundenen Läsionen als benigne oder maligne war beim Ultraschall am höchsten mit einem Kappa-Wert von 0,481, bei der MRT betrug der Wert 0,185, und bei der MX  $-0,016$ . Der negative Wert bedeutet, dass bei der Mammographie keinerlei Übereinstimmung über die Dignität der Läsionen bestand, noch nicht einmal die zufallsbedingte.

Für alle Zeitpunkte und Modalitäten zusammengefasst betrug der Kappa-Wert 0,303 (für  $n=440$ , d.h.  $40 \text{ Mammæ} * 3 \text{ Modalitäten} * 4 \text{ Zeitpunkte}$  abzüglich  $n=40$  aufgrund der nicht durchgeführten Mammographie zum Zeitpunkt 3).

Zum Zeitpunkt 6 und 12 konnte bei der Mammographie und zum Zeitpunkt 0 bei der MRT kein Kappa-Wert bestimmt werden, da in diesen Fällen von einem der beiden Untersucher keine Läsion als wahrscheinlich oder sicher maligne bewertet wurde und damit keine Vierfeldertafel erstellt werden konnte.

|                         | Zeitpunkt 0      | Zeitpunkt 3        | Zeitpunkt 6      | Zeitpunkt 12     | alle Zeitpunkte zusammengefasst |
|-------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| MX                      | -0,046           | nicht durchgeführt | nicht bestimmbar | nicht bestimmbar | <b>-0,016</b>                   |
| US                      | 0,655            | 0,429              | 0,375            | 0,286            | <b>0,481</b>                    |
| MRT                     | nicht bestimmbar | -0,039             | 0,531            | -0,039           | <b>0,185</b>                    |
| <b>Alle Modalitäten</b> | <b>0,397</b>     | <b>0,371</b>       | <b>0,345</b>     | <b>0,040</b>     | <b>0,303</b>                    |

**Tab.12 Interobserverreliabilität**

### 3.6.3 Intraobserverreliabilität

Der Kappa-Wert betrug für alle 36 zu einem zweiten Zeitpunkt vom selben Untersucher befundenen Untersuchungen 0,408. Die gesonderte Berechnung für die einzelnen Methoden war nicht möglich, da bei den 36 zufällig ausgewählten Untersuchungen bei der MX und MRT gar keine Läsionen als maligne bewertet wurden.

### 3.6.4 Interzeitpunktreliabilität

Der Durchschnitt aus den sechs bestimmten Kappa-Werten betrug 0,282. Er streut im Vergleich der verschiedenen Zeitpunkte von 0,167 bis 0,526, bedingt durch die geringen Zahlen der als maligne beurteilten Läsionen.

|                                    | Kappawert    | Anzahl der untersuchten Mammae |
|------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Zeitpunkt 0/3 Monate im Vergleich  | <b>0,526</b> | 160                            |
| Zeitpunkt 0/6 Monate im Vergleich  | <b>0,282</b> | 240                            |
| Zeitpunkt 0/12 Monate im Vergleich | <b>0,200</b> | 240                            |
| Zeitpunkt 3/6 Monate im Vergleich  | <b>0,167</b> | 160                            |
| Zeitpunkt 3/12 Monate im Vergleich | <b>0,179</b> | 160                            |
| Zeitpunkt 6/12 Monate im Vergleich | <b>0,339</b> | 240                            |

n=160 (40 Mammae\*2 Untersucher\*2 Modalitäten, ohne MX zum Zeitpunkt 3)

n=240 (40 Mammae\*2 Untersucher\*3 Modalitäten)

**Tab.13 Interzeitpunktrelabilität**

### 3.6.5 Intermethodenrelabilität

Der Kappa-Wert für die Übereinstimmung der verschiedenen Methoden in der Charakterisierung der gefundenen Läsionen streute von -0,061 bis 0,114 und ist somit als insgesamt ungenügend zu werten.

|                     | Kappawert     | Anzahl der untersuchten Mammae |
|---------------------|---------------|--------------------------------|
| MX/US im Vergleich  | <b>-0,061</b> | 240                            |
| MX/MRT im Vergleich | <b>0,038</b>  | 240                            |
| US/MRT im Vergleich | <b>0,114</b>  | 320                            |

n=240 (40 Mammae \* 3 Zeitpunkte \* 2 Untersucher)

n=320 (40 Mammae \* 4 Zeitpunkte \* 2 Untersucher)

**Tab.14 Intermethodenrelabilität**

### 3.7 Reliabilitätsvergleich

Bei der Läsionsdetektion als Zielgröße war die Übereinstimmung der Untersucher mit einem Kappa-Wert von 0,496 größer als die Übereinstimmung zwischen den Zeitpunkten mit 0,411. Am geringsten war die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Methoden mit 0,215.

Die gleiche Rangfolge zeigte sich auch bei der Läsionscharakterisierung allerdings mit insgesamt noch niedrigeren Kappa-Werten. Bei der Läsionscharakterisierung als Zielgröße betrug die Übereinstimmung der Untersucher 0,303, die zwischen den Zeitpunkten 0,282, und zwischen den Methoden 0,030. Bei Interzeitpunkt- und Intermethodenreliabilität wurden Konfidenzintervalle angegeben, da es sich um Mittelwerte handelt.

| <b>Läsionsdetektion</b>                             |       | KI bei p=0,05 |
|---|-------|---------------|
| Interobserverreliabilität                           | 0,496 |               |
| Interzeitpunktrelabilität (Mittelwert aus 6 Werten) | 0,411 | (0,36-0,46)   |
| Intermethodenreliabilität (Mittelwert aus 3 Werten) | 0,215 | (0,15-0,27)   |

| <b>Läsionscharakterisierung</b>                     |       | KI bei p=0,05 |
|---|-------|---------------|
| Interobserverreliabilität                           | 0,303 |               |
| Interzeitpunktrelabilität (Mittelwert aus 6 Werten) | 0,282 | (0,14-0,42)   |
| Intermethodenreliabilität (Mittelwert aus 3 Werten) | 0,030 | (-0,19-0,25)  |

**Tab.15 Reliabilitätsvergleich**

## 4 Diskussion

Dass die posttherapeutischen Veränderungen nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms die weitere Diagnostik sehr erschweren, ist unbestritten. Die diagnostischen Schwierigkeiten führen dazu, dass 33 bis 86 % der Lokalrezidive zuerst durch die Klinik entdeckt werden (Kurtz et al 1989, Orel et al 1993). Da die Prognose sich mit zunehmender Tumorgröße verschlechtert, entsteht die Aufgabe, die bildgebenden Verfahren dahingehend weiter zu entwickeln, dass Lokalrezidive so früh wie möglich, das heißt bereits vor ihrer klinischen Manifestation, erkannt und behandelt werden können (Kurtz et al 1989, Voogd, van Tienhoven et al 1999).

### 4.1 Sensitivität und Spezifität

Die **Mammographie** in halbjährlichem Abstand ist in der Nachsorge fest etabliert, auch wenn Sensitivität und Spezifität verglichen mit der Diagnostik beim primären Mammakarzinom erniedrigt sind. In der Literatur werden Sensitivitäten zwischen 43 und 86% und Spezifitäten zwischen 56 und 98% angegeben (Braw et al 1991, Drew et al 1998, Jager et al 1995, Mundinger et al 1996, Orel et al 1992). In mehreren Untersuchungen wurden 25% bis 35% der Lokalrezidive durch Mammographie allein diagnostiziert (Grosse et al 1997, Orel et al 1992, Stomper 1987, Voogd, van Tienhoven 1999). Solin et al fanden bei 66% der auffälligen Mammographien in der Biopsie tatsächlich einen malignen Befund, wohingegen die positive Biopsierate bei einem klinischen tastbaren Befund nur 28% betrug (Solin et al 1990). Wenn der Tumor nur mammographisch entdeckt wird, besteht eine bessere Prognose in Bezug auf Überleben und Metastasenfreiheit für die Patientin (Haffty et al 1998, Orel et al 1993).

Ebenso wird die additive **Sonographie** der Brust routinemäßig eingesetzt zur Abklärung benignen postoperativer Veränderungen; die Sensitivität bei der Rezidivdiagnostik wird jedoch von einigen Autoren geringer als die der Mammographie eingeschätzt (Balu-Maestro et al 1991), von anderen auch größer (Buchberger et al 1991). Die Sonographie ist beim Nachweis von kleinen Rezidivtumoren in Brustdrüsen mit stark ausgeprägten radiogenen Verdichtungen deutlich überlegen, während die Mammographie in der Diagnose von Rezidiven, die sich durch Mikrokalk manifestieren, bessere Ergebnisse zeigt. Slobodnikova verglich sonographische und

biopsische Befunde bei 240 Patientinnen nach brusterhaltender Therapie und fand eine hohe Übereinstimmung (Slobodnikova 1999).

Der Einsatz der dynamischen **MR-Mammographie** ist bisher speziellen Fragestellungen vorbehalten. Anfang der neunziger Jahre wurden erste Studien zum Einsatz der MR-Mammographie im Rahmen der Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie veröffentlicht (Dao et al 1993, Gilles et al 1993, Kerslake et al 1994, Lewis-Jones et al 1991). Die Patientinnen wiesen zum Untersuchungszeitpunkt klinisch oder mammographisch suspekten Befunde auf, die mit der MR-Mammographie als zusätzlichem bildgebenden Verfahren evaluiert werden sollten. So wurden nach und nach Kriterien zur Unterscheidung benignen und malignen Läsionen entwickelt (vgl. Anleitung zum Ausfüllen des Befundbogens im Anhang). Nach brusterhaltender Therapie werden für die dynamische MR-Mammographie folgende Sensitivitäten und Spezifitäten angegeben:

|                          | <b>Sensitivität</b> | <b>Spezifität</b> | <b>Fallzahlen</b>                             | <b>Zeitpunkt</b>                                |
|--------------------------|---------------------|-------------------|---|---|
| <b>Müller et al 1998</b> | 100%                | >90%              | 67 Patientinnen nach BET                      | 1 Monat bis 14 Jahre nach RT                    |
| <b>Krämer et al 1998</b> | 91%                 | keine Angabe      | 33 Patientinnen mit Lokalrezidiven            | 6 bis 65 Monate nach RT, im Mittel 35 Monate    |
| <b>Drew et al 1998</b>   | 100%                | 93%               | 105 Patientinnen nach BET                     | 1 Jahr bis 2 Jahre nach RT                      |
| <b>Rieber et al 1997</b> | keine Angabe        | 96%               | 140 Patientinnen nach BET                     | 1 Monat bis 19 Jahre nach RT, im Mittel 2 Jahre |
| <b>Mumtaz et al 1997</b> | 93%                 | 88%               | 30 Patientinnen mit Verdacht auf Lokalrezidiv | 6 bis 185 Monate nach RT, im Mittel 52 Monate   |
| <b>Cohen et al 1996</b>  | 75%                 | 67%               | 13 Patientinnen mit Verdacht auf Lokalrezidiv | 5 Monate bis 8 Jahre nach RT                    |
| <b>Gilles et al 1993</b> | 100%                | 92%               | 26 Patientinnen mit Verdacht auf Lokalrezidiv | 1 bis 12 Jahre nach RT, im Mittel 5,7 Jahre     |
| <b>Dao et al 1993</b>    | 100%                | 100%              | 35 Patientinnen mit Verdacht auf Lokalrezidiv | 1 bis 13 Jahre nach RT, im Mittel 3 Jahre       |

**Tab.16 Sensitivität und Spezifität der MR-Mammographie nach BET**

Im Vergleich mit der Mammographie fanden Drew et al die gleiche Sensitivität wie bei der MRM, aber eine niedrigere Spezifität für die Mammographie von 85%. Auch bei Krämer stieg die Sensitivität über 51% für die Palpation, 67% für die Mammographie, 85% für die Sonographie bis zu 91% für die MR-Mammographie. Mumtaz et al beobachteten 50% Sensitivität für die Mammographie, 79% für die Zytologie und 93% für die MR-Mammographie. Buchberger et al untersuchten 254 Patientinnen mit unklarem Mammographiebefund, unter anderem auch nach brusterhaltender Therapie und fanden verglichen mit Mammographie und Sonographie bei 19 von 63 Frauen (30,2%) zusätzliche maligne Läsionen in der MRM (Buchberger et al 1997).

In der vorliegenden Untersuchung konnten keine Sensitivitäten ermittelt werden, da bei keiner der untersuchten zwanzig Patientinnen ein intramammäres Rezidiv aufgetreten ist. Im Vergleich der drei Methoden führte die MR-Mammographie im sicheren Ausschluss von Läsionen: sicher keine Läsion wurde bei der MRT in 43%, bei der MX in 30% und bei der Sonographie in 5% der untersuchten Mammae gefunden, wobei sich die Konfidenzintervalle bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht überlappen. Das bedeutet, dass die MR-Mammographie auch schon im ersten Jahr einen wichtigen diagnostischen Beitrag nach brusterhaltender Therapie leisten kann: der sichere Ausschluss von Läsionen hilft, unnötige diagnostische Eingriffe, die die Patientinnen belasten und Kosten verursachen, zu vermeiden. Die Spezifität, das heißt in der vorliegenden Arbeit die Anzahl richtig negativer Befunde bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Mammae, betrug bei der MRT 94,4%, bei der Mammographie 90,4% und bei der Sonographie 82,5%. Da sich die Konfidenzintervalle hier bei einem Signifikanzniveau von 0,05 überlappen, müsste an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden, ob die gefundenen Unterschiede wirklich relevant sind. In der Literatur wird aufgrund der Arbeit von Heywang-Köbrunner et al davon ausgegangen, dass die Spezifität der MR-Mammographie im ersten posttherapeutischen Jahr aufgrund des diffusen Enhancements im Vergleich mit Mammographie und Sonographie eher geringer ist, aber es ließ sich keine Arbeit finden, in der dies im direkten Vergleich der drei Modalitäten untersucht wurde. Drew et al fanden für die MR-Mammographie im zweiten posttherapeutischen Jahr auch eine höhere Spezifität als für die Mammographie. Wahrscheinlich spielt für die Spezifität die Untersuchungs- und Auswertetechnik eine bedeutende Rolle, inwiefern zwischen posttherapeutischen

Veränderungen und Rezidiven unterschieden werden kann. Möglicherweise tragen bei der vorliegenden Arbeit das verwendete zeitlich und räumlich hochauflösende, dynamische 3D-Gradientenecho-Protokoll sowie die zur Auswertung verwendete Software zu der guten Spezifität für die MR-Mammographie bei.

#### **4.2 Bedeutung des Zeitpunktes für die diagnostische Sicherheit**

Heywang-Köbrunner et al untersuchten 1993 die Wertigkeit der dynamischen MR-Mammographie in der Rezidivdiagnostik in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt bei 77 Patientinnen: in den ersten neun Monaten nach Radiotherapie (23 Untersuchungen) brachte die dynamische MR-Mammographie keinen diagnostischen Zugewinn. Im Zeitraum von 10 bis 18 Monaten (22 Untersuchungen) war der diagnostische Zugewinn nicht eindeutig, nur bei fehlendem Enhancement der Narbe (in zwei Dritteln der Fälle) konnte ein Rezidiv sicher ausgeschlossen werden. Ab 18 Monate nach Radiotherapie besteht im wesentlichen kein therapiebedingtes Enhancement mehr und die dynamische MR-Mammographie führt zu einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Sicherheit beim Ausschluss oder Nachweis eines Rezidivs.

Die Weiterführung dieser Arbeit erfolgte 1998 durch Viehweg, Heinig et al an einem größeren Patientenkollektiv von 207 Frauen: 12 Monate nach Therapieende konnte die Rate der falsch positiven Befunde in der konventionellen Bildgebung (n=49) durch den additiven Einsatz der MR-Mammographie deutlich verringert werden (n=12). Bei der Detektion von Rezidiven kleiner als 1 cm und der Erkennung von multifokalen Rezidiven war die MR-Mammographie den anderen Verfahren überlegen. Im ersten posttherapeutischen Jahr konnte die Spezifität durch den zusätzlichen Einsatz der MRM von 59% auf 74% erhöht werden; bei insgesamt 40 untersuchten Patientinnen fanden sich ohne MRM 23 richtig negative Befunde, mit MRM dagegen 29. Die Sensitivität lag mit und ohne MRM bei 100%. Es trat ein Lokalrezidiv auf, das mit beiden Verfahren erkannt wurde. Dennoch kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, die dynamische MR-Mammographie im ersten posttherapeutischen Jahr bei asymptomatischen Patientinnen nur in Problemfällen einzusetzen, die sich

anders wie z.B. durch Stanzbiopsie und engmaschige Kontrollen nicht lösen lassen (Viehweg, Heinig et al 1998).

Auch andere Autoren bestätigen den eingeschränkten Aussagewert der MR-Mammographie im ersten Jahr (Cohen et al 1996, Fischer et al 1996, Gilles et al 1993, Kerslake et al 1994, Murray et al 1996). Einige dieser Untersuchungen wurden jedoch mit älteren Techniken mit längeren Aufnahmezeiten durchgeführt.

Andere Autoren kommen zu anderen Ergebnissen: Nach Müller et al kann die dynamische MR-Mammographie auch schon im ersten posttherapeutischen Jahr die diagnostische Sicherheit erhöhen. Er untersuchte 67 Patientinnen nach brusterhaltender Therapie mit MRT, davon 29 im ersten Jahr; zwar trat bei allen Patientinnen ein verstärktes Enhancement auf, aber nur bei zwei davon wurde ein Signalanstieg größer 75% in der ersten Minute nach Kontrastmittelapplikation beobachtet, der eine angemessene Beurteilung nicht zulässt. Es ergab sich im ersten Jahr für die dynamische MR-Mammographie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 93%; Müller et al empfehlen bei mammographisch und sonographisch unklarem Befund in jedem Fall auch im ersten Jahr vor einer Probebiopsie immer eine MR-Mammographie durchzuführen (Müller et al 1998). Frei et al kamen bei einer Studie an 68 Patientinnen nach Exzisionsbiopsie mit positiven Resektionsrändern, die entweder nach 7, 14, 21, 28, 35 oder 42 Tagen mittels dynamischer MR-Mammographie untersucht wurden, zu folgenden Ergebnissen: Der Zeitabstand zwischen Operation und MR-Untersuchung hatte großen Einfluss auf Spezifität und negativen Vorhersagewert. Die höchsten Werte mit einer Spezifität von 75% und einem negativen Vorhersagewert von 86% wurden im Zeitraum zwischen 28 und 35 Tagen erreicht. Obwohl Sensitivität und positiver Vorhersagewert weniger über die Zeit streuten, wurden die besten Werte mit einer Sensitivität von 95% und einem positiven Vorhersagewert von 92% ebenfalls im Zeitraum von 28 bis 35 Tagen gefunden. Die Autoren ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass die dynamische MR-Mammographie nicht früher als 28 Tage nach Operation erfolgen sollte (Frei et al 2000). Soderstrom et al fanden bei einem kleineren Patientenkollektiv von 19 Patientinnen mit fraglich positiven Resektionsrändern, dass mithilfe der 3D RODEO MR-Mammographie in den ersten zehn Monaten nach der Operation 15 von 18 pathologischen Befunden zutreffend diagnostiziert werden konnten. Von den drei nicht erkannten wiesen zwei

unregelmäßiges oder noduläres Enhancement auf, das durch Mikroabszesse bedingt war, beim dritten Fehlbefund zeigte sich im MR ein multizentrisches Karzinom, das sich in der Histologie als auf einen Quadranten beschränktes lobuläres Karzinom herausstellte (Soderstrom et al 1997). Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass sich die Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien nur schwer mit denen von Heywang-Köbrunner und Viehweg et al in Beziehung setzen lassen, da die Patientinnen zwar an der Brust operiert, aber nicht bestrahlt wurden.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, dass der Einfluss des Untersuchungszeitpunktes und des Untersuchers geringer ist als der Einfluss der gewählten Modalität. Für die MRT konnte im Vergleich mit den anderen Modalitäten der sicherste Ausschluss von Läsionen sowie der höchste Anteil richtig negativer Untersuchungen nachgewiesen werden, obwohl es auch in der vorgelegten Studie nach Durchführung der Strahlentherapie bei der MRT zu einer Verschlechterung der Spezifität kam.

### **4.3 Qualität der MR-Mammographie**

Die diagnostische Aussagekraft der MR-Mammographie hängt von der Untersuchungstechnik, aber auch von der Entwicklung suffizienter Kriterien zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen und deren Umsetzung in praktikable Auswertetechniken ab. Dazu sind in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden (Ercolani et al 1998, Fischer et al 1993, Heywang-Köbrunner et al 1997, Kinkel et al 2000, Kuhl et al 1999, Müller-Schimpfle et al 1995 and 1997, Mussurakis et al 1997). Kürzere Aufnahmezeiten, geringere Schichtdicken, größere Untersuchungsvolumina und quantitative Auswertemethoden konnten in den letzten Jahren die Aussagekraft der MR-Mammographie für bestimmte Fragestellungen deutlich erhöhen. Der Einsatz der kontrastverstärkten Untersuchungstechnik ermöglichte die Unterscheidung zwischen gutartigen posttherapeutischen und malignen Veränderungen nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms (Dao et al 1993, Gilles et al 1993, Lewis-Jones et al 1991). Die erste quantitative Auswertung zur Unterscheidung gutartiger posttherapeutischer fibrotischer Veränderungen von einem Rezidiv erfolgte durch Dao et al: Auf den Bildern wurden „regions of interest“ (ROI) definiert, und die darin ermittelten Signalintensitäten vor und nach Kontrastmittelgabe

wurden als „Ratio“ angegeben. Die Ratio nach drei Minuten war für maligne Läsionen signifikant höher als für fibrotische Veränderungen. Kerslake untersuchte zwanzig Patientinnen nach brusterhaltender Therapie mit Verdacht auf ein Lokalrezidiv; die Möglichkeit, zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden, wurde entscheidend von der Sequenztechnik und der Zeit nach Kontrastmittelgabe beeinflusst (Kerslake et al 1994). Murray et al verwendeten an einem Patientenkollektiv von 36 Frauen mit Rezidivverdacht ein dynamisches Protokoll: schnelle 3D-Bildgebung mit Gradientenecho, wobei Aufnahmen vor der Gabe von Gadolinium-DPTA und eine, zwei und drei Minuten danach erstellt wurden. Dies ermöglichte eine gute Differenzierung aller Läsionen (Murray et al 1996). Mussurakis et al entwickelten im Rahmen eines pharmakokinetischen Modells Enhancementindex und maximale Kontrastmittelaufnahme als Beurteilungsparameter mit einer Sensitivität von 100% und Spezifitäten von 96% zur Unterscheidung benigner und maligner Läsionen (Mussurakis et al 1995). Buckley et al fanden bei 67 Frauen nach BET mit 17 Lokalrezidiven, dass die Aquisitionsrate der Bilddaten keine Rolle spielt und zwei Bilddatensets, eines vor Kontrastmittelaufnahme und das zweite im Zeitraum zwischen 1,5 und 3,5 Minuten danach, zur sicheren Differenzierung der Läsionen ausreichen (Buckley et al 1998).

Die computergestützte Auswertemethodik ermöglicht eine signifikante Beschleunigung und Standardisierung der quantitativen Analyse dynamischer MR-Mammographien (Kuhl et al 1996). Bei der Arbeit von Kuhl et al wurden automatisch durch den Vergleich mit festgelegten Schwellenwerten „regions of interest“ (ROIs) detektiert und markiert, und aus diesen Enhancementkurven erstellt. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Auswertung der MR-Mammographien mithilfe einer speziellen Software; die Auswahl von ROIs erfolgt hierbei durch den Untersucher selbst, wird aber durch die zeitliche Animation, die es ermöglicht zwischen tatsächlichen Anreicherungsarealen und Bewegungsartefakten zu differenzieren, sehr erleichtert. In der vorliegenden Untersuchung kamen die beiden Untersucher durch die räumliche und zeitliche Navigation im 4D-Datensatz, bei der von jeder anreichernden Struktur in abgefragten Bezirken sofort ein Enhancementkurve erstellt werden kann, bei der Beurteilung der MR-Mammographien meist sehr viel schneller zur Diagnose als bei der Mammographie und Sonographie. Es erfolgte aber keine systematische Zeitmessung.

#### **4.4 Posttherapeutische Parenchymveränderungen**

Bei der **Mammographie** wird eine Zunahme der Parenchymdichte mit einem Peak zwischen dem sechsten und zwölften Monat beschrieben (Braw et al 1991, Mendelson 1992, Mundinger et al 1996). In dieser Arbeit wurde die Parenchymdichte nach der Klassifikation von Wolfe eingeschätzt (Wolfe 1976). Die Anzahl des als dicht oder extrem dicht eingeschätzten Brustparenchyms (P2 oder Dy) nahm mit der Zeit kontinuierlich ab, es fand sich kein Peak. Es wurde aber auch die Dichte beider Brüste als Gesamteindruck eingeschätzt. Im unmittelbaren Vergleich zwischen therapierter und nicht therapierter Brust fand sich der größte Unterschied in der Parenchymdichte nach zwölf Monaten, was den Beobachtungen der oben genannten Autoren entspricht.

Bei der **Sonographie** wurde im Vergleich mit der gesunden Brust ein Anstieg der Echoinhomogenität bis zum sechsten Monat beobachtet, danach nahm sie wieder ab. Nach Heywang-Köbrunner bilden sich Hautverdickung und Strukturverlust in einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren zurück (Heywang-Köbrunner 1996). In der Literatur fanden sich unmittelbar dazu keine weiteren Angaben, es wurden nur die umschriebenen Veränderungen im Zeitverlauf beobachtet (Mundinger et al 1996, Slobodnikova 1999).

Für die **MR-Mammographie** zeigte sich in dieser Arbeit im dritten Monat nach der Radiotherapie der größte Unterschied in Bezug auf die Kontrastmittelanreicherung zwischen therapierter und nicht therapierter Brust.

Hinsichtlich der verschiedenen Parameter (Dichte bei der Mammographie, Echoinhomogenität bei der Sonographie und Kontrastmittelanreicherung bei der MR-Mammographie), mit der die Beurteilbarkeit des Mammaparenchyms im Vergleich zwischen therapierter und nicht therapierter Brust im zeitlichen Verlauf eingeschätzt wird, ergeben sich folgende Feststellungen:

- a) Bei der Mammographie zeigte sich bei 80% der Patientinnen noch nach zwölf Monaten eine größere Dichte der operierten Brust.
- b) Bei der Sonographie lag das Maximum im sechsten Monat: zu diesem Zeitpunkt wiesen 58% der Patientinnen eine größere Echoinhomogenität der operierten Brust auf im Vergleich zur nicht therapierten Seite.
- c) Bei der MRM wurde das Maximum der Parenchymdifferenz bereits im dritten Monat beobachtet und es zeigte sich insgesamt auch bei weniger Patientinnen

als bei der Mammographie; bei 65% aller untersuchten Patientinnen fand sich im dritten Monat eine stärkere Kontrastmittelanreicherung der operierten Brust. Es fällt auf, dass die Angleichung der beiden Brüste im Parenchymverhalten bei der MR-Mammographie am schnellsten verläuft.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass es bei den Parenchymveränderungen große interindividuelle Unterschiede gibt, und von daher Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv notwendig wären, um die Ergebnisse zu bestätigen.

#### ***4.5 Abhängigkeit der diagnostischen Sicherheit von Methode, Zeitpunkt und Untersucher***

In der vorliegenden Arbeit wurden zwanzig Patientinnen von zwei Untersuchern, zu vier verschiedenen Zeitpunkten und mit drei verschiedenen Methoden untersucht. Deren Einfluss auf Läsionsdetektion und -charakterisierung sollte qualifiziert werden. Als Störgrößen, die hier nicht weiter untersucht werden konnten, wirkten die interindividuellen Unterschiede bei der Darstellbarkeit der Brust und in deren Parenchymverhalten und die unterschiedliche Qualität der Abbildungen. Die hier benützte statistische Auswertemethode mittels Kappawert ermöglicht leider keine Aussage über Größe und Art der Unterschiede, da mit ihm lediglich die Güte der Übereinstimmung, die besser ist als der Zufall, beschrieben wird. Er wurde trotzdem gewählt, um den Einfluss von Methode, Zeitpunkt und Untersucher einheitlich zueinander in Beziehung zu setzen.

Insgesamt war die Übereinstimmung bei der Läsionscharakterisierung schlechter als bei der Läsionsdetektion. Sowohl bei der Läsionsdetektion als auch bei der Läsionscharakterisierung fanden sich größere Übereinstimmungen für die Untersucher als für die Zeitpunkte. Am geringsten war jedoch die Übereinstimmung der Methoden, immer im Hinblick auf Läsionsdetektion und -charakterisierung.

Dass die **Interobserverreliabilität** gegenüber Interzeitpunkt- und Intermethodenreliabilität insgesamt die höchsten Werte aufwies, spricht für die gute Standardisierung der Diagnosefindung. Ciccone et al bezeichnen den Grad der Untersucherübereinstimmung als guten Indikator für diagnostische Genauigkeit (Ciccone et al 1992). Gleiches gilt für die hohe **Intraobserverreliabilität** von 0,745 bei der wiederholten Befundung von 36 zufällig ausgewählten Untersuchungen durch

denselben Untersucher. Dabei fiel auf, dass die Intraobserverreliabilität bei der MR-Mammographie am geringsten war. Der Untersucher selbst führte das auf den Lerneffekt durch die vorhergehenden Sitzungen zurück, bei der er sicherer im Umgang mit der zur Auswertung der MR-Untersuchungen verwendeten Software wurde und die verschiedenen, diagnoseunterstützenden Möglichkeiten der PC-Befundung besser nutzen konnte.

Die hohe Untersucherübereinstimmung bei der Sonographie mit 0,731 für die Läsionsdetektion und 0,481 für die Läsionscharakterisierung erklärt sich aus der retrospektiven Befundung der vorgegebenen Ultraschallaufnahmen und entspricht wenig der praktischen Realität, bei der die sonographische Darstellung vom Untersucher unmittelbar an der Patientin vorgenommen wird. Dabei würde die Übereinstimmung sicherlich geringer ausfallen. Dagegen sind die gefundenen Unterschiede zwischen der MR-Mammographie mit 0,430 b.z.w 0,185 und der Mammographie mit 0,219 b.z.w -0,016 durchaus von praktischem Interesse; sie besagen, dass die MR-Mammographie eine größere Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern in Bezug auf Läsionsdetektion und -charakterisierung hervorbringt. Das deckt sich mit dem in der Literatur beschriebenen diagnostischen Zugewinn durch die MR-Mammographie, der allerdings überwiegend erst nach zwölf Monaten beschrieben wird (Cohen et al 1996, Fischer et al 1996, Heywang-Köbrunner et al 1993, Murray et al 1996, Viehweg et al 1998). In einer Arbeit von Jager et al, in der 620 Mammographien von 92 Patientinnen nach brusterhaltender Therapie ausgewertet wurden, lag der Kappa-Wert bei der Läsionscharakterisierung bei 0,31 (Jager et al 1995). In der vorliegenden Arbeit dagegen war der Kappawert für die Läsionscharakterisierung bei der Mammographie negativ, das heißt, dass in Bezug auf die Dignität der gefundenen Läsionen keinerlei Übereinstimmung mehr zwischen den Untersuchern bestand. Der unterschiedliche Kappawert der beiden Arbeiten lässt sich vermutlich auf die verschiedenen Zeitpunkte nach der Radiotherapie zurückführen: Jager et al untersuchten Patientinnen in einem Zeitraum von mindestens fünf Jahren, möglicherweise wäre es bei einer gesonderten Auswertung des ersten posttherapeutischen Jahres zu einer ähnlich schlechten Übereinstimmung wie in der vorliegenden Arbeit gekommen.

Die **Intermethodenreliabilität** war bei der Läsionsdetektion gerade noch ausreichend, bei der Läsionscharakterisierung ungenügend, was bedeutet, dass bei der Läsionscharakterisierung die Methoden zu so unterschiedlichen Ergebnissen kamen, dass die Übereinstimmung fast nur noch zufällig war. Dies verdeutlicht einmal mehr die Schwierigkeit, im ersten posttherapeutischen Jahr mit widersprüchlichen Befunden zu einer tragfähigen Diagnose zu gelangen.

Es bleibt anzumerken, dass die in dieser Arbeit vorgenommene Beurteilung der Untersuchungen als Einzelbefunde natürlich nicht der klinischen Realität entspricht: der Arzt oder die Ärztin treffen gewöhnlicherweise ihre Diagnose in Kenntnis und aus der Zusammenschau der Klinik der Patientin, des zeitlichen Verlaufes, der Voruntersuchungen und der anderen Modalitäten. Dagegen waren die beiden Untersucher hier unter erschwerten experimentellen Bedingungen nur mit dem Einzelbefund konfrontiert, eben um den Stellenwert der einzelnen Modalitäten und Zeitpunkte abschätzen zu können. Es wäre sicherlich interessant, dieselbe Untersuchung noch einmal vorzunehmen in Kenntnis des Verlaufes und der anderen Modalitäten, um deren Beitrag zur Diagnosefindung in der Zusammenschau abschätzen zu können.

#### **4.6 Schlussfolgerungen**

- a) Der sichere Ausschluss von Läsionen ist mit der MR-Mammographie am besten möglich. Die additive MR-Mammographie ist bei mammographisch und sonographisch unklaren Befunden auch im ersten posttherapeutischen Jahr eine sinnvolle Untersuchung, um unnötige diagnostische Eingriffe zu vermeiden.
- b) Die Beurteilung der Dignität einer nachweisbaren Läsion ist in dem vorliegenden Patientenkollektiv nach BET mit allen Modalitäten schwierig. Es stellt sich keine eindeutige Überlegenheit heraus, wenn auch die MR-Mammographie in dieser Untersuchung die höchste Spezifität erzielt.
- c) Die Zeitpunktunterschiede sind eher gering; es lässt sich daraus kein optimaler Diagnosezeitpunkt im ersten posttherapeutischen Jahr ableiten. In jedem Fall ist der zeitliche Effekt in seiner Größe dem Einfluss der unterschiedlichen Untersucher vergleichbar und dem Effekt durch unterschiedliche Methoden deutlich nachgeordnet.

## 5 Zusammenfassung

Die brusterhaltende Therapie ist zum Standard bei der Behandlung des Mammakarzinoms geworden. Die vordringlichste diagnostische Aufgabe nach brusterhaltender Therapie ist aufgrund der geringen Rezidivrate der Ausschluss von Lokalrezidiven. Andererseits kann durch frühe Detektion und entsprechende Behandlung eines lokalen Tumorrezidivs die Überlebensrate entscheidend verbessert werden. Die Diagnosefindung ist im ersten Jahr durch die operativ und radiogen bedingten Veränderungen des Brustgewebes sehr erschwert.

Ziel dieser Arbeit war es, die bildgebenden Verfahren Mammographie, Ultraschall und MR-Mammographie im ersten Jahr nach brusterhaltender Therapie im Hinblick auf Läsionsdetektion und –charakterisierung zu vergleichen.

Hierfür wurden zwanzig Patientinnen mit Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie vor der Radiotherapie und sechs, zwölf und achtzehn Monate danach mittels Mammographie, Sonographie und dynamischer MR-Mammographie untersucht. Nach drei Monaten erfolgte zusätzlich eine Untersuchung mittels Sonographie und MR-Mammographie. Alle 220 Untersuchungen aus dem ersten Jahr nach Radiotherapie wurden von zwei unabhängigen Fachärzten für Radiologische Diagnostik retrospektiv, randomisiert und verblindet befundet. Als Goldstandard wurde die zusammenfassende Beurteilung aller Untersuchungen nach achtzehn Monaten und die Klinik zugrunde gelegt. Es wurden Läsionsdetektion und Läsionscharakterisierung auf Untersucher-, Methoden- und Zeitabhängigkeit getestet. Dies erfolgte mittels beschreibender Statistik und der Bestimmung von Kappa-Werten als Maß für die Übereinstimmung der Untersucher, Methoden und Zeitpunkte.

Die MR-Mammographie erwies sich als überlegen beim sicheren Ausschluss von Läsionen mit 43% aller untersuchten Mammae, gegenüber 30% bei der Mammographie und 5% bei der Sonographie ( $p < 0,05$ ). Die Übereinstimmung zwischen Untersuchern/ Zeitpunkten/ Methoden betrug 0,496/ 0,411/ 0,215 bei der Läsionsdetektion und 0,303/ 0,282/ 0,030 bei der Läsionscharakterisierung. Die Anzahl richtig negativer Befunde bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Mammae war 94,4 % bei der MR-Mammographie, 90,4% bei der Mammographie und 82,5% bei der Sonographie.

Im ersten Jahr nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms ist der Einfluss der verschiedenen bildgebenden Verfahren auf die diagnostische Aussagekraft größer als der Einfluss der verschiedenen Untersucher oder Zeitpunkte. Die MR-Mammographie erwies sich als Methode der Wahl zum sicheren Ausschluss von Läsionen und erzielte die höchste Rate an richtig negativen Befunden. Es ließ sich kein optimaler Zeitpunkt für die Diagnosefindung im ersten Jahr feststellen.

## 6 Literaturverzeichnis

Altman D.G. (1991); Inter-Rater Agreement. In: Altman D.G.: Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall, London, 403-419

American society for clinical Oncology (1997); Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. Adopted on February 20, 1997 by the American society for Clinical Oncology (ASCO). J Clin Oncol 15, 2147-2156

Balu-Maestro C., Bruneton J.N., Geoffray A., Chauvel C., Rogopoulos A, Bittman O. (1991); Ultrasonographic posttreatment follow-up of breast cancer patients. J Ultrasound Med 10, 1-7

Blichert-Toft M., Rose C., Andersen J.A., Overgaard M., Axelsson C.K., Andersen K.W., Mouridsen H.T. (1992); Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. J Natl Cancer Inst Monogr 11, 19-26

Braw M., Erlandsson I., Ewers S.B., Samuelsson L.(1991); Mammographic follow-up after breast conserving surgery and postoperative radiotherapy without boost radiation for mammary carcinoma. Acta Radiol 32, 398-402

Brekelmans C.T., Voogd A.C., Botke G., vanGeel B.N., Rodrigus P., Rutgers E.J., Klijn J.G., Coebergh J.W. (1999); Family history of breast cancer and local recurrence after breast-conserving therapy. The Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). Eur J Cancer 35, 620-626

Buchberger W., Hamberger L., Schön G., Steixner G., Fritsch E. (1991); Mammographie und Sonographie in der Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfah 154, 650-656

Buchberger W., DeKoekkoek-Doll P., Obrist P., Dunser M. (1997); Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund. Radiologe 37, 702-709

Buckley D.L., Mussurakis S., Horsman A. (1998); Effect of temporal resolution on the diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in the conservatively treated breast. J Comput Assist Tomogr 22, 47-51

Caygill C.P., Hill M.J. (1991); Trends in European breast cancer incidence and possible etiology. Tumori.77, 126-129

Ciccone G., Vineis P., Frigerio A., Segnan N. (1992); Inter-observer and intra-observer variability of mammogram interpretation: a field study. Eur J Cancer 28, 1054-1058

Clark R.M., Wilkinson R.H., Miceli P.N., MacDonald W.D. (1987); Breast cancer: experiences with conservation therapy. Am J Clin Oncol 10, 461-468

Cohen E.K., Leonhardt C.M., Shumak R.S., Soutar I.C., Bukhanov K., Fishell E.K., Plewes D.B. (1996); Magnetic resonance imaging in potential postsurgical recurrence of breast cancer: pitfalls and limitations. *Can Assoc Radiol J* 47, 171-176

Coleman M.P., Esteve J., Damiacki P., Arslan A., Renard H. (1993); Trends in Cancer Incidence and Mortality. International Agency for Research on Cancer, Lyon. IARC Sci Publ 121, 1-806

Dao T.H., Rahmouni A., Campana F., Laurent M., Asselain B., Fourquet A. (1993); Tumour recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 187, 751-755

Dershaw D.D. (1995); Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (lumpectomy with or without radiation). *AJR Am J Roentgenol* 164, 309-316

Dershaw D.D., Giess C.S., McCormick B., Borgen P., Liberman L., Abramson A.F., Morris E. (1997); Patterns of mammographically detected calcifications after breast-conserving therapy associated with tumour recurrence. *Cancer* 79, 1355-1361

Drew P.J., Kerin M.J., Turnbull L.W., Imrie M., Carleton P.J., Fox J.N., Monson J.R. (1998); Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 5, 265-270

Dubey A., Recht A., Come S.E., Gelman R.S., Silver B., Harris J.R., Shulman L.N. (1999); concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45, 877-884

Edwards M.J., Gamel J.W., Feuer E.J. (1998); Improvement in the prognosis of breast cancer from 1965 to 1984. *J Clin Oncol* 16, 1030-1035

Elkhuizen P.H., Voogd A.C., van den Broek L.C., Tan I.T., van Houwelingen H.C., Leer J.W., van de Vijver M.J. (1999); Risk factors for local recurrence after breast-conserving therapy for invasive carcinomas: a case-control study of histological factors and alterations in oncogene expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45, 73-83

Ercolani P., Valeri G., Amici F. (1998); Dynamic MRI of the breast. *Eur J Radiol* 27, 265-271

Feuer E.J., Wun L.M., Boring C.C., Flanders W.D., Timmel M.J., Tong T. (1993); The lifetime risk of developing breast cancer. *J Nat Cancer Inst.* 85, 892-897

Fischer U., von Heyden D., Vosshenrich R., Viehweg I., Grabbe E. (1993); Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Rofo Fortsch Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 158, 287-292

Fischer U., Vosshenrich R., Kopka L., Kahlen O., Grabbe E. (1996); Kontrastmittelgestützte dynamische MR-Mammographie nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen an der Mamma. *Bildgebung* 63, 94-100

Fisher B., Redmond C., Poisson R., Margolese R., Wolmark N., Wickerham L., Fisher E., Deutsch M., Caplan R., Pilch Y. (1989); Eight-year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320, 822-828

Fisher B., Constantino J., Redmond C., Fisher E., Margolese R., Dimitrov N., Wolmark N., Wickerham D.L., Deutsch M., Ore L. (1993); Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 328, 1581-1586

Fisher B., Anderson S., Redmond C., Wolmark N., Wickerham D.L., Cronin W.M. (1995); Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomised clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333, 1456-1461

Fowble B., Solin L.J., Schultz D.J., Weiss M.C. (1992); Breast recurrence and survival related to primary tumour location in patients undergoing conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23, 933-939

Frei K.A., Kinkel K., Bonel H.M., Lu Y., Esserman L.J., Hylton N.M. (2000); MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 175, 1577-1584

Friedrich M. (1998); MRI of the breast: state of the art. *Eur Radiol* 8, 707-725

Funke M., Fischer U., Grabbe E. (1996); MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven. *Aktuelle Radiol* 6, 130-135

Gaisser A., Lindner U.K. (1998); 6th International conference "Adjuvant Therapy of Breast Cancer", St.Gallen, 25.-28.Februar 1998, *Der Onkologe* 4, 459-463

Gilles R., Guinebretiere J.M., Shapeero L.G., Lesnik A., Contesso G., Sarrazin D., Masselot J., Vanel D. (1993); Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology* 188, 473-478

Grosse A., Schreer I., Frischbier H.J., Maas H., Loening T., Bahnsen J. (1997); Results of breast conserving therapy for early breast cancer and the role of mammographic follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38, 761-767

Haffty B.G., Brown F., Carter D., Flynn S. (1996); Evaluation of HER-2 neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35, 751-757

Haffty B.G., Reiss M., Beinfeld M., Fischer D., Ward B., McKahn C. (1996); Ipsilateral breast tumour recurrence as a predictor of distant disease: implication for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 14, 52-57

Haffty B.G., Lee C., Philpotts L., Horvath L., Ward B., McKhann C., Tocino I. (1998); Prognostic significance of mammographic detection in a cohort of conservatively treated breast cancer patients. *Cancer J Sci Am* 4, 35-40

Hagay C., Cherel P., deMaulmont C.E., Plantet M.M., Gilles R., Floiras J.L., Garbay J.R., Pallud C.M. (1996); Contrast-enhanced CT: value for diagnosing local breast cancer after conservative treatment. *Radiology* 200, 631-638

Halsted W.S. (1894); The results of operation for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *John Hopk Hosp Rep* 4, 297

Hansen R., Erickson B., Komaki R., Janjan N., Cox J., Wilson J.F., Anderson T. (1991); Concomitant adjuvant chemotherapy and radiotherapy for high-risk breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 17, 171-177

Hassell P.R., Olivotto I.A., Mueller H.A., Kingston G.W., Basco V.E. (1990); Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology* 176, 731-735

Hellriegel K.P., Schulz H.D. (1996); Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlungen einer Consensus-Tagung, Berlin 23.-24.2.1995. *Fortschr Med* 114, 43-45

Heywang-Köbrunner S.H., Schlegel A., Beck R., Wendt T., Kellner W., Lommatzsch B., Untch M., Nathrath W.B. (1993); Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr* 17, 891-900

Heywang-Köbrunner S.H., Schreer I. (1996); Posttraumatische, postoperative und posttherapeutische Veränderungen. In: Heywang-Köbrunner S.H., Schreer I. (Hrsg), *Bildgebende Mammadiagnostik*. Thieme Verlag, Stuttgart. 1.Aufl, 288-322

Heywang-Köbrunner S.H., Viehweg P., Heinig A., Kuchler C. (1997); Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 24, 94-108

Interdisziplinäres Tumorzentrum der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (1998); *Mammakarzinom: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2.Aufl.

Jager J.J., Langendijk J.A., Dohmen J.P., Schreutelkamp I.L., Volovics L., van Engelshoven J.M., deJong J.M., Schouten L.J., Hupperets P.S., Blijham G.H. (1995); Mammography in the follow-up after breast-conserving treatment in cancer of the breast: suitability for mammographic interpretation, validity and interobserver variation. *Br J Radiol* 68, 754-760

Kantorowitz D.A., Poulter C.A., Rubin P., Patterson E., Sobel S.H., Sischy B., Dvoretzky P.M., Michalak W.A., Doane K. (1989); Treatment of breast cancer with segmental mastectomy alone or segmental mastectomy plus radiation. *Radiother Oncol* 15, 141-150

Kaufmann M., Jonat W., Eiermann H., Maas H. (1990); Brusterhaltende Operationen und adjuvante Therapie beim Mammakarzinom. Bericht über die National Institute of Health (NIH)-Consensus Development Conference, Washington DC, USA, 18.-21. Juni 1990, *Onkologie* 13, 394-396

Kaufmann M., Jonat W., von Minckwitz G. (2001); Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer Mammakarzinome. *Deutsches Ärzteblatt* 33, 2121-2123

Kemperman H., Borger J., Hart A., Peterse J., Bartelink H., van Dongen J. (1995); Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 31, 690-698

Kerslake R.W., Fox J.N., Carleton P.J., Imrie M.J., Cook A.M., Bowsley S.J., Horsman A. (1994); Dynamic contrast-enhanced and fat suppressed magnetic resonance imaging in suspected recurrent carcinoma of the breast: preliminary experience. *Br J Radiol* 67, 1158-1168

Kinkel K., Helbich T., Esserman L.J., Barclay J., Schwerin E.H., Sickles E.A., Hylton N.M. (2000); Dynamic high spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR* 175, 35-43

Krämer S., Schulz-Wendtland R., Hagedorn K., Bautz W., Lang N. (1998); Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 18, 2159-2161

Kreienberg R., Runnebaum I.B., Beck T. (1998); Präoperative Diagnostik und operative Therapie des Mammakarzinoms. In: Kreienberg R., Möbus V., Alt D. (Hrsg.) *Management des Mammakarzinoms*. Springer, Berlin, 134-150

Kreienberg R. (1998); Nachsorge nach Primärtherapie. In: Kreienberg R., Möbus V., Alt D. (Hrsg.) *Management des Mammakarzinoms*. Springer, Berlin, 327-331

Kuhl C.K., Bieling H.B., Lutterbey G., Sommer T., Keller E., Schild H.H. (1996); Standardisierung und Beschleunigung der quantitativen Analyse dynamischer MR-Mammographien durch Parameterbilder und automatisierte ROI-Definition. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 164, 475-482

Kuhl C.K., Mielcareck P., Klaschnik S., Leutner C., Wardelmann E., Giseke J., Schild H.H. (1999); Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211, 101-110

Kurtz J.M., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Jacquemier J., Pietra J.C., Hans D., Pollet J.F., Bressac C., Spitalier J.M. (1989); Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. *Cancer* 63, 1912-1917

Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalric R., Brandone H., Ayme Y., Hans D., Bressac C., Spitalier J.M. (1991); Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 27, 240-244

Kurtz J.M. (1999); Can more breasts be saved if chemotherapy and radiotherapy are administered concomitantly? *Ann Oncol* 10, 1409-1411

Kurtz J.M. (2001); which patients don't need a tumor-bed boost after whole-breast radiotherapy? *Strahlenther Oncol* 177, 33-36

Lewis-Jones H.G., Whitehouse G.H., Leinster S.J. (1991); The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrence breast carcinoma. *Clin Radiol* 43, 197-204

Macmillan R.D., Purushotham A.D., George W.D. (1996); Local recurrence after breast-conserving surgery for breast cancer. *Br J Surg* 83, 149-155

Markiewicz D.A., Schultz D.J., Haas J.A., Harris E.E., Fox K.R., Glick J.H., Solin L.J. (1996); The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35, 661-668

Mendelson E.B. (1992); Evaluation of the postoperative breast. *Radiol Clin North Am* 30, 107-138

Morrow M., Harris J.R., Schnitt S.J. (1995); Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 87, 1669-1673

Müller R.D., Barkhausen J., Sauerwein W., Langer R. (1998); Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. *J Comput Assist Tomogr* 22, 408-412

Müller-Schimpfle M., Rieber A., Kurz S., Stern W., Claussen C.D. (1995); Dynamische 3-D-MR-Mammographie mit Hilfe einer schnellen Gradienten-Echo-Sequenz. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 162, 13-19

Müller-Schimpfle M., Ohmenhäuser K., Sand J., Stoll P., Claussen C.D. (1997); Dynamic 3D-MR-mammography: is there a benefit of sophisticated evaluation of enhancement curves for clinical routine? *J Magn Reson Imaging* 7, 236-240

Mullen E.E., Deutsch M., Bloomer W.D. (1997); Salvage radiotherapy for local failures of lumpectomy and breast irradiation. *Radiotherapy Oncology* 42, 25-29

Mumtaz H., Davidson T., Hall-Craggs M.A., Payley M., Walmsley K., Cowley G., Taylor I. (1997); Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 84, 1147-1151

Mundinger A., Martini C., Madjar H., Laubenberger J., Gufler H., Langer M. (1996); Sonographischer und mammographischer Befundverlauf nach brusterhaltender Operation und Nachbestrahlung. *Ultraschall Med.*17, 7-13

Murray A.D., Redpath T.W., Needham G., Gilbert F.J., Brookes J.A., Eremin O. (1996); Dynamic magnetic resonance mammography of both breasts following local excision and radiotherapy for breast carcinoma. *Br J Radiol* 69, 594-600

Mussurakis S., Buckley D.L., Bowsley S.J., Carleton P.J., Fox J.N., Turnbull L.W., Horsman A. (1995); Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast combined with pharmacokinetic analysis of gadolinium-DPTA uptake in the diagnosis of local recurrence of early stage breast carcinoma. *Invest Radiol* 30, 650-662

Mussurakis S., Buckley D.L., Drew P.J., Fox J.N., Carleton P.J., Turnbull L.W., Horsman A. (1997); Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours. *Clin Radiol* 52, 516-526

Neff P.T., Bear H.D., Pierce C.V., Grimes M.M., Fleming M.D., Neifeld J.P., Arthur D., Horsley J.S., Lawrence W., Kornstein M.J. (1996); Long-term results of breast conservation therapy for breast cancer. *Ann Surg* 223, 709-716

Orel S.G., Troupin R.H., Patterson E.A., Fowble B.L. (1992); Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 183, 201-206

Orel S.G., Fowble B.L., Solin L.J., Schultz D.J., Conant E.F., Troupin R.H. (1993); Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology* 188, 189-194

Patey D.H. (1967); A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated upon between 1930-1943. *Br J cancer* 21, 260

Philpotts L.E., Lee C.H., Haffty B.G., Lange R.C., Tocino I. (1996); Mammographic findings of recurrent breast cancer after lumpectomy and radiation therapy: comparison with the primary tumour. *Radiology* 201, 767-771

Polgar C., Major T., Somogy A., Fodor J., Sulyok Z., Toth J., Forrai G., Nemeth G. (1999); Brachytherapy of the tumour bed after breast conserving surgery: new radiotherapeutic option in the management of early breast cancer. *Orv Hetil* 140, 1461-1466

Polgar C., Forrai G., Szabo E., Riedl E., Fodor J., Fernet B., Nemeth G. (1999); Radiologic follow-up after breast-conserving surgery: value of MRI examination of the breast. *Orv Hetil* 140, 2619-2625

Recht A., Come S.E., Gelman R.S., Goldstein M., Tishler S., Gore S.M., Abner A.L., Vicini F.A., Silver B., Connolly J.L. (1991); Integration of conservative surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early stage, node positive breast cancer: sequencing, timing and outcome. *J Clin Oncol* 9, 1662-1667

Recht A., Come S.E., Henderson I.C., Gelman R.S., Silver B., Hayes D.F., Shulman L.N., Harris J.R. (1996); The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 334, 1356-1361

Rieber A., Merkle E., Zeitler H., Gorich J., Kreienberg R., Brambs H.J., Tomczak R. (1997); Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 21, 780-784

Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C., Coquard R., Montbarbon X., Ardiet J.M., Mamelle N., Gerard J.P. (1997); Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomised clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15, 963-968

Sauer R. (1996); Einfluss der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Strahlenther Oncol* 172, 181-185

Schnitt S.J., Abner A., Gelman R., Connolly J.L., Recht A., Duda R.B., Eberlein T.J., Mayzel K., Silver B., Harris J.R. (1994); The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 74, 1746-1751

Slobodnikova J. (1999); Changes after conservative surgical treatment for early breast carcinoma: comparison of sonographic and bioptic findings. *Neoplasma* 46, 179-181

Soderstrom C.E., Harms S.E., Farrell R.S., Pruneda J.M., Flamig D.P. (1997); Detection with MR-imaging of residual tumour in the breast soon after surgery. *AJR Am J Roentgenol* 168, 485-488

Solin L.J., Fowble B.L., Schultz D.J., Rubenstein J.R., Goodman R.L. (1990); The detection of local recurrence after definitive irradiation for early stage carcinoma of the breast. An analysis of the results of breast biopsies performed in previously irradiated breasts. *Cancer* 65, 2497-2502

Solin L.J. (1993); Regional lymph node management in conservation treatment of early stage invasive breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26, 709-710

Statistisches Bundesamt (2000); Gesundheitswesen, Sterbefälle 1998 nach Todesursachen. In: Statistisches Jahrbuch für die BR Deutschland. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 422-425

Stomper P.C., Recht A., Berenberg A.L., Jochelson M.S., Harris J.R. (1987); Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am Roentgenol* 148, 39-43

Touboul E., Buffat L., Belkacemi Y., Lefranc J.P.; Uzan S., Lhuillier P., Faivre C., Huart J., Lotz J.P., Antoine M., Pene F., Blondon J., Izrael V., Laugier A., Schlienger M., Housset M. (1999); Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43, 25-38

Tumorzentrum München (Hrsg.) (1996); Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom. 6.Auflage, Schriftenreihe des Tumorzentrums München

Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group (1990); Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 82, 277-282

Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group (1994); Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 86, 717-722

Van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S., Lerut T., Mignolet F., Olthuis G., van der Schueren E., Sylvester R., Winter J., van Zijl K. (1992); Randomised clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 15-18

Van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S., Legrand C., Sylvester R.J., Tong D., van der Schueren E., Helle P.A., vanZijl K., Bartelink H. (2000); Long-term results of a randomised trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92, 1143-1150

Van Tienhoven G., Mijnheer B.J., Bartelink H., Gonzalez D.G. (1997); Quality assurance of the EORTC Trial 22881/10882: boost versus no boost in breast conserving therapy. An overview. *Strahlenther Onkol* 173, 201-207

Van Tienhoven G., Voogd A.C., Peterse J.L., Nielksen M., Andersen K.W., Mignolet F., Sylvester R., Fentiman I.S., van der Schueren E., van Zijl K., Blichert-Toft M., Bartelink H., Van Dongen J.A. (1999); Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 35, 32-38

Veronesi U., Banfi A., DelVecchio M., Saccozi R., Clemente C., Greco M., Luini A., Marubini E., Muscolino G., Rilke F. (1986); Comparison of Halsted mastectomy with

quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long term results. *Europ J Cancer* 22, 1085-1089

Veronesi U., Salvadori B., Luini A., Banfi A., Zucali R., DelVecchio M., Saccozzi R., Beretta E., Boracchi P. Farante G. (1990); Conservative treatment of early breast cancer: long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 211, 250-259

Veronesi U., Luini A., DelVecchio M., Greco M., Galimberti V., Merson M., Rilke F., Sacchini V., Saccozzi R., Savio T. (1993); Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 328, 1587-1591

Veronesi U., Marubini E., DelVecchio M., Manzari A., Andreola S., Greco M., Luini A., Merson M., Saccozzi R., Rilke F. (1995); Local recurrences after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 87, 19-27

Viehweg P., Heinig A., Lampe D., Buchmann J., Heywang-Köbrunner S.H. (1998); Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. *MAGMA* 7, 141-152

Viehweg P., Paprosch I., Strassinopoulou M., Heywang-Köbrunner S.H. (1998); contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: interpretation guidelines. *Top Magn Reson Imaging* 9, 17-43

Voogd A.C., van Tienhoven G., Peterse H.L., Crommelin M.A., Rutgers E.J., van de Velde C.J., van Geel B.N., Slot A., Rodrigus P.T., Jobsen J.J., von Meyenfeldt M.F., Coebergh J.W. (1999); Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 85, 437-446

Voogd A.C., van der Horst F., Crommelin M.A., Peterse J.L., van Beek M.W., Replaeer van Driel O.J., van der Heijden L.H., Coebergh J.W. (1999); The relationship between findings on pre-treatment mammograms and local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 25, 273-279

Wersebe A. (2000); Erfassung früher posttherapeutischer Gewebsveränderungen der Brust nach brusterhaltender Therapie mit der dynamischen Magnet-Resonanz-Mammographie. Med. Dissertation, Universität Tübingen

Whelan T., Clark R., Roberts R., Levine M., Foster G. (1994); Ipsilateral breast tumour recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomised trial. Investigators of the Ontario Clinical Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30, 11-16

Wolfe J.N. (1976); Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 37, 2486-2492

## 7 Anhang

### Befunderhebung

**Untersucher:**

**Nummer:**

### Beurteilbarkeit

**Abbildungsqualität der gesamten Mamma:** (1) gut beurteilbar

(2) mäßig gut beurteilbar, diagn. Aussage möglich

(3) schlecht beurteilbar, keine diagn. Aussage mögl.

falls Mammographie

**Parenchyndichte nach Wolfe**

(1) N1

(2) P1

(3) P2

(4) Dy

### Rechte Brust

**1.Läsion:**

(1) sicher keine

(2) wahrscheinlich keine

(3) unklar

(4) wahrscheinliche Läsion

(5) sichere Läsion

falls (3), (4) oder (5)

**Lokalisation:**

Segment (I-IX):

Mamillenabstand:

**Größe:**

mm:

**Dignität:**

(1) sicher benigne

(2) wahrscheinlich benigne

(3) unklar

(4) wahrscheinlich maligne

(5) sicher maligne

falls (1) oder (2)

**Art der Läsion:**

( ) Narbe

( ) Zyste

( ) andere

**2.Läsion:**

(1) sicher keine

(2) wahrscheinlich keine

(3) unklar

(4) wahrscheinliche Läsion

(5) sichere Läsion

falls (3), (4) oder (5)

**Lokalisation:**

**Größe:**

**Dignität:**

Segment (I-IX):

Mamillenabstand:

mm:

- (1) sicher benigne
- (2) wahrscheinlich benigne
- (3) unklar
- (4) wahrscheinlich maligne
- (5) sicher maligne

falls (1) oder (2)

**Art der Läsion:**

- ( ) Narbe
- ( ) Zyste
- ( ) andere

## Linke Brust

**1.Läsion:**

- (1) sicher keine
- (2) wahrscheinlich keine
- (3) unklar
- (4) wahrscheinliche Läsion
- (5) sichere Läsion

falls (3), (4) oder (5)

**Lokalisation:**

**Größe:**

**Dignität:**

Segment (I-IX):

Mamillenabstand:

mm:

- (1) sicher benigne
- (2) wahrscheinlich benigne
- (3) unklar
- (4) wahrscheinlich maligne
- (5) sicher maligne

falls (1) oder (2)

**Art der Läsion:**

- ( ) Narbe
- ( ) Zyste
- ( ) andere

**2.Läsion:**

- (1) sicher keine
- (2) wahrscheinlich keine
- (3) unklar
- (4) wahrscheinliche Läsion
- (5) sichere Läsion

falls (3), (4) oder (5)

**Lokalisation:**

Segment (I-IX):

Mamillenabstand:

**Größe:**

mm:

**Dignität:**

- (1) sicher benigne
- (2) wahrscheinlich benigne
- (3) unklar
- (4) wahrscheinlich maligne
- (5) sicher maligne

falls (1) oder (2)

**Art der Läsion:**

- ( ) Narbe
- ( ) Zyste
- ( ) andere

### **Vergleich zwischen rechter und linker Brust bezogen auf das gesamte**

**Parenchym:**

falls Mammographie (a)

**Parenchymdichte:**

- (1) rechts größer links
- (2) rechts gleich links
- (3) rechts kleiner links

falls Sonographie (b)

**Echoinhomogenität:**

- (1) rechts größer links
- (2) rechts gleich links
- (3) rechts kleiner links

falls Kernspintomographie (c)

**Kontrastmittelanreicherung:**

- (1) rechts größer links
- (2) rechts gleich links
- (3) rechts kleiner links

## Anleitung zum Ausfüllen des Befundbogens

### 1) Beurteilung der Abbildungsqualität:

Hier soll lediglich die technische Abbildungsqualität beurteilt werden ohne spezielle Berücksichtigung der Läsion. Falls aufgrund schlechter Abbildungsqualität keine diagnostische Aussage möglich ist, also (3) angekreuzt wird, braucht nicht weiter ausgefüllt zu werden.

**2) Parenchymdichte nach Wolfe:** Die Klassifikation beruht ausschließlich auf dem Erscheinungsbild des Brustparenchyms, nicht berücksichtigt werden die Haut, Gefäße, Verdichtungen, Verkalkungen, Lymphknoten, etc..

N 1: normale Brust, fettreich, trabekuläre Strukturen, bei älteren Frauen einige fibröse Strukturen möglich

P 1: hauptsächlich Fettgewebe, aber subareolär oder im oberen äußeren Quadranten prominente Milchgänge, die zwischen ein und vier mm Durchmesser haben können, streifig bis kleinfleckig

P 2: prominente Milchgänge in der Hälfte bis in der ganzen Brust, Gewebshyperplasien erzeugen z.T. Überlagerungen

Dy: extrem dichtes Parenchym, kleinere Komponente prominenter Milchgänge möglich

### 3) Läsion:

Bei der **Kernspintomographie** wurden folgende Kriterien für maligne Läsionen festgesetzt: über dem Restparenchym liegendes Enhancement innerhalb der ersten Minute nach Kontrastmittelinjektion, Signalplateau oder -rückgang nach der zweiten oder dritten Messung, eine solide Läsion, die 5 mm oder größer ist, mit heterogenem Enhancement oder unregelmäßigem Randsaum. Als Kriterien für benigne Läsionen wurden festgelegt: symmetrisches Enhancement beider Brüste, multiple punktförmige Läsionen kleiner als 5mm, die sich vom Zentrum zur Peripherie hin anreichern, Enhancement innerhalb der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe, das dem des Restparenchyms vergleichbar ist.

**Mammographische** Kriterien für maligne Läsionen sind Spiculae, unregelmäßige oder unscharfe Begrenzungen, Mikrolobuli, und polymorph gruppierte Mikrocalcificationen.

Bei der **Sonographie** gelten folgende Kriterien für maligne Läsionen: Verhältnis Höhe zu Breite der Läsion größer eins, Spiculae, unregelmäßige oder unscharfe Grenzen, dorsale Schallauslöschung, niedrige oder heterogene Echogenität, Mikrolobulierung. Für benigne Läsionen sprechen: hohe Echogenität, Makrolobulierung und eine Kapsel oder kapselähnliche glatte Grenzen.

Falls in einer Brust mehr als zwei Läsionen zu sehen sind, sollen nur die beiden suspektesten berücksichtigt werden.

### 4) Vergleich zwischen rechter und linker Brust bezogen auf das gesamte Parenchym:

Falls es sich um eine Sonographie handelt, soll die Echoinhomogenität beurteilt werden!

## Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. D. Claussen, Direktor der Abteilung für Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Tübingen, der mir die Promotion in seiner Abteilung ermöglichte.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. M. Müller-Schimpfle, Oberarzt der Abteilung für Radiologische Diagnostik, für die gute Anleitung bei der Planung, Ausführung und Bewertung der Dissertation bedanken. Seine Hilfsbereitschaft und seine freundschaftliche Art haben mich immer wieder ermutigt, auch die schwierigen Phasen zu bewältigen.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. med. W. Stern, damals ebenfalls Oberarzt in der Abteilung für Radiologische Diagnostik, inzwischen in Schorndorf als niedergelassener Radiologe tätig, und Herrn Dr. med. S. Miller, Assistenzarzt in der Abteilung für Radiologische Diagnostik, für die zahlreichen Samstage, die sie damit verbracht haben, die Untersuchungen zu befunden. Ohne ihre Bereitschaft, ihre Freizeit für wissenschaftliche Forschung einzusetzen, hätte diese Arbeit nicht durchgeführt werden können.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Dr. A. Wesebe, Ärztin im Praktikum, für deren wertvolle Vorarbeit bei der Patientenaquisition und Archivierung der Untersuchungen für diese Studie; ihre Erklärungen und die Weitergabe ihres Wissens haben mir manches erleichtert.

Frau Dr. B. Pietsch-Breitfeld, Mathematikerin aus dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, danke ich für die Beratung bei der Planung und die ermunternde Unterstützung bei der statistischen Analyse der erhobenen Daten. Ebenso Frau M. Viessmann für die geduldige Berechnung der vielen Kappa-Werte.

Ebenfalls herzlichen Dank an meinen Nachbarn Herrn Ullrich Nägele, Student der Volkswirtschaft, für die Erstellung der Datenbank und die effiziente Auswertung der erhobenen Daten mithilfe von Pivottabellen.

# Lebenslauf

## ***Persönliche Daten:***

Name            Sigrid Birrenbach  
Geburtsdatum: 17.3.1967  
Geburtsort:    Friedrichshafen  
Eltern:         Reinhold und Elisabeth Birrenbach, Diplomingenieur und Hausfrau  
Anschrift:     Französische Alle 13  
                  72072 Tübingen  
Familie:        verheiratet mit Rolf Hiemer, Diplompädagoge  
                  Sohn David 14.11.1995  
                  Tochter Miriam 27.1.1999

## ***Schulbildung:***

1973-1977     Grundschule in München-Solln  
1977-1986     Graf-Zeppelin-Gymnasium in Friedrichshafen, Abitur

## ***Berufsausbildung:***

1988-1991     Hebammenausbildung an der Universitätsfrauenklinik in Ulm

## ***Berufstätigkeit:***

1991-1992     angestellte Hebamme im Kreiskrankenhaus Waldshut  
1992-2002     angestellte Hebamme im St. Elisabeth-Krankenhaus, Freiburg  
                  seit 1993 in Teilzeit

## ***Studium:***

1993            Beginn des Medizinstudiums an der Universität Freiburg  
08.09.1995     ärztliche Vorprüfung  
28.08.1997     erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03.04.2001     zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2001-2003     Ableistung des Praktischen Jahres an der Universitätsklinik Tübingen mit  
                  Wahlfach Gynäkologie in Teilzeit  
15.05.2003     dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Tübingen, im Juni 2003