

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen –
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Vergleich der präoperativen diagnostischen Genauigkeit in der
Magnetresonanzmammografie der Brust und der Mammografie im
Hinblick auf die Nachresektionsrate bei DCIS-Patientinnen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Beckmann, Johannes Hinrich Georg

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter Professor Dr. B. Wiesinger
2. Berichterstatter Professor Dr. A. Hartkopf

Tag der Disputation: 01.02.2018

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	10
1. EINLEITUNG	11
1.1 EPIDEMIOLOGIE BRUSTKREBS ALLGEMEIN	11
1.2 DUCTALES CARCINOMA IN SITU (DCIS).....	11
1.2.1 EPIDEMIOLOGIE DCIS	11
1.2.2 PATHOGENESE DES DCIS	12
1.2.3 KLASSIFIKATION DES DCIS	12
1.3 DIAGNOSTIK DCIS.....	14
1.3.1 STELLENWERT DER MAMMOGRAFIE	15
1.3.2 STELLENWERT DES (KONTRASTMITTEL-)MRT DER BRUST	16
1.3.3 AKTUELLER VERGLEICH MX VS. KM-MRM	17
1.4 THERAPIEOPTIONEN	18
1.5 NACHRESEKTION BEI DCIS.....	19
1.6 FRAGESTELLUNG.....	20
2. MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 STUDIENDESIGN	21
2.1.1 STUDIENPOPULATION	21
2.1.3 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	22
2.1.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
2.2 ERHEBUNGSDATEN.....	23
2.3 OPERATIONSDATEN	23
2.4 HISTOPATHOLOGISCHE DATEN.....	23
2.5 RADIOLOGISCHE DATEN.....	24
2.5.1 MX-DATEN	24
2.5.2 KM-MRM-DATEN	25
2.6 DATENERFASSUNG UND AUSWERTUNG.....	26
2.6.1 EXCEL	26
2.6.2 KATEGORISIERUNG.....	26
2.6.3 JMP.....	27
2.6.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	28
2.6.5 VERWENDETE TESTS	28
2.7 DEFINITION „DIAGNOSTISCHE EMPFEHLUNG“	28
2.8 DEFINITION „HISTOLOGISCHES ERGEBNIS“	29
3. ERGEBNISSE	30
3.1 VERTEILUNG AUF DIE GRUPPEN.....	30
3.2 EPIDEMIOLOGIE DES KOLLEKTIVES	30
3.2.1 ALTER	30
3.2.2 MENOPAUSALSTATUS	30
3.3 HISTOLOGIE	31
3.3.1 HISTOLOGISCHE GRÖÙE	31
3.3.2 HISTOLOGISCHE GRUPPEN NACH GRÖÙE GEORDNET.....	32
3.3.3 GRADING.....	33
3.3.4 HISTOLOGISCHE TUMORFOKALITÄTEN	34
3.4 DIAGNOSTIK	34
3.4.1 MAMMOGRAFIE.....	35
3.4.1.1 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT DER MAMMOGRAFIE	35

3.4.1.2 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT IN DER MAMMOGRAFIE IN DEN „HISTOLOGISCHEN GRUPPEN NACH GRÖÖE GEORDNET“	36
3.4.1.3 ACR WERTE	37
3.4.1.4 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT IN DER MAMMOGRAFIE IN GRUPPE A UND GRUPPE B NACH ACR-WERTEN	38
3.4.1.5 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT IN DER MAMMOGRAFIE NACH GRADING	39
3.4.1.6 TUMORFOKALITÄTEN	40
3.4.2 KM-MRM.....	40
3.4.2.1 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT VON KM-MRM UND HISTOLOGISCHER GRÖÖE	40
3.4.2.2 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT KM-MRM IN GRUPPE A IN DEN „HISTOLOGISCHEN GRUPPEN NACH GRÖÖE GEORDNET“	41
3.4.2.3 BPE-WERTE	42
3.4.2.4 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT KM-MRM IN GRUPPE A NACH BPE	43
3.4.2.5 DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT KM-MRM IN GRUPPE A NACH GRADING	43
3.4.2.6 TUMORFOKALITÄTEN	44
3.4.3 DIAGNOSTISCHE VERGLEICHE	44
3.4.3.1 VERGLEICH IN GRUPPE A: KM-MRM VS. MAMMOGRAFIE – DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT	44
3.4.3.2 VERGLEICH GRUPPE A VS. GRUPPE B– DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT DER TUMORGRÖÖE	45
3.4.3.3 VERGLEICH GRUPPE A VS. GRUPPE B – DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT IN DEN „HISTOLOGISCHEN GRUPPEN NACH GRÖÖE GEORDNET“.....	46
3.4.3.4 VERGLEICH GRUPPE A VS. GRUPPE B – DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT NACH GRADING.....	47
3.5 DIAGNOSTISCHE EMPFEHLUNGEN	48
3.5.1 DIAGNOSTISCHE EMPFEHLUNGEN IN DEN UNTERGRUPPEN.....	48
3.5.2 DIAGNOSTISCHE EMPFEHLUNGEN IN DEN „HISTOLOGISCHEN GRUPPEN NACH GRÖÖE GEORDNET“	49
3.6 HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE	51
3.6.1 SENSITIVITÄT.....	52
3.7 VERGLEICH VON DIAGNOSTISCHER EMPFEHLUNG UND HISTOLOGISCHEM ERGEBNIS	53
3.8 OPERATIVE VERFAHREN	54
3.8.1 OPERATIVES VERFAHREN IN DEN „HISTOLOGISCHEN GRUPPEN NACH GRÖÖE GEORDNET“	55
3.8.2 ABLATIONEN	55
3.8.3 ABLATIONEN IN OP1 / OP2 / OP3 / OP4.....	56
3.8.4. RESEKTIONSRRÄNDER.....	57
3.9 ÜBEREINSTIMMUNG VON DIAGNOSTISCHER EMPFEHLUNG UND OPERATIVEM VERFAHREN	58
3.10 NACHRESEKTIONEN.....	61
3.10.1 RATE UND ANZAHL	61
3.10.2 NACHRESEKTIONEN IN DEN „HISTOLOGISCHEN GRUPPEN NACH GRÖÖE GEORDNET“	63
3.10.3 NACHRESEKTION UND DIAGNOSTISCHE EXAKTHEIT	64
3.10.4 NACHRESEKTION UND DIAGNOSTISCHE EMPFEHLUNG.....	65
3.10.5 NACHRESEKTION UND OPERATIVES VERFAHREN.....	67
3.11 BESPRECHUNG UND AUSWERTUNG NACHRESEKTIERTER PATIENTINNEN	67
3.11.1 GRUPPE A.....	67
3.11.2 GRUPPE B.....	68
3.12 BEISPIELE AUS DER BILDGEBUNG	70
4. DISKUSSION	78
4.1 SENSITIVITÄT DER KM-MRM	78

4.2 AUSWIRKUNG DES KM-MRM AUF DIE NACHRESEKTIONSRATE	81
5. ZUSAMMENFASSUNG	87
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	89
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	97
8. DANKSAGUNG	98
9. LEBENSLAUF	99

Abkürzungsverzeichnis

Abl.	-	Ablatio
ACR	-	American College of Radiologie
BET	-	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	-	Breast Imaging Reporting and Data System
BPE	-	Background Parenchymal Enhancement
bzgl.	-	bezüglich
ca.	-	circa
DCIS	-	Ductales Carcinoma in situ
diag.	-	diagnostische
et al.	-	et alii
EUSOMA	-	European Society of Breast Cancer Specialists
FFE	-	Bezeichnung einer Gradientenechosequenz
ggf.	-	gegebenenfalls
HER-2	-	epidermaler Wachstumsrezeptor
i.d.R.	-	in der Regel
i.v.	-	intravenös
JMP	-	Statistikprogramm
kg KG	-	Kilogramm Körpergewicht
KM	-	Kontrastmittel
KM-MRM	-	Kontrastmittel Magnetresonanzmammografie
L-cc		linke Brust in cranio-caudaler Aufnahme
L-mlo		linke Brust in medio-lateral-obliker Aufnahme
MCa	-	Mammacarcinom
min.	-	mindestens
mm	-	Millimeter
mmol	-	Milli Mol
MR	-	Magnetresonanztomografie
MRM	-	Magnetresonanzmammografie
MRT	-	Magnetresonanztomografie
MX	-	Mammografie
MZ	-	Multizentrität
NR	-	Nachresektion
OP	-	Operation
R-cc		rechte Brust in cranio-caudaler Aufnahme
R-mlo		rechte Brust in medio-lateral-obliker Aufnahme
R0	-	tumorfreier Resektionsrand
R1	-	tumorpositiver Resektionsrand
STIR	-	Bildgebungssequenz im MRT
T1	-	Bildgebungssequenz im MRT
T2	-	Bildgebungssequenz im MRT
TNM	-	Tumorformel: T=Tumor; N=Nodal; M=Metastasen
UKT	-	Universitätsklinik Tübingen
WHO	-	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 „Screenshot I von Datentabelle“	Seite 23
Abb. 2 „Screenshot II von Datentabelle“	Seite 24
Abb. 3 „Screenshot III von Datentabelle“	Seite 25
Abb. 4 „Screenshot IV von Datentabelle“	Seite 25
Abb. 5 „9-Feldertafel für Untergruppen NR / non NR“	Seite 26
Abb. 6 „Menopausalstatus-Verteilung in Gruppe A und B“	Seite 30
Abb. 7 „mediane histolog. TumorgroÙe in allen Gruppen“	Seite 31
Abb. 8 „absolute Verteilung in Gruppe A und B auf die histolog. Gruppen nach GröÙe geordnet“	Seite 32
Abb. 9 „Verteilung des Grading auf die Gruppen“	Seite 33
Abb. 10 „Verteilung der Tumorfokalitäten auf die Gruppen“	Seite 34
Abb. 11 „Boxplot absolute Abweichung MX in Gruppe A“	Seite 35
Abb. 12 „Boxplot absolute Abweichung MX in Gruppe B“	Seite 35
Abb. 13 „Verteilung absolute Abweichung MX in Gruppe A und B“	Seite 36
Abb. 14 „mediane Abweichung MX in Gruppe A und B“	Seite 37
Abb. 15 „Verteilung ACR-Werte in Gruppe A und B“	Seite 38
Abb. 16 „Korrelation nach ACR-Wert in Gruppe A und B“	Seite 39
Abb. 17 „Korrelation nach Grading in Gruppe A und B“	Seite 40
Abb. 18 „Boxplot absolute Abweichung KM-MRM“	Seite 41
Abb. 19 „Korrelation KM-MRM in den histolog. Gruppen nach GröÙe geordnet“	Seite 42
Abb. 20 „Verteilung BPE-Werte“	Seite 42
Abb. 21 „Korrelation nach BPE-Wert“	Seite 43
Abb. 22 „KM-MRM: Korrelation nach Grading“	Seite 44
Abb. 23 „Verteilung Abweichung KM-MRM und MX Gruppe A“	Seite 45
Abb. 24 „Korrelation KM-MRM und MX Gruppe A und B“	Seite 46
Abb. 25 „Korrelation KM-MRM und MX aus Gruppe A und B in den histolog. Gruppen nach GröÙe geordnet“	Seite 47
Abb. 26 „Korrelation KM-MRM und MX aus Gruppe A und B nach Grading“	Seite 48
Abb. 27 „Anzahl der diagnostischen Empfehlungen in den Untergruppen“	Seite 49
Abb. 28 „Anzahl der diagnostischen Empfehlungen in den histolog. Gruppen nach GröÙe geordnet“	Seite 50
Abb. 29 „Anzahl der histologischen Ergebnisse in den Untergruppen“	Seite 52

Abb. 30 „Verteilung von Übereinstimmung diagnostischer Empfehlung und histolog. Ergebnis in den Untergruppen“	Seite 53
Abb. 31 „Anzahl der initialen Operationsverfahren in den Untergruppen“	Seite 54
Abb. 32 „Anzahl der initialen Operationsverfahren in den histolog. Gruppen nach Größe geordnet“	Seite 55
Abb. 33 „Verteilung der Ablationen in den Gruppen“	Seite 56
Abb. 34 „Verteilung der Ablationen in den Gruppen nach Operation“	Seite 57
Abb. 35 „Verteilung der Resektionsränder nach der initialen Operation in den Untergruppen“	Seite 58
Abb. 36 „Verteilung der diagnostischen Empfehlung und dem initialen Operationsverfahren auf die Untergruppen“	Seite 60
Abb. 38 „Anzahl der Nachresektionen in den Gruppen“	Seite 62
Abb. 39 „Nachresektionen in Gruppe A nach histolog. Gruppen nach Größe geordnet“	Seite 63
Abb. 40 „Nachresektionen in Gruppe B nach histolog. Gruppen nach Größe geordnet“	Seite 63
Abb. 41 „Korrelation KM-MRM und MX in beiden Gruppen bei NR und non NR“	Seite 65
Abb. 42 „Verteilung nachoperierter Pat mit diagnostischer Empfehlung BET in A NR und B NR“	Seite 66
Abb. 43 „Verteilung nachoperierter Pat mit diagnostischer Empfehlung Ablatio in A NR und B NR“	Seite 66
Abb. 44 „initiales Operationsverfahren und Nachresektion“	Seite 67
Abb. 45 „Mammografie Beispiel 1“	Seite 70
Abb. 46 „Mammografie Beispiel 2“	Seite 70
Abb. 47 „Mammografie Beispiel 3“	Seite 70
Abb. 48 „Mammografie Beispiel 4“	Seite 70
Abb. 49 „Mammografie Beispiel 5“	Seite 71
Abb. 50 „Mammografie Beispiel 6“	Seite 71
Abb. 51 „Mammografie Beispiel 7“	Seite 71
Abb. 52 „Mammografie Beispiel 8“	Seite 71
Abb. 53 „Mammografie Beispiel 9“	Seite 72
Abb. 54 „Mammografie Beispiel 10“	Seite 72
Abb. 55 „Mammografie Beispiel 11“	Seite 72
Abb. 56 „Mammografie Beispiel 12“	Seite 72
Abb. 57 „KM-MRM Beispiel 1“	Seite 73

Abb. 58 „Mammografie Beispiel 13	Seite 74
Abb. 59 „Mammografie Beispiel 14“	Seite 74
Abb. 60 „Mammografie Beispiel 15“	Seite 74
Abb. 61 „Mammografie Beispiel 16“	Seite 74
Abb. 62 „KM-MRM Beispiel 2“	Seite 75
Abb. 63 „Mammografie Beispiel 17“	Seite 75
Abb. 64 „Mammografie Beispiel 18“	Seite 75
Abb. 65 „Mammografie Beispiel 19“	Seite 76
Abb. 66 „Mammografie Beispiel 20“	Seite 76
Abb. 67 „KM-MRM Beispiel 3“	Seite 76
Abb. 68 „Mammografie Beispiel 21“	Seite 77
Abb. 69 „Mammografie Beispiel 22“	Seite 77
Abb. 70 „Mammografie Beispiel 23“	Seite 77
Abb. 71 „Mammografie Beispiel 24“	Seite 77

Tabellenverzeichnis

Tab.1 „WHO-Klassifikation DCIS“	Seite 13
Tab. 2 „Kern-Grading DCIS“	Seite 13
Tab. 3 „Van Nuys Prognostic Index“	Seite 14
Tab. 4 „BI-RADS Kategorien“	Seite 15
Tab. 5 „histologische Gruppen nach Größe geordnet“	Seite 27
Tab. 6 „Verteilung der diagnostischen Empfehlung in den histolog. Gruppen nach Größe geordnet nach Untergruppen“	Seite 51
Tab. 7 „Sensitivität KM-MRM und MX in den Gruppen“	Seite 52
Tab. 8 „Verteilung der Resektionsränder nach der initialen Operation in den Untergruppen“	Seite 58
Tab. 9 „Verteilung der diagnostischen Empfehlung und dem initialen Operationsverfahren in den Gruppen und Untergruppen“	Seite 59
Tab. 10 „Verteilung der Patientinnen mit Ablatio-Empfehlung und BET-Operation auf die Untergruppen“	Seite 60
Tab. 12 „Nachresektionsrate in den Gruppen	Seite 62
Tab. 13 „Nachresektionen in den Untergruppen nach histolog. Gruppen nach Größe geordnet“	Seite 64
Tab. 14 „Verteilung für mögliche Nachresektionsursache in den Gruppen“	Seite 69

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie Brustkrebs allgemein

Mit 72.000 Neuerkrankungen pro Jahr (2015) in Deutschland, registriert vom Robert Koch Institut, Tendenz steigend, ist Brustkrebs mit 29% das häufigste Malignom der Frau (Eisemann, Waldmann et al. 2013). Das Lebenszeitrisiko liegt in Deutschland bei 12,9% (Benson, Jatoi et al. 2009). Laut dem statistischen Bundesamt steht für das Jahr 2012 mit 17.573 verstorbenen Frauen Brustkrebs auf Platz 1 (17,8%) aller Malignomtoden in Deutschland (*Statistisches Bundesamt 2010*). In der Gruppe der 35-60jährigen Frauen macht er 29% der Krebstoten aus (GeKID 2010). Die Sterblichkeitsrate konnte zwischen 2003 bis 2009 um ca. 9% gesenkt werden und die fünf Jahres-Überlebensrate nahm in dieser Zeitspanne von 79% auf 86% zu (Eisemann, Waldmann et al. 2013).

1.2 Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

1.2.1 Epidemiologie DCIS

Ähnliche Zahlen gelten auch für das ductale Carcinoma in situ (DCIS), eine präinvasive Neoplasie des Milchgangsepithels (Vaidya, Vaidya et al. 2015). Burstein et al. berichten von einer Inzidenz des DCIS im Mammografiescreening in den USA 2004 von 32,5% (Burstein, Polyak et al. 2004). Es betrifft vor allem Frauen über 50 Jahre stärker (Kuerer, Albarracin et al. 2009, Vaidya, Vaidya et al. 2015). Von den malignen Neoplasien der Brust beträgt der Anteil des DCIS nach Farley et al. 25% (Sakorafas, Farley et al. 2008). Van Dongen et al. kommen in einer Studie auf 17-34% DCIS Diagnosen bei den über die Mammografie (MX) auffällig gewordenen Brustläsionen (van Dongen, Fentiman et al. 1989, Lagios 1990). Die Detektionsrate und somit auch die Inzidenz haben sich über das flächendeckende Mammographie Screening erhöht (Faverly, Burgers et al. 1994, Ernster, Barclay et al. 1996). Die Wahrscheinlichkeit des Übergangs in ein invasives Carcinom hängt von der Histologie des Carcinoms ab und beträgt je nach Beobachtungszeitraum laut Hartmann et al. 14-53% (Hartmann, Sellers et al. 2005). Um die Wachstumsgeschwindigkeit eines DCIS zu beschreiben, die

einer der wichtigsten Prädiktoren für einen möglichen Übergang in eine Invasion ist, wird der Begriff des Tumorgradings aus dem Jahr 1957 in durch die WHO angepasster Form benutzt (Bloom and Richardson 1957). Ein noch wenig entartetes, gut differenziertes low-grade DCIS braucht nach Beobachtungen ggf. ein Jahrzehnt bis zur Entstehung eines invasiven Carcinoms (Erbas, Provenzano et al. 2006). Ein stark entartetes, kaum mehr differenziertes high-grade DCIS hingegen durchdringt wahrscheinlicher und deutlich schneller die anatomischen Grenzen und wird zum invasiven Carcinom (Betsill, Rosen et al. 1978, Leonard and Swain 2004, Sanders, Schuyler et al. 2005). Das Risiko einer DCIS Patientin für die Entstehung eines invasiven Mammacarcinoms (MCa) ist laut Ernster et al. bis zu 50% erhöht. Die Inzidenz nimmt erst wieder ab dem 70. Lebensjahr ab (Ernster, Ballard-Barbash et al. 2002, Erbas, Provenzano et al. 2006, Lebeau 2006).

1.2.2 Pathogenese des DCIS

Das maligne DCIS entsteht im Milchgangsystem der Brust und überschreitet dabei die natürlichen Grenzen des Milchgangsepithels nicht (non invasives Wachstum). Die Ausbreitung kann kontinuierlich oder diskontinuierlich stattfinden. So kann es zentral, peripher aber auch lateral in angrenzende Milchgangsysteme einwachsen (Ohtake, Abe et al. 1995).

Faverly et al. untersuchten 1994 die Verteilungsmuster des DCIS. So tritt DCIS in ca. 90% der Fälle unizentrisch auf. Aber auch ein multifokales und somit diskontinuierliches Wachstum ist möglich. Dieses ist vor allem in der Gruppe der low-grade DCIS häufiger, während in der high-grade Gruppe mit über 90% ein kontinuierliches Wachstum auftritt (Faverly, Burgers et al. 1994).

1.2.3 Klassifikation des DCIS

Zur Klassifizierung werden die Holland Klassifikation (Holland, Peterse et al. 1994) und die Van Nuys Klassifizierung genutzt (Silverstein, Lagios et al. 1996). Die Einteilung in die Gradings „low“, „intermediate“ und „high“ erfolgt anhand von

histologischen und zytologischen Merkmalen und wird in der WHO Klassifikation (Bocker 2002) wie folgt dargestellt:

Tab. 1 „WHO-Klassifikation DCIS“

Einteilungskriterien (Kalzifikation, Nekrosen, Architektur, Zytologie und Kerngrad) für die Entartungsgrade „low“, „intermediate“ und „high“

Grad	Kalzifikation	Nekrosen	Architektur	Zytologie	Kerngrad
low	Lamellär	Nein	Bögen, kribiform, mikropapillär	Klein, monomorph	Klein (K1)
intermediate	Lamellär, amorph	K1 ja K2 ja oder nein	Solide, kribiform, mikropapillär	Ähnlich wie low-grade	Klein (K1) o. intermediärer Kerngrad (K2)
high	Amorph	Ja oder nein	Eine Zellage, kribiform, mikropapillär	Hochgradige Zellatypien	pleomorph

Das Nukleäre Grading ist 1997 (1997) durch das Consensus Conference Committee klassifiziert worden und hat in Studien eine wichtige Stellung bezüglich der Lokalrezidiv-Wahrscheinlichkeit und Prognose eingenommen (Reiner 2000).

Tab.2 „Kern-Grading DCIS“.

Kriterien bzgl. der Kernmorphologie für die Entartungsgrade „low“, „intermediate“ und „high“.

Kriterium	Kerngrad 1 – low	Kerngrad 2 – intermediate	Kerngrad 3 - high
Kernform	Monoton und isomorph	Weder Kerngrad 1 noch Kerngrad 3	pleomorph
Kerngröße	1,5 – 2 Erythrozytendurchmesser		>3 Erythrozytendurchmesser
Chromatin	Diffus, feinkörnig		Vesikulär, unregelmäßig
Nukleoli	Gelegentlich		Prominent, multipel
Mitosen	Selten		teils auffällig

Prognostisch gelten die Parameter Größe des DCIS, Resektionsrand und Malignitätsgrad als relevant und sind im Van Nuys Prognostic Index festgehalten, der sich aus der Van Nuys Klassifikation ableitet (Silverstein, Craig et al. 1996). Zwischen drei bis neun Punkten werden als Summe (1-3 Punkte je Parameter) vergeben. Die Gesamtpunktzahl soll als Richtlinie für die weitere Therapie gelten. Eine alleinige brusterhaltende Therapie kommt bei drei oder vier Punkten noch in Frage. Fünf, sechs oder sieben Punkte erfordern eine zusätzlich, adjuvante Strahlentherapie (Radiatio). Eine Mastektomie (Ablatio) ist bei acht und neun Punkten indiziert (Winzer 2005).

Tab. 3 „Van Nuys Prognostic Index“

Punkteverteilung im Van Nuys Prognostic Index für die Kriterien „Ausdehnung“, „R-Status“ und Grading.

Punkte	Ausdehnung	R-Status	Grading
je 1 Punkt für	<16mm	R0 (>9mm)	low
je 2 Punkte für	16-40mm	bedingt R0 (1-9mm)	intermediate
je 3 Punkte für	>40mm	R1	high

In der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) und der E.C. Working Group of breast screening pathology fällt ein DCIS in die Kategorie B5 und gilt damit als maligne. Die Therapieplanung sollte vom Kerngrading, der Größe, der Art der Architekturstörung, dem Verteilungsmuster, dem Nachweis von Nekrosen und dem durch die OP erzeugten Resektionsrand mit einem Sicherheitsabstand von min. 2mm (Dunne, Burke et al. 2009) abhängig gemacht werden und hat entscheidenden Einfluss auf die Prognose (Lagios 1990, Reiner 2000) (EC working group 2001, NHSBSP 2001).

1.3 Diagnostik DCIS

Zur obligaten Basisdiagnostik gehören in der klinischen Untersuchung die Inspektion und Palpation der Brust und ihrer Lymphabflussgebiete. Die routinemäßig angewandte Bildgebung besteht aus einer Sonografie und der Mammografie (Harnett, Smallwood et al. 2009) (NZGG 2009). Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung bedürfen einer weiteren diagnostischen Abklärung durch Sonografie und Mammografie und ggf. einer histopathologischen Sicherung (Harnett, Smallwood et al. 2009).

Für junge Frauen unter 40 Jahren gilt die Sonografie als diagnostisches Tool erster Wahl beim symptomatischen Befund (Nothacker, Duda et al. 2009). Präinvasive Läsionen sind jedoch meistens nicht palpabel und in der Sonografie okkult (Corsetti, Ferrari et al. 2006, Nothacker, Duda et al. 2009). Für die histopathologische Sicherung der Läsion wird am häufigsten eine

mammografisch gesteuerte Stanze genutzt (Silverstein, Lagios et al. 2005). Durch die BI-RADS Klassifikation wird in der jeweiligen Bildgebung die Wahrscheinlichkeit einer Malignität festgelegt (Kaltenbach, Brandenbusch et al. 2017, Sardanelli, Fallenberg et al. 2017).

Tab. 4 „BI-RADS Kategorien“

BI-RADS Kategorien und ihre zugehörige Bedeutung

BI-RADS Kategorie	Bedeutung
0	Unvollständige Untersuchung
I	Negativer Befund
II	Sicher gutartiger Befund
III	Vermutlich gutartiger Befund mit <2% Malignomswahrscheinlichkeit. Kontrolle in sechs Monaten
IV	Suspekter Befund. Biopsie-Empfehlung
V	Vermutlich bösartiger Befund mit >95% Malignomswahrscheinlichkeit. Biopsie notwendig.
VI	Malignität durch Biopsie gesichert - Therapieplanung

1.3.1 Stellenwert der Mammografie

Die Mammografie (MX) ist das einzige über eine breite Studienlage als sinnhaft gesicherte Bildgebungsverfahren, dass in den aktuellen S3-Leitlinien zur Diagnostik und im Screening empfohlen wird (Frauen >40 Jahre) (Harnett, Smallwood et al. 2009) (NZGG 2009). Der Brustultraschall ist bei einer hohen Dichte des Brustdrüsengewebes in der MX (ACR III und IV) ergänzend durchzuführen (Nothacker, Duda et al. 2009), aber routinemäßig ineffizient (Corsetti, Ferrari et al. 2006). Des Weiteren ist die Sonographie ergänzend bei BI-RADS 0-, III-, IV- und V-Befunden in der MX und mammografisch unklaren Befunden hinzuziehen.

Die Detektionsraten für DCIS liegen in der MX bei bis zu 86% und sind stark abhängig von der Verkalkung und dem Grading der meist nicht palpablen Läsion (Wiechmann and Kuerer 2008). Häufig tritt ein DCIS als Zufallsbefund zusätzlich zu einem invasiven Mammacarcinom in der Diagnostik auf (Ernster, Ballard-Barbash et al. 2002).

Grundsätzlich besteht somit die Gefahr, dass eine DCIS-Läsion in der

Mammografie okkult bleibt, ebenso das Risiko, dass die Größe des DCIS unterschätzt wird, oder bei beim Vorliegen eines multifokalen Geschehens mit mehreren Herden nicht alle abgebildet werden (Berg, Gutierrez et al. 2004, Kuhl 2006). Die Mammografie ist somit in manchen Fällen nicht ausreichend sensitiv für die DCIS-Diagnostik (Berg, Gutierrez et al. 2004, Kuerer, Albarracin et al. 2009).

1.3.2 Stellenwert des (Kontrastmittel-)MRT der Brust

Das MRT der Brust (Magnetresonanzmammografie=MRM) wird aktuell auf Grund der unzureichenden Studienlage und den hohen Kosten nicht zur Basisdiagnostik empfohlen (Houssami, Ciatto et al. 2008, Harnett, Smallwood et al. 2009, Turnbull, Brown et al. 2010) (NZGG 2009). Für das Kontrastmittel-MRT der Brust (KM-MRM) sind gesonderte Indikationen in der aktuellen S3-Leitlinie aufgeführt. Diese sind:

- unklare lokoregionäre Carcinom-Ausbreitung nach konventioneller Diagnostik
- lobuläres Carcinom
- Verdacht auf Multizentrität eines Carcinoms
- positiver Nodalstatus bei fehlendem Primärherd
- hohes genetisches Risiko
- Frauen mit Brustimplantaten oder voroperierten Brüsten
- Frauen < 40 Jahre
- Beurteilung einer neoadjuvanten Chemotherapie
- ACR III / IV mit schlechter Beurteilungsmöglichkeit
- Rezidivdiagnostik

(Albert, Altland et al. 2008) (Interdisziplinäre S3-Leitlinie 2012)

Eine Expertengruppe der European Society of Cancer Specialists (EUSOMA) prüfte diese Indikationen auf einem Kongress 2008 auf ihre Evidenz und führte außerdem als weitere Indikationen

- die männliche Brust
- Staging für die Planung der Behandlung (vor neoadjuvanter Therapie)
- entzündlicher Brustkrebs

an (Sardanelli, Boetes et al. 2010).

Die KM-MRM ist den Guidelines nach nur als ergänzende Diagnostik zu sehen und sollte nur genutzt werden, wenn zeitgleich die Möglichkeit zur MR-gestützten Probengewinnung, einer Vakuumbiopsie, (Albert, Altland et al. 2008, Sardanelli, Boetes et al. 2010) besteht (Albert, Altland et al. 2008, Albert, Altland et al. 2008, Albert, Altland et al. 2009) (Interdisziplinäre S3-Leitlinie 2012). Die MRM sollte immer mit Kontrastmittel (KM) auf Gadolinium Basis durchgeführt werden (Gorczyca, Gorczyca et al. 2007).

1.3.3 Vergleich MX vs. KM-MRM

Die KM-MRM ist einigen Studien der MX bzgl. der Sensitivität bei DCIS-Patientinnen überlegen. Vor allem die high-grade DCIS-Läsionen sind in der MRM besser darstellbar (Kuhl, Schrading et al. 2007). In einer Studie mit 167 Frauen mit reinem DCIS blieb die MX von 89 Frauen mit einer high-grade-Läsion (in 48% der Fälle) okkult, während die KM-MRM 87 (98%) dieser Fälle aufdeckte. Fasste man low-, intermediate- und high-grade-Läsionen zusammen in eine Gruppe zeigte die KM-MRM mit 92% eine signifikant höhere Sensitivität als die MX (56%). Unklar bleibt der Stellenwert der KM-MRM in der Diagnostik des DCIS (Albert, Altland et al. 2008), auch wenn die hohe Sensitivität der KM-MRM im Vergleich zur MX in weiteren Studien mehrfach nachgewiesen wurde (KM-MRM 81%, MX 66%, die Kombination aus KM-MRM und MX 82%) (Sardanelli, Boetes et al. 2010, Skaane, Bandos et al. 2013). Die EUSOMA kam 2010 zu der Aussage, dass die KM-MRM mit 38-64% genauer die Tumorgröße des DCIS bestimmen konnte als die MX mit 27-43% (Sardanelli, Boetes et al. 2010). Zusätzlich verspricht man sich durch das Kontrastmittel-Enhancement weitere

pathophysiologische Eigenschaften der Läsion sichtbar zu machen (Heywang-Kobrunner, Bick et al. 2001).

Klinische Entscheidungen über die möglichen OP Techniken, die brusterhaltende Therapie (BET) oder die Abnahme der Brust durch eine Mastektomie (Ablatio), werden ebenso durch die KM-MRM beeinflusst. Die Indikationen für eine KM-MRM an der Universität Tübingen sind mit den S3-Leitlinien-Indikationen identisch, jedoch findet hier eine großzügigere Anwendung der KM-MRM statt, da durch die Anwendung der KM-MRM in einem zuvor untersuchten großen Kollektiv bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Mammacarcinom durch einen Zugewinn an Informationen in 20,3% der Fälle und somit in dieser empirischen Auswertung signifikant das operative Procedere zu Gunsten der Patientin beeinflusst und dadurch die Nachresektionshäufigkeit signifikant reduziert werden konnte (Wiesinger, B. 2017, persönliche Mitteilung)

1.4 Therapieoptionen

Bei den operativen Therapiemöglichkeiten stehen sich die Brusterhaltende Therapie (BET) und die Mastektomie (Ablatio = Abl.) gegenüber. Primäres Ziel ist bei beiden Methoden die onkologisch vollständige Entfernung des DCIS.

Mit fast 100% verhindert die Ablatio ein Rezidiv (Silverstein, Barth et al. 1995). Sie kann aber auch bei kleineren DCIS eine Übertherapie darstellen. Angestrebt wird bei möglichst vielen Patientinnen eine BET unter Beachtung der Tumorgöße zum Brustvolumen (Leonard and Swain 2004)(S3LL). Nach Hughes et al. wird die alleinige brust-erhaltende operative Sanierung aufgrund der geringen Studienlage nicht empfohlen (Hughes, Wang et al. 2009). Eine vergleichbare Rezidivrisikoreduktion wie durch die Ablatio bleibt aus (Sautter-Bihl, Budach et al. 2007). So senkt laut Studien eine nach einer brusterhaltenden OP durchgeführte Radiatio das Rezidivrisiko um etwa 47% (Group, Group et al. 2006). Die häufige Unifokalität des DCIS macht eine segmental orientierte Operation mit Sicherheitsabstand der Resektionsränder theoretisch möglich (Macdonald, Silverstein et al. 2006, Solin 2006). Diese wird meistens mit einer

anschließenden adjuvanten Strahlentherapie (Radiatio) und/oder Hormontherapie kombiniert. Der Schnittrand gilt nach einer Metaanalyse durch Dunne et al. als wichtigster Prädiktor im Hinblick auf die Rezidivrate und sollte bei min. 2mm liegen (Dunne, Burke et al. 2009). Auch das Alter (<45 Jahre) und das Grading (vor allem high-grade) der Läsion sind weitere Faktoren, die nach erfolgter BET, neben dem bereits beschriebenen Sicherheitsabstand des Resektionsrandes, mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen (Bijker, Peterse et al. 2001).

Die sicherste lokale Kontrolle bietet somit die einfache Mastektomie (Ablatio), die jedoch mit einer Senkung der Lebensqualität und ohne nachweisbaren Überlebensvorteil einhergeht (Albert, Altland et al. 2008).

1.5 Nachresektion bei DCIS

Das Nachresektionsrisiko gilt bei Brustkrebs grundsätzlich als hoch, liegt aber bei DCIS Patientinnen noch einmal höher, da diese Läsionen außerhalb des Screenings meist erst ab einer gewissen Größe auffallen und auf Grund ihrer non palpablen, flächenhaften Ausbreitung oft einer größeren und somit nur schwer kosmetisch zufriedenstellenden Resektion bedürfen. Aufgrund der oft diffusen Ausdehnung und der mammografisch zum Teil unzureichenden diagnostischen Korrelation zwischen Mikrokalk und der histologischen Größe des DCIS ist ein DCIS diagnostisch nur schwer zu erfassen. Das Risiko für einen positiven (R1) Schnittrand lag in Studien bei zwischen 10% (Biglia, Ponzzone et al. 2014) und bis zu 56,3% bei besonders großen („extensiv“) DCIS-Läsionen. Für einen bedingt negativen Schnittrand (1-9mm = R0-bedingt) gelten Werte von 17% (Hayashi, Tsunoda et al. 2012, Knuttel, van der Velden et al. 2016). Je größer das DCIS, desto unklarer der Resektionsrandstatus (Hayashi, Tsunoda et al. 2012). Bei großen DCIS erhöht sich die Rezidivwahrscheinlichkeit und der Resektionsrand ist ebenso bei größeren DCIS geringer (Macdonald, Silverstein et al. 2006, Hayashi, Tsunoda et al. 2012). Um die Rezidivrate gering zu halten

ist eine R0-Resektion anzustreben. Andernfalls gilt es zu prüfen, ob der Schnitttrand eine Indikation für eine Nachresektion darstellt.

1.6. Fragestellung

Die Arbeitshypothese dieser Dissertationsarbeit ist, dass die bessere Sensitivität der KM-MRM in Verbindung mit einer Mammografie eine genauere (Ausbreitungs-)Diagnostik bei DCIS-Patientinnen im Vergleich zur alleinigen Mammografie leistet und dass sich bei verbesserter diagnostischer Sensitivität die Nachresektionsrate verringert. Daraus ergeben sich folgende zwei Fragestellungen:

- 1) Ist die Kombination aus MX und KM-MRM im Vergleich zur MX sensitiver und korreliert sie besser mit der histopathologisch gesicherten Tumorgroße bei DCIS Patientinnen?
- 2) Kann die Kombination aus MX und KM-MRM gegenüber der MX die Nachresektionsrate bei DCIS Patientinnen senken und bringt sie somit einen klinischen Benefit?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die die Daten aus der radiologischen Diagnostik (MX und KM-MRM), dem histopathologischen Befund und der operativen Versorgung von DCIS-Patientinnen der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen aus dem Zeitraum der Jahre 2008-2015 aufarbeitet.

Dazu wurden präoperative und postoperative Tumorkonferenzprotokolle und die digitalen Krankenakten der Patientinnen herangezogen, um sie anschließend durch Bildung von begründeten Subkategorien tabellarisch darzustellen. Das Bildgebungsmaterial aus MX und KM-MRM, gespeichert auf den Servern der Universitätsklinik, wurde von zwei senologisch erfahrenden Fachärzten der Radiologie ausgewertet und die Ergebnisse ebenfalls in die erstellte Datentabelle eingepflegt.

2.1.1 Studienpopulation

Zur Auswertung herangezogen wurden die Datensätze von 334 Patientinnen, bei denen zwischen 2008 und 2015 die Diagnose eines solitären DCIS ohne invasives Mammacarcinom in der radiologischen Abteilung der Frauenklinik gestellt und durch eine Biopsie gesichert wurde. Auch die anschließende Operation erfolgte am UKT.

39 Datensätze konnten nicht in die Auswertung einbezogen werden:

- Bei 26 Patientinnen waren die Tumorkonferenzprotokolle fehlerhaft.
- Bei vier Frauen wurde nach der Biopsie in der endgültigen Histopathologie ein minimal invasiver Anteil nachgewiesen.
- Bei drei Patientinnen wurde die Biopsie extern durchgeführt.
- Bei sechs weiteren Patientinnen lag ein Rezidiv und kein Primärtumor vor.

Die verbliebenen 295 Patientinnen stellen das Gesamtkollektiv der zu begutachtenden Daten dar. Von dieser Gruppe erhielten 123 Patientinnen ergänzend zu der Mammografie ein KM-MRM und bildeten die Ergebnisgruppe (Gruppe) A.

Die Gruppe B umfasst die weiteren 172 Patientinnen, die nur eine Mammografie bekamen.

2.1.3 Einschlusskriterien

- reines DCIS, keine invasive Komponente
- kein Mammacarcinom in der Vorgeschichte
- 2008-2015 komplette Diagnostik (Bildgebung und Biopsie) am Universitäts Klinikum Tübingen
- OP am Universitäts Klinikum Tübingen
- vollständige Krankenakten bzgl. PräOP- und PostOP-Protokollen der Tumorkonferenz und somit ein nachvollziehbarer Behandlungsablauf (Diese Protokolle wurden seitens der Fachabteilung Gynäkologie erstellt. Bei der jeweiligen Konferenz waren anwesend: Prä-OP: ein Operateur (Gynäkologe), ein Radiologe, ein Pathologe und ggf. ein Onkologe (Gynäkologe)
Post-OP: ein Operateur (Gynäkologe), ein Radiologe, ein Pathologe, ein Strahlentherapeut sowie ein Onkologe (Gynäkologe))
- vollständiges Bildmaterial aus den jeweiligen radiologischen Untersuchungen (Sonografie in Studie nicht beachtet)

2.1.4 Ausschlusskriterien

- DCIS mit minimal invasiver Komponente
- Unvollständigkeit der Daten
- Fehlerhaftes Bildmaterial

2.2 Erhebungsdaten

Patientenspezifische Angaben: Geburtsdatum, OP Datum, Alter zum Diagnosezeitpunkt, Menopausalstatus, studienspezifische Patientenummer, Patientenummer im ISH (Krankenaktenverwaltungssystem) System des UKT.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Pi	Gruppe	Pat Name	Geb Datum	OP Datum	Alter bei Diagnose	Menopause	OPI	Abstand1	Richtung1	OP2
2	1	A	xxx	x	20.05.10	57	prä	BET	0	medial	NR
3	3	A	xxx	x	14.08.12	61	post	BET	0	caudal mammilär	NR
4	5	A	xxx	x	10.02.14	68	prä	BET	4	caudal	
5	6	A	xxx	x	07.12.11	57	post	BET	1	cranial	NR
6	7	A	xxx	x	22.01.14	59	prä	Abl	3	dorsal	
7	8	A	xxx	x	11.07.14	65	prä	BET	2	lateral	NR
8	11	A	xxx	x	22.08.13	67	prä	BET	5	caudal lateral	
9	12	A	xxx	x	19.08.10	64	prä	BET	2	lateral	
10	14	A	xxx	x	14.08.12	61	prä	Abl	1	cranial ventral	
11	16	A	xxx	x	30.05.11	89	post	Abl	8	cranial	
12	17	A	xxx	x	14.04.09	42	post	Abl	1	ventral	
13	18	A	xxx	x	07.07.10	36	prä	Abl	2	dorsal	
14	19	A	xxx	x	06.08.14	63	post	BET	4	caudal	

Abb. 1 „Screenshot I von Datentabelle“

Beispielhafter Einblick in die genutzte Datentabelle mit diverse Patientendaten.

2.3 Operationsdaten

Datum der ersten OP, Operationsmethode (BET oder Ablatio), Anzahl der Operationen und Nachresektionen mit jeweiligen Absetzungsrändern (R1/R0-bedingt/R0) und -richtungen, postoperative Tumorphistologie inkl. TNM Staging, Grading, Hormonrezeptorexpression für Östrogen und Progesteron, Tumorgröße und –fokalität.

2.4 Histopathologische Daten

Die Tumorfokalität, das Grading, die Größe und die Schnittränder wurden ebenfalls den Post-OP-Tumorkonferenzprotokollen entnommen und mit dem direkten histopathologischen Befund überprüft. Der Hormonrezeptorstatus der Befunde wurde nur für Östrogen und Progesteron untersucht. Die Datenlage für HER2 war auf Grund des Patientinnenkollektivs, das auch Datensätze aus 2008 und 2009 beinhaltete, häufig lückenhaft (ca. 67% fehlend) und somit musste der HER2-Rezeptorstatus als histopathologisches Merkmal ausgeschlossen werden.

	A	AC	AD	AE	AF	AJ	AK	AL	AM
1	P _i	ER	IRS ER	PR	IRS PR	Grading	Resektionsrand nach OP1	DCIS histolog. Size in mm	DCIS histolog. Fokalität
4	5	1	8	1	1	intermediate	bedingt R0	33	unifokal
5	6	1	12	1	4	low	bedingt R0	25	unifokal
6	7	1	8	1	6	high	bedingt R0	14	unifokal
7	8	1	12	1	6	high	bedingt R0	48	unifokal
8	11	1	12	1	2	intermediate	bedingt R0	16	unifokal
9	12	1	12	1	4	high	bedingt R0	30	unifokal
10	14	1	8	1	3	high	bedingt R0	55	multizentrisch
11	16	1	4	2	0	high	bedingt R0	120	multizentrisch
12	17	2	0	2	0	high	bedingt R0	50	unifokal
13	18	1	4	1	4	high	bedingt R0	60	multizentrisch
14	19	2	0	2	0	high	bedingt R0	29	unifokal
15	20	1	12	2	2	low	R0	4	unifokal
16	22	1	12	1	12	intermediate	bedingt R0	14	unifokal
17	24	2	0	2	0	high	bedingt R0	70	multifokal
18	28	1	12	1	6	high	bedingt R0	70	unifokal

Abb. 2 „Screenshot II von Datentabelle“

Beispielhafter Einblick in die genutzte Datentabelle mit diverse Patientendaten.

2.5 Radiologische Daten

Für die Auswertung der MX- und KM-MRM-Daten ist eine Doppelbefundung durch zwei senologisch erfahrende Fachärzte für Radiologie (14 und 18 Jahre Berufserfahrung) erfolgt. Wir nutzten dazu einen standardisierten Auswertungsbogen.

Sonografische Daten wurden nicht beachtet. Im Ergebnisteil nutzen wir fast ausschließlich den Median-Wert der Größen aus KM-MRM, Mammografie und Histologie. Der Median beschreibt den Wert, bei dem 50% aller betrachteten Werte über und 50% unter ihm liegen.

2.5.1 MX-Daten

Die Bildgebung fand an den Geräten der radiologischen Abteilung in der Frauenklinik der Universitätsklinik statt. Zur Verfügung standen die Geräte „GE Essentiel Senographe“ und „Hologic Medicor Selenia“. Für die Datenerhebung wurde ein standardisierter Auswertungsbogen, der die Daten zur Tumorgöße, Fokalität, ACR-Wert, Verteilung von Kalzifikationen sowie eine Einschätzung bzgl. der BI-RADS-Klassifikation erfasst, genutzt.

	A	AM	AO	AS	AT	AW	AX	AY	AZ
1	Pi	DCIS histolog. Fokalität	MX Fokalität	MX Size in mm	MX ACR	MX_malig_Er	MX_Verteil_1	MX_Verteil_2	MX BI-RADS
5	6	unifokal	unifokal	34	II	2	2		IV
6	7	unifokal	unifokal	16	III	2	2		3 V
7	8	unifokal	unifokal	32	IV	2	2		IV
8	11	unifokal	unifokal	23	III	2	2		5 IV
9	12	unifokal	okkult	okkult	III				IV
10	14	multizentrisch	multizentrisch	61	IV	2	5		V
11	16	multizentrisch	multizentrisch	108	III	2	1		2 V
12	17	unifokal	unifokal	74	III	2	5		V
13	18	multizentrisch	multizentrisch	50	IV	2	5		V
14	19	unifokal	unifokal	25	III	2	5		V
15	20	unifokal	okkult	okkult	III				IV

Abb. 3 „Screenshot III von Datentabelle“

Beispielhafter Einblick in die genutzte Datentabelle mit diverse Patientendaten.

2.5.2 KM-MRM-Daten

Die Bildgebung fand ausschließlich an einem Gerät der radiologischen Abteilung in der Frauenklinik der Universitätsklinik statt. Zur Verfügung stand der „PHILIPS 1,5T Magnetom Achieva“ mit 7-Kanal Mammaspule. Befundungsrelevant waren die Bildgebungsfrequenzen STIR, T2, axiale Nativsequenz, T1 FFE (Gradientenecho) Dynamik-Sequenzen nach Gabe von 0,1 mmol/kg KG Gadolinium i.v. („Gadovist“ von der Firma Schering). Für die Datenerhebung wurde ein standardisierter Auswertungsbogen genutzt, der die Daten zur Tumorgöße, Fokalität, den BPE-Wert, die Form, das Enhancementmusters, den initialen und postinitialen Signalanstieg, Befundungsbesonderheiten sowie eine Einschätzung bzgl. der BI-RADS-Klassifikation erfasst.

	A	BC	BD	BG	BH	BI	BJ	BK	BL
1	Pi	MR Size in mm	MR BPE	MR EnhancementMuster	MR Begrenzung	MR BI-RADS	MR initialer Signalanstieg	MR postinitiales Signal	MR Fokalität
5	6	21	mild		2	1 V	1	2	1
6	7	18	moderate			1 V	1	2	1
7	8	33	mild			1 IV	1	3	3
8	11	26	moderate			1 IV	1	2	1
9	12	29	minimal			1 IV	1	2	1
10	14	60	moderate			1 V	1	2	3
11	16	102	moderate	1	1	1 V	1	2	4
12	17	70	mild	1	1	1 IV	1	2	3
13	18	58	marked	1	1	1 IV	1	3	3
14	19	25	moderate	2	1	1 IV	1	2	3
15	20	6	minimal	1	1	1 IV	1	3	3
16	22	11	minimal	1	1	1 IV	1	2	99
17	24	79	moderate	2	2	1 IV	1	3	4
18	28	44	fehlt	2	1	1 IV	1	3	3
19	29	24	moderate	2	1	1 IV	1	2	3
20	30	20	moderate		1	1 IV	1	2	2
21	32	30	mild		1	1 IV	1	2	3

Abb. 4 „Screenshot IV von Datentabelle“

Beispielhafter Einblick in die genutzte Datentabelle mit diverse Patientendaten.

2.6 Datenerfassung und Auswertung

2.6.1 Excel

Die aus den Protokollen und Auswertungsbögen gewonnenen relevanten Daten bilden die Grundlage der erstellten Exceldatenbank (Version 15.29.1, © 2015 Microsoft Excel für Mac).

2.6.2 Kategorisierung

Die nachoperierten Patientinnen (n=124) wurden in Kombination mit ihrer Gruppenzugehörigkeit (A=KM-MRM und MX; B=nur MX) in neue Untergruppen aufgeteilt:

Aus der Nachresektion (NR) ergeben sich ebenfalls neue Untergruppen „A NR“ (n=53), „B NR“ (n=71), „A non NR“ (n=70) und „B non NR“ (n=101), sowie die Unterteilung der Gesamtheit in „Ges. NR“ (n=124) und „Ges. non NR“ (n=171).

gesamt n=295	A n=123	B n=172
Ges. NR n=124	A NR n=53	B NR n=71
Ges. non NR n=171	A non NR n=70	B non NR n=101

Abb. 5 „9-Feldertafel für Untergruppen NR / non NR“

Aufspaltung des Patientenkollektiv in die Gruppen A und B sowie in die nachresezierten und nicht-nachresezierten Untergruppen.

Die Tumorgöße aus dem histopathologischen Befund wurde in 10mm Schritten in 13 Untergruppen kategorisiert:

Tab. 5 „histologische Gruppen nach Größe geordnet“
Gruppenbezeichnung „1-13“ und die Größe in mm, für die sie stehen.

Gruppe	Tumorgöße
1	0-4mm
2	5-14mm
3	15-24mm
4	25-34mm
5	35-44mm,
6	45-54mm
7	55-64mm
8	65-74mm
9	75-84mm
10	85-94mm
11	95-104mm
12	105-114mm
13	>114mm

Für die Schnittrandangaben nach der ersten OP erfolgte die Einteilung in drei Kategorien.

- 1) R0 für sicher freie Resektionsränder mit einem Abstand von mindestens 10mm.
- 2) R0-bedingt für sicher freie Resektionsrändern, deren Abstand zur Läsion zwischen 1mm und 9mm lag.
- 3) R1 für Tumor-positive Schnittränder

2.6.3 JMP

Die Exceldatenbank wurde als fertige Datei in das Statistikprogramm JMP® Statistical Discovery Software (Version 11.1 SAS) eingelesen. Die Grafiken wurden ebenfalls mit JMP oder Microsoft Word® erstellt.

2.6.4 Statistische Auswertung

Mit Hilfe vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen wurde diese JMP-Datei erstellt und zur statistischen Auswertung, weiteren Codierung und Kategorisierung herangezogen.

Die im Ergebnisteil verwendeten Grafiken wurden ebenfalls mit JMP mit Hilfe vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, oder Microsoft Word® erzeugt.

2.6.5 Verwendete Tests

- Pearson's Chi-Quadrat-Test
- Wilcoxon Rangsummentest (entspricht Mann-Whitney-U-Test)
- Kruskal-Wallis-Test
- ungepaarter t-Test

Signifikante Korrelationen wurden definiert als $p < 0,05$. Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe von vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen berechnet.

2.7 Definition „diagnostische Empfehlung“

Als diagnostische Empfehlung wurden die binären Möglichkeiten BET oder Ablatio erfasst.

Als Grundlage seitens der Radiologie, ob eine BET oder eine Abl. zu empfehlen sei, setzten wir die Grenze bei einer Tumorgröße von 45mm Ausdehnung in Relation zur Brustgröße, irrelevant welche Tumorfokalität vorlag:

$\geq 45\text{mm}$ = diagnostische Empfehlung Ablatio

$< 45\text{mm}$ = diagnostische Empfehlung BET

Jede multizentrisch diagnostizierte Läsion bekam ebenfalls die diagnostische Empfehlung Ablatio.

In der Gruppe mit MRM und MX mussten diese Grenzwerte nur in einer der beiden Untersuchungen erfüllt werden, damit die diagnostische Empfehlung zustande kam. (Kombination aus MX und KM-MRM. Es wurde immer die größere diagnostizierte Tumorgröße genutzt)

2.8 Definition „histologisches Ergebnis“

Die identischen Kriterien Größe und Fokalität der Histologie ($\geq 45\text{mm}$ und / oder multizentrisch histologisches Ergebnis = Ablation bzw. $< 45\text{mm}$ und nicht multizentrisch histologisches Ergebnis = BET) wurden erfasst und bewertet, um eine histologisch begründete Empfehlung zur Mastektomie/Ablatio respektive einer BET zu definieren.

3. Ergebnisse

3.1 Verteilung auf die Gruppen

123 Patientinnen mit einer zur Mammografie zusätzlichen KM-MRM bildeten Gruppe A. Die weiteren 172 Patientinnen, die nur eine Mammografie erhielten, stellten Gruppe B.

3.2 Epidemiologie des Kollektives

3.2.1 Alter

Das Durchschnittsalter aller 295 Patientinnen lag bei 57 Jahren (Median 56 Jahre; Range 27-87 Jahre). In der Gruppe A (KM-MRM und MX) lag das Durchschnittsalter bei 55,5 Jahren, in Gruppe B (MX) bei 58,2 Jahren im Durchschnitt.

Für die Patientinnen in Gruppe A mit einer Nachresektion lag das Durchschnittsalter bei 54,3 Jahren. Für nachoperierte Patientinnen in Gruppe B lag es bei 56,9 Jahren. Die Patientinnen ohne Nachresektion in Gruppe A waren im Durchschnitt 56,3 Jahre alt, in Gruppe B 59 Jahre.

3.2.2 Menopausalstatus

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren 180 der 295 Patientinnen postmenopausal. 96 waren prämenopausal und für 19 Frauen fehlte diese Information. In der durchschnittlich 2,7 Jahre jüngeren Gruppe A waren 43,8% prämenopausal, während in der älteren Gruppe B 28,7% das Klimakterium noch nicht erreicht hatten. Ein signifikanter Unterschied ($p=0,0097$), dass in Gruppe A mehr prämenopausale Frauen waren, ist anzunehmen.

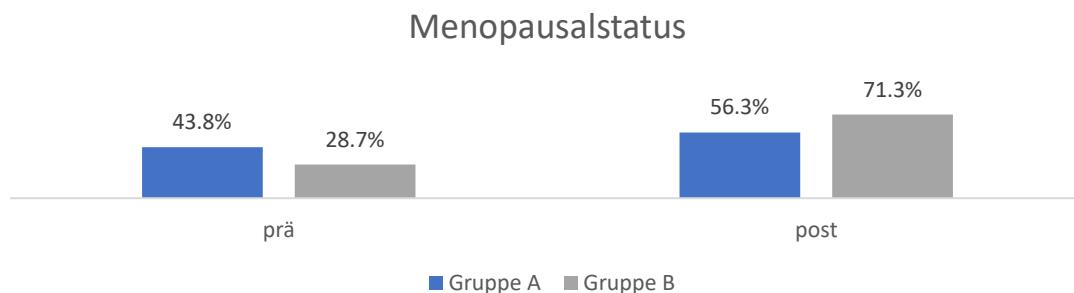


Abb. 6 „Menopausalstatus-Verteilung in Gruppe A und B“

3.3 Histologie

3.3.1 Histologische Größe

Die Größe des DCIS lag bei einem Median von 26mm (Durchschnitt 35,3mm) im Gesamtkollektiv. In Gruppe A waren die Tumoren mit 33mm im Median (Durchschnitt 39,6mm) 8,5mm größer als in Gruppe B mit einem Median von 24,5mm (Durchschnitt 32,3mm). Ein signifikanter Unterschied ($p=0,0132$ nach Wilcoxon), dass Gruppe A die größeren Tumore vorliegen, ist anzunehmen.

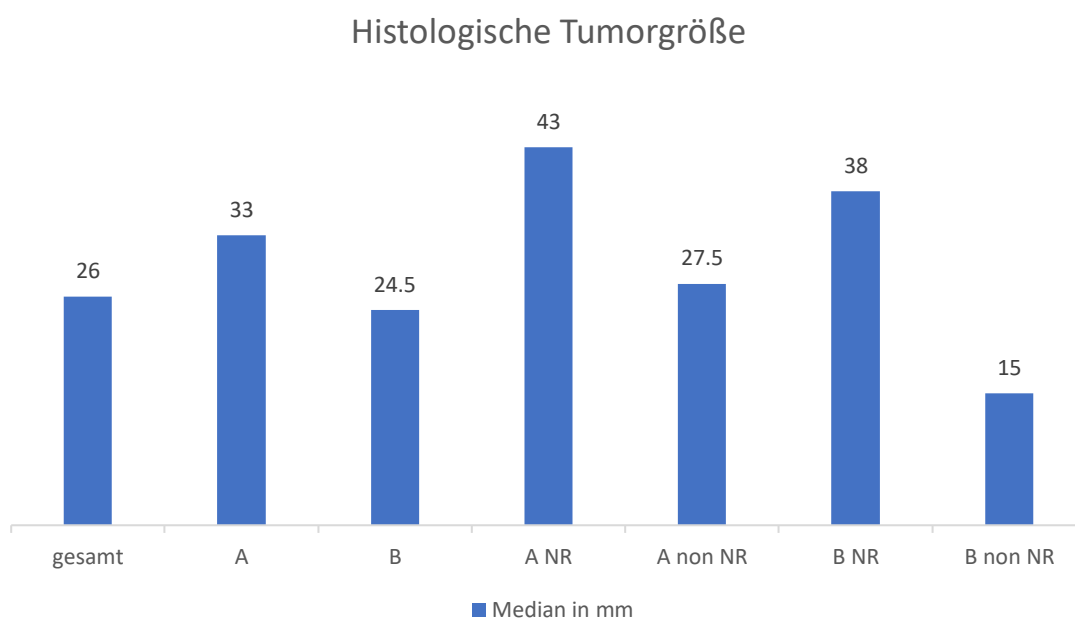


Abb. 7 „mediane histolog. Tumorgöße in allen Gruppen“

Histologisch aufgearbeitete Tumorgöße im Median in den Gruppen und Untergruppen in mm.

Die Tumorgöße in den Untergruppen A NR (Patientinnen aus Gruppe A mit mindestens einer Nachoperation) (Median 43mm) und B NR (Patientinnen aus Gruppe B mit mindestens einer Nachoperation) (Median 38mm) war größer als in den zugehörigen Untergruppen A non NR (Patientinnen aus Gruppe A ohne eine Nachoperation) (Median 27,5) und B non NR (Patientinnen aus Gruppe B ohne eine Nachoperation) (Median 15mm).

3.3.2 Histologische Gruppen nach Größe geordnet

Die Einteilung erfolgt in 13 Untergruppen.

„1“=0-4mm,

„2“=5-14mm,

„3“=15-24mm,

„4“=25-34mm,

„5“=35-44mm,

„6“=45-54mm,

„7“=55-64mm,

„8“=65-74mm,

„9“=75-84mm,

„10“=85-94mm,

„11“=95-104mm,

„12“=105-114mm,

„13“=>114mm,

im Folgenden als „histologische Gruppen nach Größe geordnet“ bezeichnet.

Diese 13 Untergruppen verteilen sich wie folgt auf das Gesamtkollektiv:

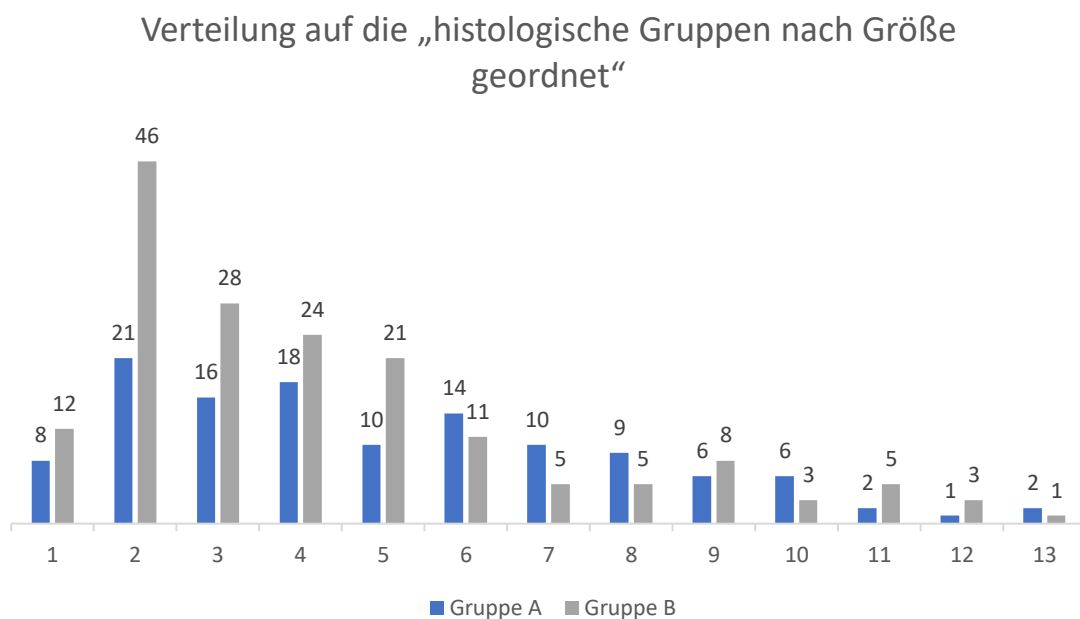


Abb. 8 „absolute Verteilung in Gruppe A und B auf die histolog. Gruppen nach Größe geordnet“

Anzahl (n=) der Patientinnen aus Gruppe A und B in den jeweiligen „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“.

Bei der Verteilung der „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ auf die Untersuchungsgruppen A und B zeigt sich, dass in Gruppe B die kleineren „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ (1-5) signifikant ($p=0,0021$) häufiger vorkamen als in Gruppe A und 76,6% der Tumoren in Gruppe B stellten. In Gruppe A waren es 59,4%.

3.3.3 Grading

High-grade DCIS-Läsionen bildeten im Gesamtkollektiv mit 46,8% die Vielzahl der Befunde, gefolgt von Intermediate-grade Läsionen mit 41,4%. Low-grade DCIS stellten mit 11,9% die Minderheit der Läsionen dar. In Gruppe A bildeten die high-grade Läsionen die Mehrzahl (54,5%) vor den intermediate-grade Läsionen (40,7%), gefolgt von den low-grade Läsionen (4,9%). In Gruppe B kamen intermediate-grade Läsionen in 41,9% und high-grade Läsionen in 41,3% der Fälle vor. 16,9% waren low-grade Läsionen. Ein signifikanter Unterschied ($p=0,0034$), dass in Gruppe mehr high-grade- und in Gruppe B mehr low-grade-Läsionen vorliegen, ist anzunehmen.

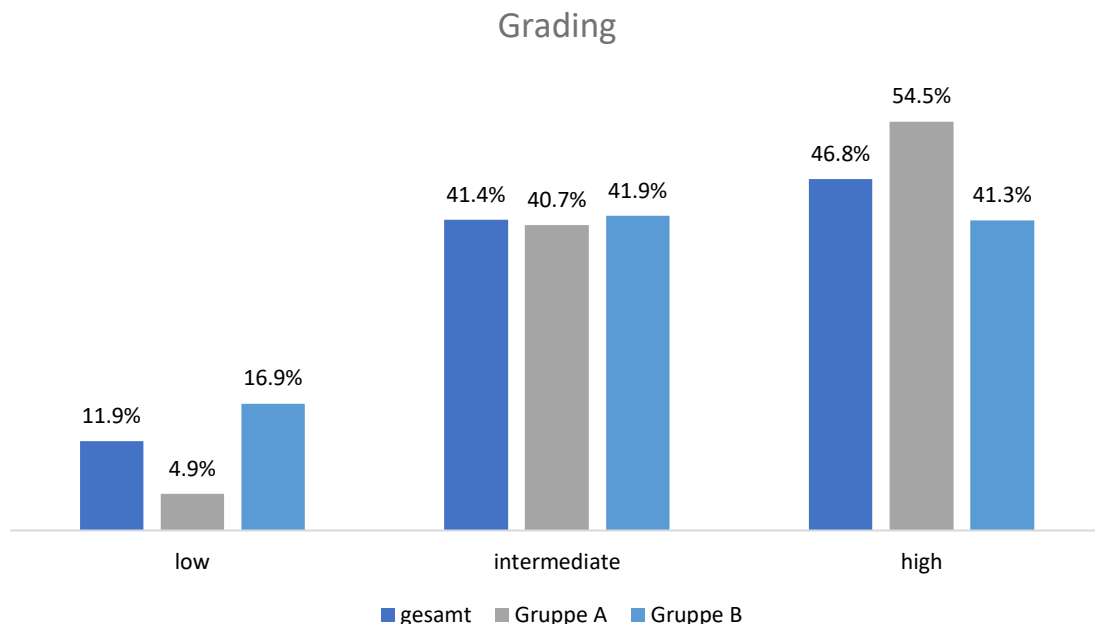


Abb. 9 „Verteilung des Gradings auf die Gruppen“
Prozentuale Verteilung der Entartungsgrade aufs Kollektiv und Gruppe A und B.

3.3.4 Histologische Tumorfokalitäten

Im Gesamtkollektiv kamen n=236 unifokale (80%), n=3 bifokale (1%), n=20 multifokale (6,8%) und n=31 multizentrische (10,5%) DCIS vor. Für fünf Patientinnen fehlte im histologischen Bericht die Angabe zur Fokalität. In der Untersuchungsgruppe A gibt es n=96 unifokale, n=2 bifokale, n=7 multifokale und n=18 multizentrische Tumore.

In der Untersuchungsgruppe B gab es n=140 unifokale, n=1 bifokale, n=13 multifokale und n=13 multizentrische Tumorfokalitäten. Hier ist kein signifikanter Unterschied ($p=0,0621$) anzunehmen.

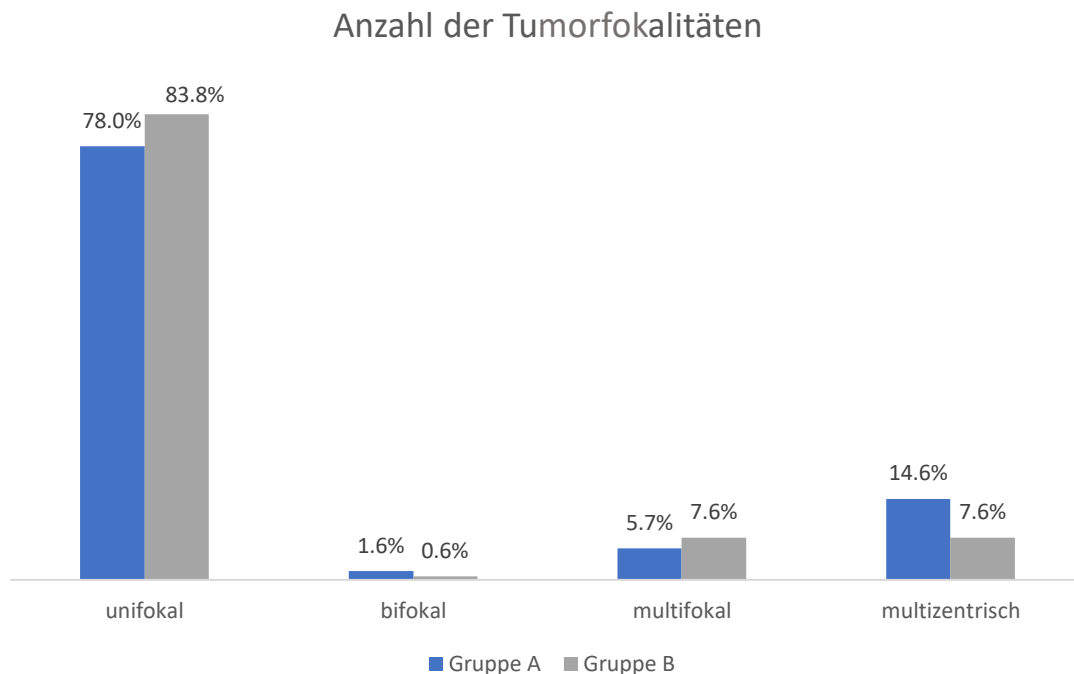


Abb. 10 „Verteilung der Tumorfokalitäten auf die Gruppen“
Prozentuale Verteilung der Tumorfokalitäten in den Gruppen A und B.

3.4 Diagnostik

In Gruppe A erhielten alle 123 Patientinnen eine KM-MRM und eine Mammografie, die zuerst getrennt voneinander und dann in der Kombination betrachtet wurden. In Gruppe B fanden 172 Mammografien statt.

3.4.1 Mammografie

In Gruppe A (n=123) waren die DCIS Tumoren in 24,4% der Mammografien okkult (n=30); in Gruppe B (n=172) in 7,6% (n=13).

3.4.1.1 Diagnostische Exaktheit der Mammografie

In Gruppe A konnten nur 93 Mammografien zur Auswertung genutzt werden, in Gruppe B 159. Nach den Formeln (MX-Size – histolog. Size) für die absolute Korrelation und $((MX\text{-Size} - \text{histolog. Size}) / \text{histolog. Size})$ für die relative Korrelation wurde bestimmt, dass die MX in Gruppe A im Median die histolog. Tumorgroße um -6mm unterschätzte (absolut). Für Gruppe B wich die Mammografie im Median um -1mm ab.

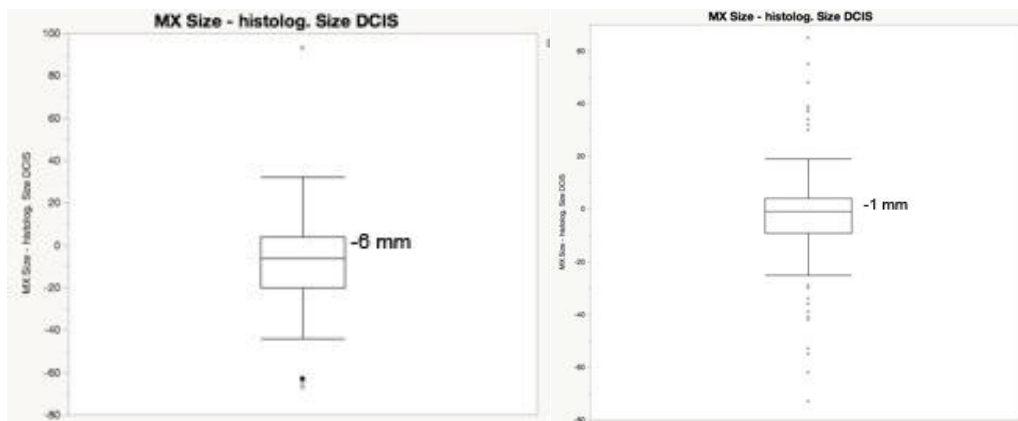


Abb. 11 „Boxplot absolute Abweichung MX in Gruppe A“ Abb. 12 „Boxplot absolute Abweichung MX in Gruppe B“
Abweichung in der Mammografie in Gruppe A (Abb.11) um -6mm und Gruppe B (Abb. 12) um -1mm in Form einer Boxplot-Grafik.

In Gruppe A wich der Median der Mammografie um -6mm ab, während die mediane Unterschätzung der Tumorgroße in Gruppe B -1mm betrug.

In Gruppe A waren die DCIS größer und öfter high-grade Läsionen als in Gruppe B.

Die Mammografie in Gruppe A unterschätzte die histologisch gesicherte Tumorgroße in 57 Fällen (46,3%). Die exakte Tumorgroße zu treffen bzw. zu überschätzen gelang der Mammografie in Gruppe A 36 Mal (29,3%). Die Mammografie in Gruppe B unterschätzte 80 Mal (46,5%) und traf bzw.

überschätzte die Tumorgöße in 79 (45,9%) Fällen. In Gruppe A war die Mammografie mit 24,4% öfter okkult als in Gruppe B mit 7,6%.

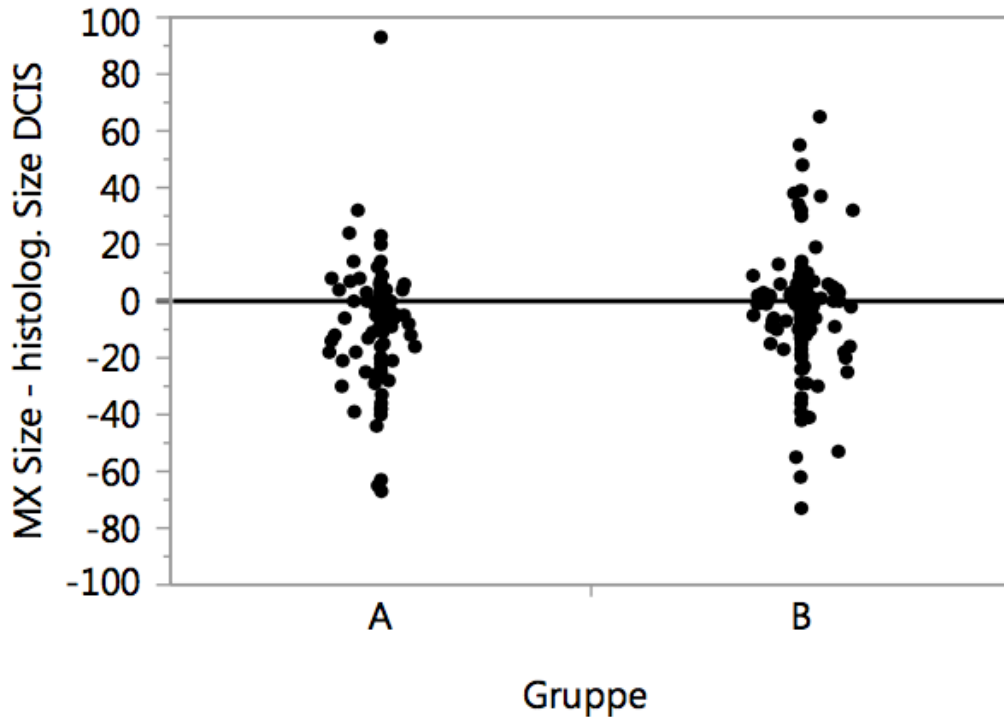


Abb. 13 „Verteilung absolute Abweichung MX in Gruppe A und B“
Darstellung der Abweichung der Mammografie in den Gruppen A und B in mm.

3.4.1.2 Diagnostische Exaktheit in der Mammografie in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“

Die absolute Korrelation wurde mit der Formel (MX-Size – histolog. Size) berechnet und fiel für die folgenden „histologische Gruppen nach Größe geordnet“ wie folgt aus:

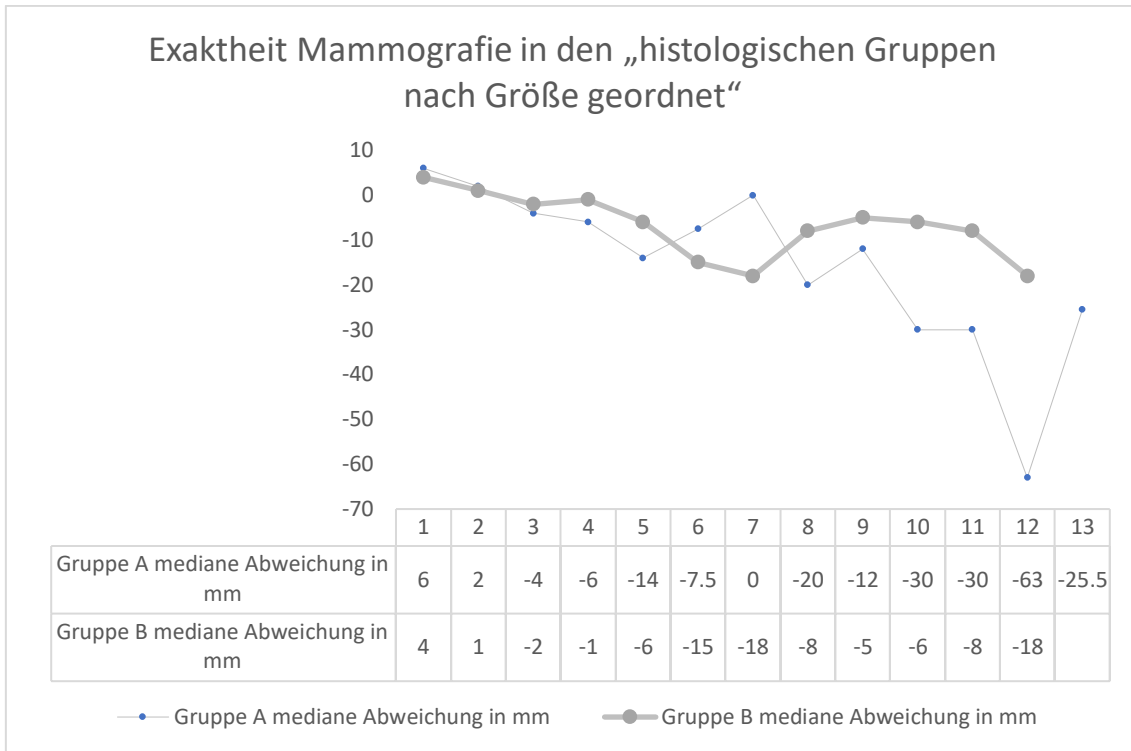


Abb. 14 „mediane Abweichung MX in Gruppe A und B“

Mediane Abweichung der Mammografie in Gruppe A und B in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ in mm.

3.4.1.3 ACR Werte

Die ACR-Dichteverteilung in den Mammografien in Gruppe A fiel wie folgt aus: 1,6% ACR I, 13% ACR II, 63,4% ACR III, 22% ACR IV. Die ACR Werte für die Mammografie in Gruppe B umfasste im Vergleich zu Gruppe A mehr ACR II-Werte (25% in B, 13% in A), während in Gruppe B ACR IV seltener (14% in B, 22% in A) vertreten war. Somit stellten in Gruppe B ACR II und ACR III mit 73,9% den Schwerpunkt; in A waren es mit zusammen 85% ACR III und ACR IV.

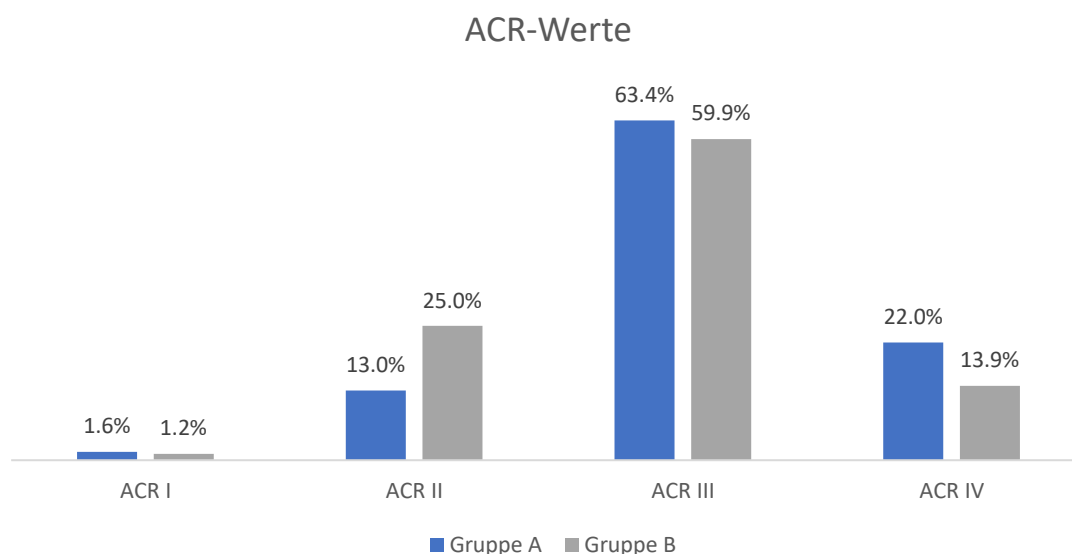


Abb. 15 „Verteilung ACR-Werte in Gruppe A und B“
 Prozentuale Verteilung der ACR-Werte in den Gruppen A und B.

Die Verteilung der ACR-Werte zeigte, dass in Gruppe A 105 (85,4%) Mammografien einen ACR Wert von III oder IV hatten, während Mammografien mit ACR I- und ACR II-Werten nur 18 Mal (14,6%) vorkamen, was einen signifikanten Unterschied zu Gruppe B ($p=0,0172$) annehmen lässt (In Gruppe A signifikant häufiger ACR III und ACR IV als in Gruppe B). Gruppe B zeigte am meisten ACR III (103 Mal = 59,9%), gefolgt von ACR II (43 Mal = 25%). Der höchste ACR-Wert IV lag in Gruppe B in 15,7% (27 Mal) vor, während er in A 19,5% (24 Mal) stellte.

3.4.1.4 Diagnostische Exaktheit in der Mammografie in Gruppe A und Gruppe B nach ACR-Werten

In Gruppe A bei ACR II hatte die Mammografie im Median keine Abweichung von der histolog. Tumorgröße. Bei ACR I überschätzte die Mammografie die histolog. Tumorgröße um 16mm im Median. Bei ACR III (-5,5mm im Median) und ACR IV (-8mm im Median) blieb sie unter der histolog. Tumorgröße.

Für Gruppe B: Bei ACR III hatte die MX im Median keine Abweichung von der histolog. Tumorgröße. Bei ACR I, ACR II und ACR IV unterschätzte die

Mammografie die histolog. Tumorgöße im Median zwischen -1mm (ACR II) bis -4,5mm (ACR IV).

Ein signifikanter Unterschied in der Abweichung der Mammografie in den beiden Gruppen kann nicht angenommen werden (Für Gruppe A $p=0,4843$ nach Kruskal-Wallis; für Gruppe B $p=0,9240$ nach Kruskal-Wallis).

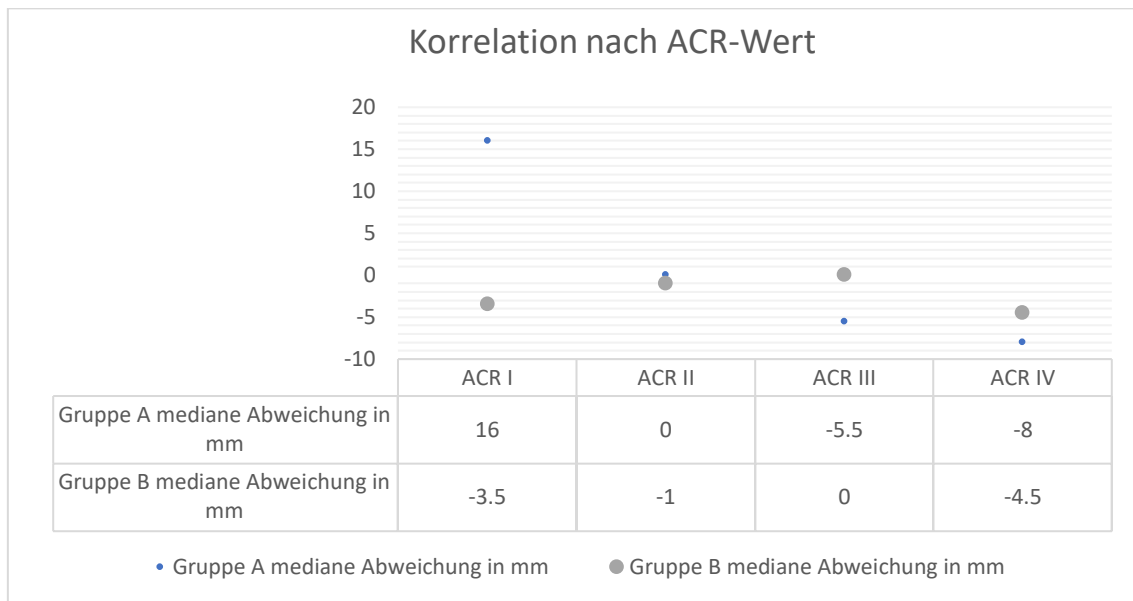


Abb. 16 „Korrelation nach ACR-Wert in Gruppe A und B“

Abweichung in der Mammografie in den Gruppen A und B nach den einzelnen ACR-Werten in mm.

3.4.1.5 Diagnostische Exaktheit in der Mammografie nach Grading

Die in der Mammografie gemessene DCIS-Größe wich beim low-grade DCIS mit 0mm (Median) von der histopathologisch bestimmten DCIS-Größe ab. Für das intermediate-grade DCIS lag die Abweichung bei -1mm (Median). Deutlich weiter wich die in der Mammografie gemessene DCIS Größe bei den high-grade Läsionen ab (-10,5mm im Median). Die Mammografie in Gruppe B korrelierte am stärksten (Median 0mm) mit der Tumorgöße von intermediate-grade-Läsionen. Bei low-grade-Läsionen überschätzte die Mammografie die Tumorgöße um 1,5mm im Median; bei high-grade-Läsionen unterschätzte die Mammografie um 2mm im Median.

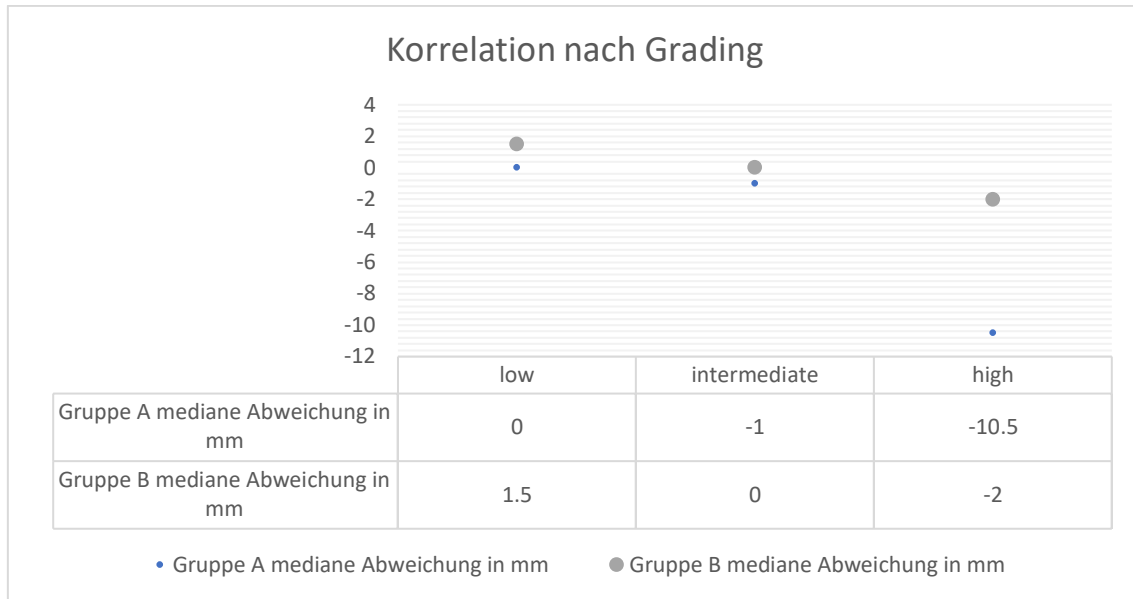


Abb. 17 „Korrelation nach Grading in Gruppe A und B“

Abweichung in der Mammografie in den Gruppen A und B nach den einzelnen Entartungsgraden in mm.

3.4.1.6 Tumorfokalitäten

In den Mammografien der Gruppe A verteilen sich die DCIS auf n=59 unifokale (48%), n=5 bifokale (4,1%), n=18 multifokale (14,6%) und n=11 multizentrische (8,9%) Tumorfokalitäten. In den Mammografien der Gruppe B wurden in n=105 Fällen unifokale (61,1%), in n=5 Fällen bifokale (2,9%), in n=37 Fällen multifokale (21,5%) und in n=12 Fällen multizentrische (7%) Tumorfokalitäten diagnostiziert.

3.4.2 KM-MRM

Von 123 KM-MRM in der Gruppe A waren zwei Bildgebungen bzgl. der DCIS Detektion okkult (1,6%).

3.4.2.1 Diagnostische Exaktheit von KM-MRM und histologischer Größe

Nach den Formeln (MR-Size – histolog. Size) für die absolute Korrelation und $((\text{MR-Size} - \text{histolog. Size}) / \text{histolog. Size})$ für die relative Korrelation ergab sich, dass die in der KM-MRM gemessene DCIS-Größe in Gruppe A im Median nicht von der histolog. Tumorgröße abweicht. (Median 0mm; relativ 0%)

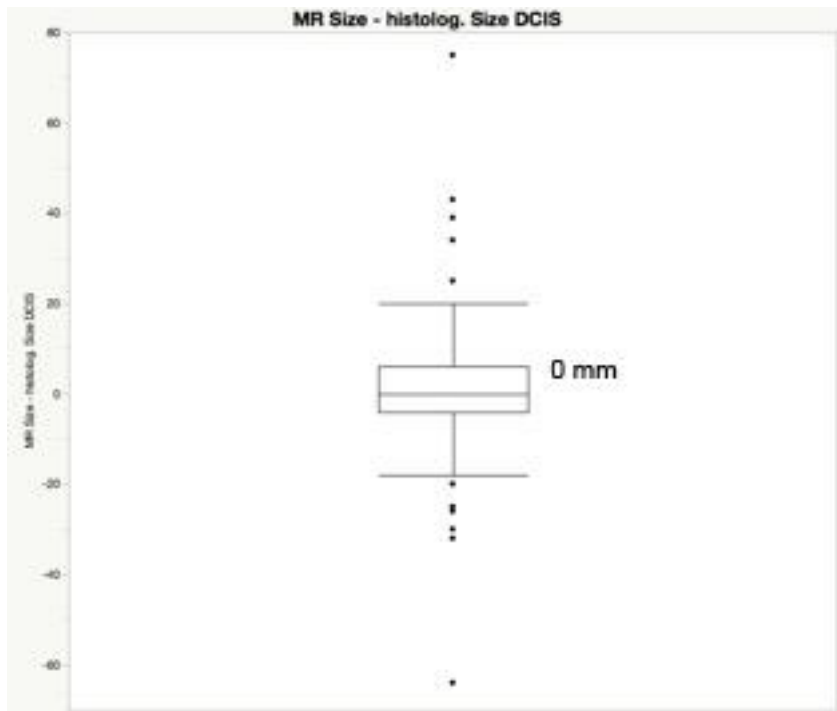


Abb. 18 „Boxplot absolute Abweichung KM-MRM“
Abweichung in der KM-MRM um 0mm in Form einer Boxplot-Grafik.

3.4.2.2 Diagnostische Exaktheit KM-MRM in Gruppe A in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“

Folgende Tabelle zeigt die Genauigkeit des KM-MRM Befundes im Hinblick auf die einzelnen „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“. Die gemessenen Größen wichen zwischen -24mm bei Tumoren >114mm bis +5mm bei Tumoren <5mm ab (Mediane). Vor allem im Bereich der 5-74mm großen Läsionen (Gruppen 2-7) war die Sensitivität bzgl. der Größe in der KM-MRM mit einer Abweichung von -2mm bis +4mm genau.

Auch bei den Tumoren aus den Gruppen 8, 9, 10, 11 und 12 lagen die Mediane in einer Range von -7mm bis +4mm. In Gruppe 13, n=2 Patientinnen, wurde die größte Abweichung mit -24mm registriert.

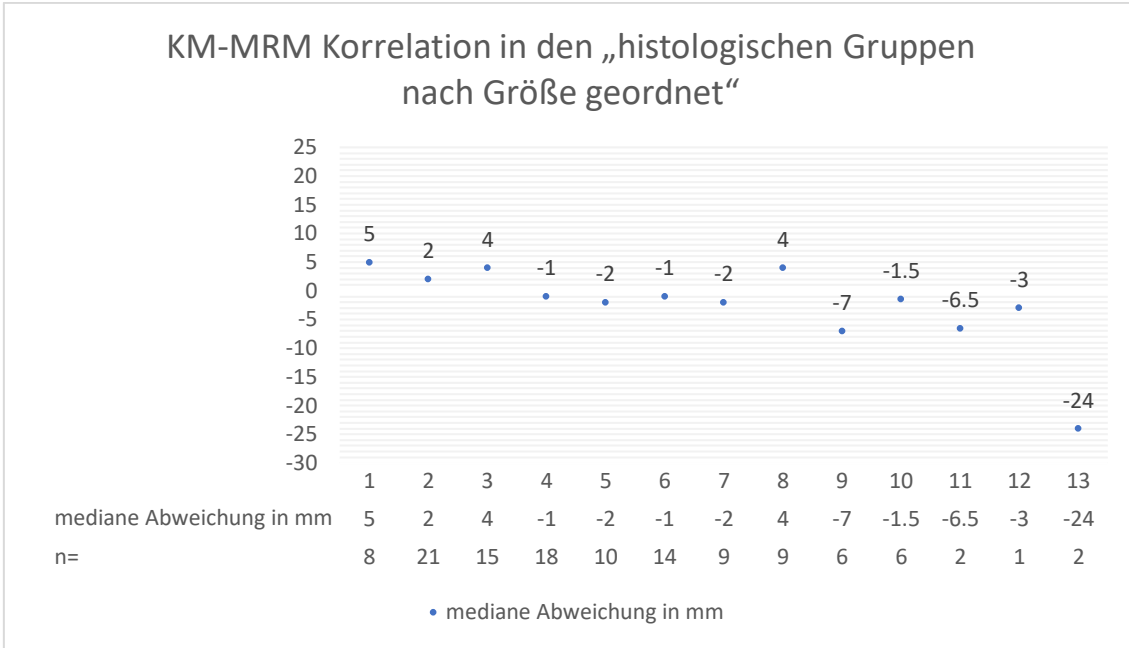


Abb. 19 „Korrelation KM-MRM in den histolog. Gruppen nach Größe geordnet“
Abweichung in der KM-MRM in den einzelnen „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ in mm.

3.4.2.3 BPE-Werte

Das Hintergrundenhancement wurde anhand der BPE-Werte für die KM-MRM in Gruppe A bestimmt und fiel wie folgt aus: 12,5% minimal, 30,8% mild, 47,5% moderate und 9,2% marked. Dies entspricht in etwa den Erfahrungswerten aus dem klinischen Alltag.

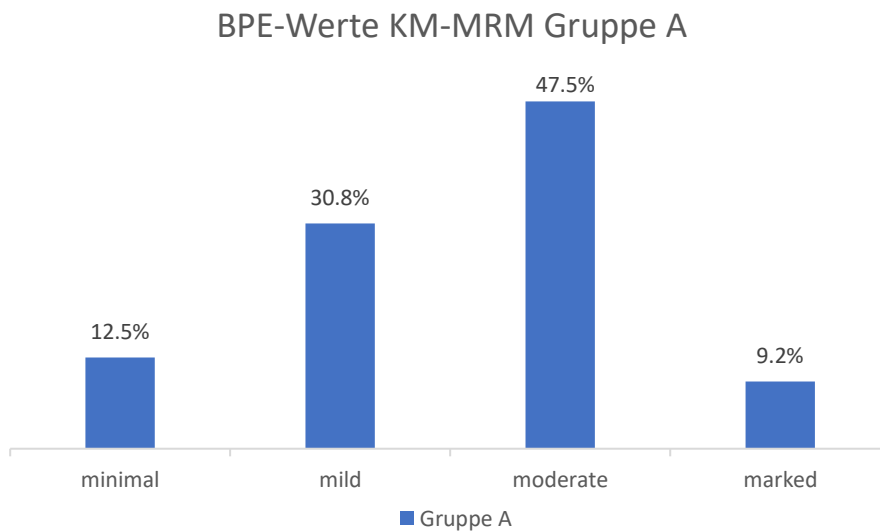


Abb. 20 „Verteilung BPE-Werte“
Prozentuale Verteilung der BPE-Werte aus der KM-MRM.

3.4.2.4 Diagnostische Exaktheit KM-MRM in Gruppe A nach BPE

Je nach BPE-Wert der KM-MRM wich diese bis max. 2mm (positiv und negativ) von der DCIS-Läsionsgröße ab. Dies lässt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen BPE-Werte in der Korrelation zur histologischen Tumorgröße annehmen ($p=0,4538$ nach Kruskal-Wallis).

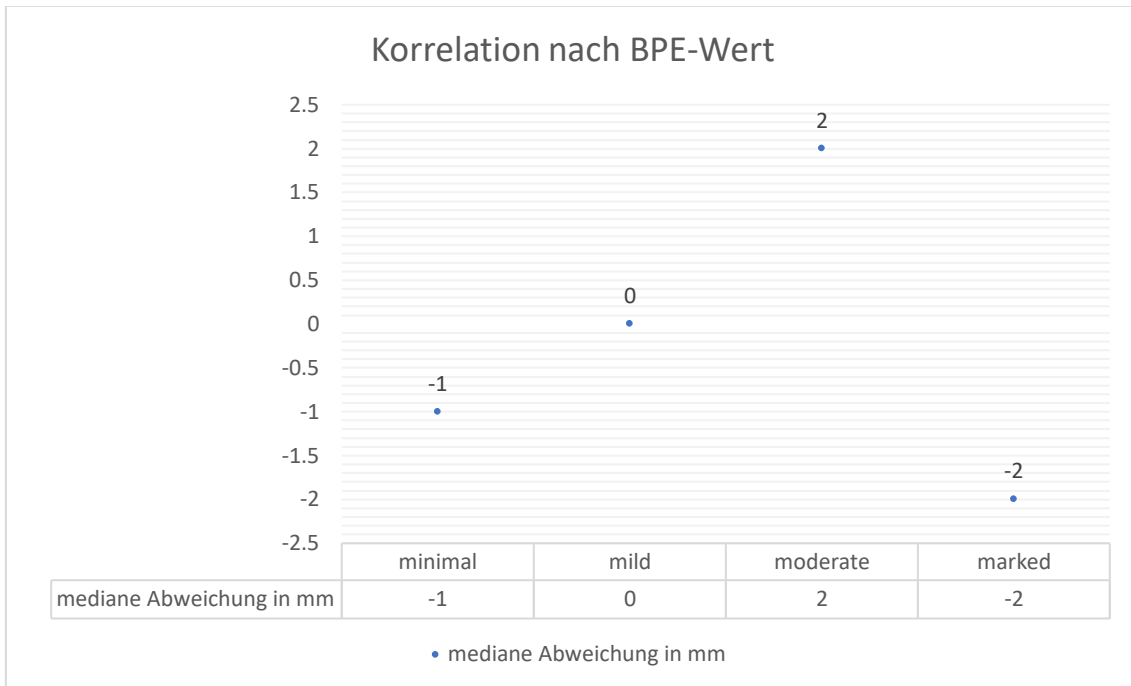


Abb. 21 „Korrelation nach BPE-Wert“

Abweichung in der KM-MRM nach den einzelnen BPE-Werten in mm.

3.4.2.5 Diagnostische Exaktheit KM-MRM in Gruppe A nach Grading

Die in der KM-MRM bestimmte DCIS-Ausdehnung wich unabhängig vom Grading der DCIS-Läsion im Vergleich zur histologisch bestimmten Größe um max. 1mm ab. (+1mm bei low-grade, 0mm bei intermediate-grade, -1mm bei high-grade)

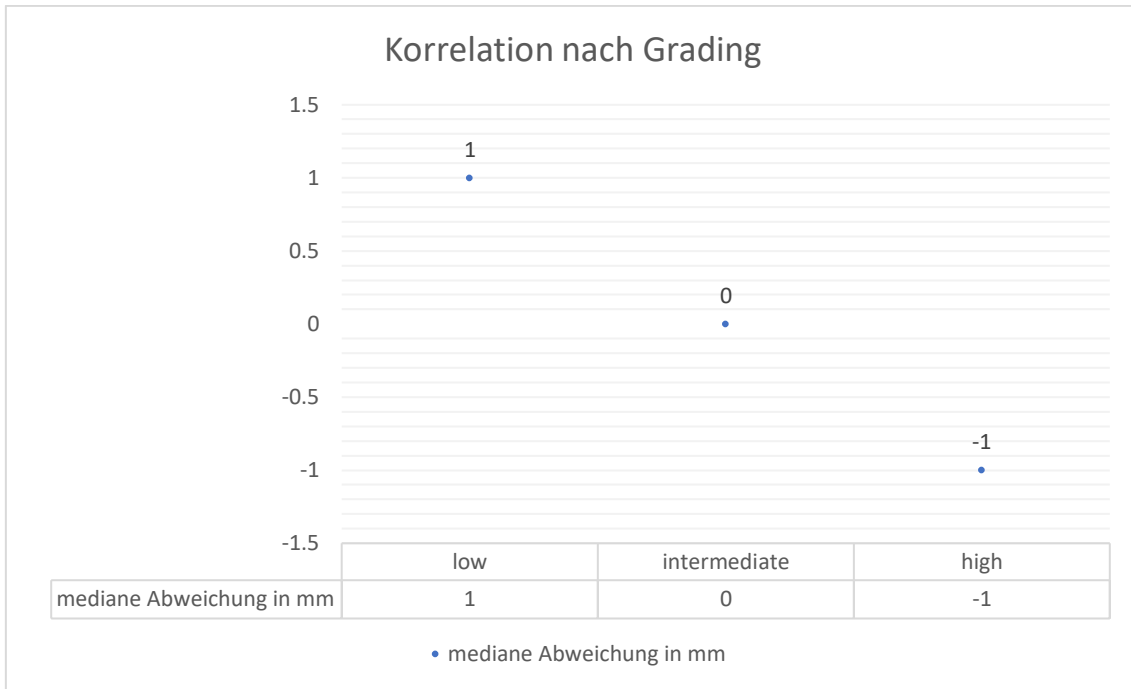


Abb. 22 „KM-MRM: Korrelation nach Grading“

Abweichung in der KM-MRM nach den einzelnen Entartungsgraden in mm.

3.4.2.6 Tumorfokalitäten

In den KM-MRM der Gruppe A gab es n=45 unifokale (26,2%), n=8 bifokale (4,7%), n=46 multifokale (26,7%) und n=17 multizentrische (9,9%) Tumorfokalitäten.

3.4.3 Diagnostische Vergleiche

3.4.3.1 Vergleich in Gruppe A: KM-MRM vs. Mammografie – diagnostische Exaktheit

Im Vergleich zur Histopathologie unterschätzte die Mammografie in Gruppe A die Tumorgöße 57 Mal (46,3%; okkult 30 Mal 24,4%). Die im Vergleich zur histologischen Größe gemessene Tumorgöße exakt oder größer zu bewerten kam in der Mammografie 36 Mal (29,3%) vor. Die in der KM-MRM bestimmte Größe lag 59 Mal unter der tatsächlichen Tumorgöße (48%). Das DCIS in der KM-MRM war zwei Mal okkult (1,6%) und die KM-MRM traf bzw. überschätzte die histologische Tumorgöße 62 Mal (50,4%).

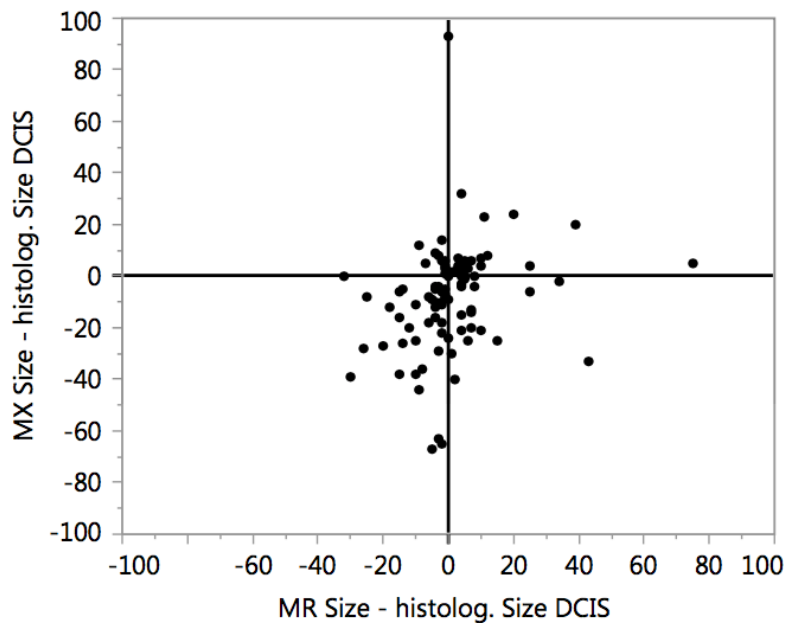


Abb. 23 „Verteilung Abweichung KM-MRM und MX Gruppe A“

Grafik zur Darstellung der Abweichungen aus der Mammografie in Gruppe A und der KM-MRM von der histologisch aufgearbeiteten Tumorgöße in mm.

Die Kombination aus KM-MRM und Mammografie in Gruppe A zeigte Folgendes: In 47,1% der Fälle kam es zu einer Unterschätzung, da beide Untersuchungstechniken den Tumor als kleiner detektierten als er war bzw. eine oder beide dieser Techniken okkult blieben.

3.4.3.2 Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B– diagnostische Exaktheit der Tumorgöße

Der Median der KM-MRM wich nicht (0mm) von der histologischen Tumorgöße ab. In der Mammografie in Gruppe A war die DCIS-Größe im Median 6mm kleiner, in Gruppe B 1mm kleiner als das histologische Ergebnis.

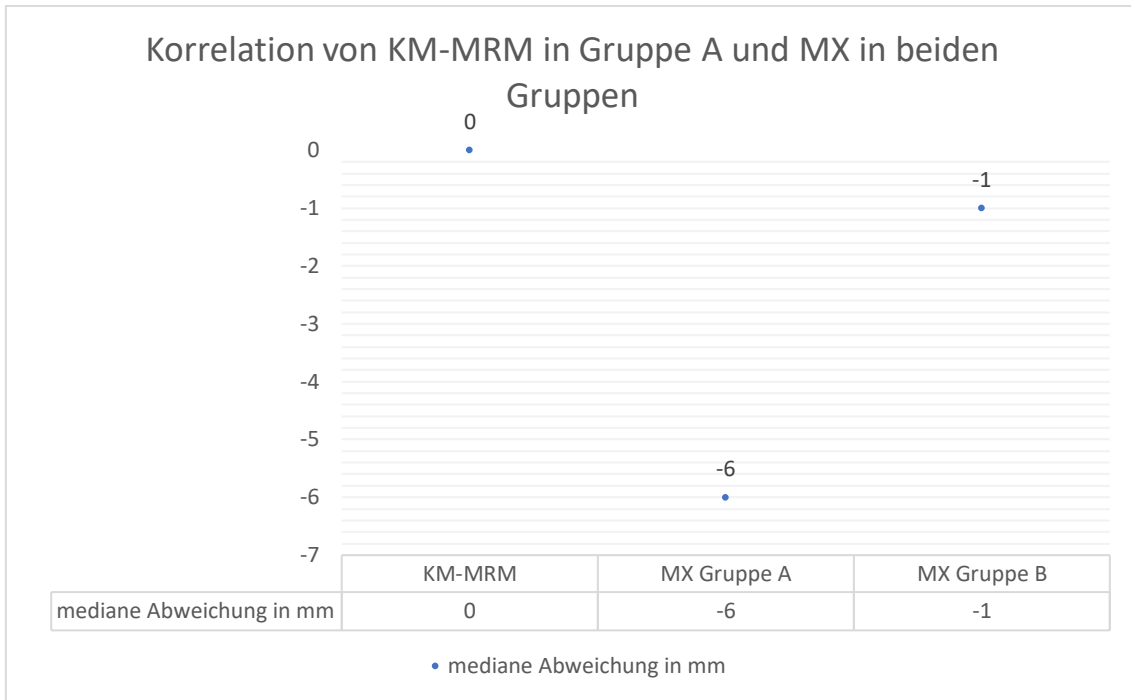


Abb. 24 „Korrelation KM-MRM und MX Gruppe A und B“

Abweichung in der Mammografie in Gruppe A und B und der KM-MRM in mm.

3.4.3.3 Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B – diagnostische Exaktheit in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“

Die Auswertung der Untersuchung (KM-MRM und Mammografie je in Gruppe A und Gruppe B) in den einzelnen „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ zeigte, dass die KM-MRM vor allem bei Tumorgößen von Gruppe 1-8 (1mm bis 74mm) gering von der histologischen Größe abwich (zwischen +5mm bis -2mm), während die Mammografie in Gruppe A keine deutliche Kontinuität über mehrere Tumorgößengruppen zeigte. Die Mammografie in Gruppe B bot in „den histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ 1-4 (1mm bis 34mm) die geringste Abweichung (zwischen -2mm bis +4mm).

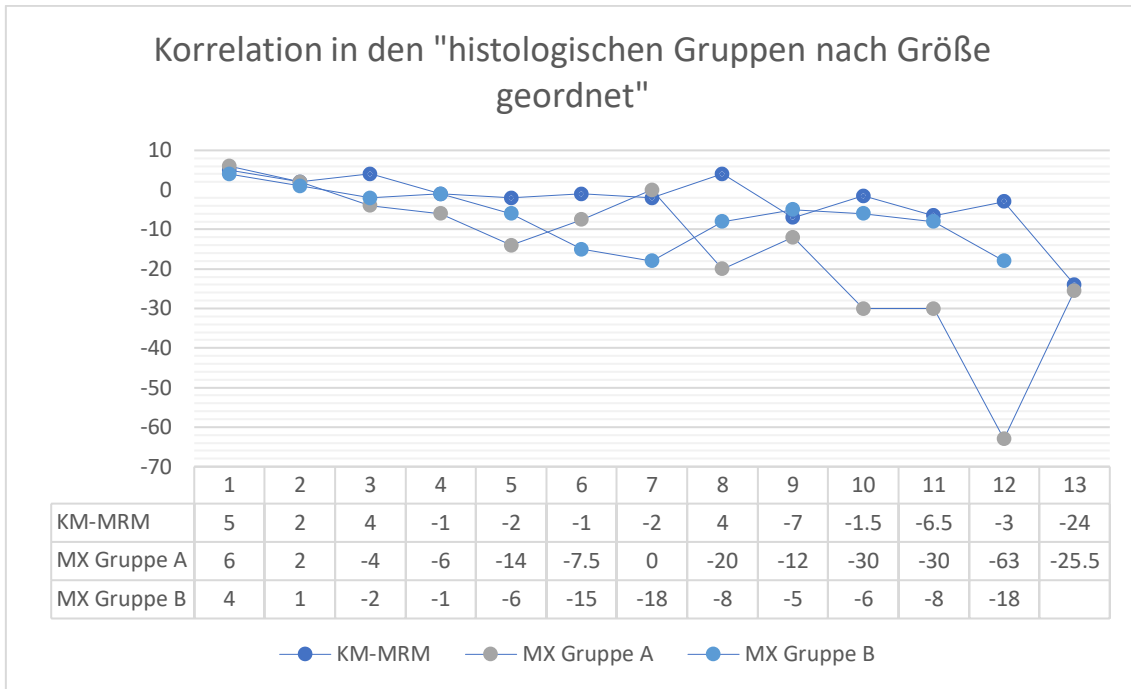


Abb. 25 „Korrelation KM-MRM und MX aus Gruppe A und B in den histolog. Gruppen nach Größe geordnet“
 Abweichung in der Mammografie in den Gruppen A und B und der KM-MRM in den einzelnen „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ in mm.

3.4.3.4 Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B – diagnostische Exaktheit nach Grading

Die Analyse des histologischen Gradings in Gruppe A und Gruppe B war unterschiedlich. In Gruppe A kamen mehr high-grade und intermediate Läsionen vor als in Gruppe B. Das folgende Diagramm zeigt die mediane Abweichung der jeweiligen Untersuchung nach Grading. Die Analyse der KM-MRM arbeitete mit einer medianen Abweichung von max. 1mm in allen drei Gradings und zeigte somit kaum Abweichung von der histologischen Größe. Die Mammografie, vor allem in Gruppe A, zeigte bei den high-grade DCIS-Läsionen deutlich größere Abweichungen.

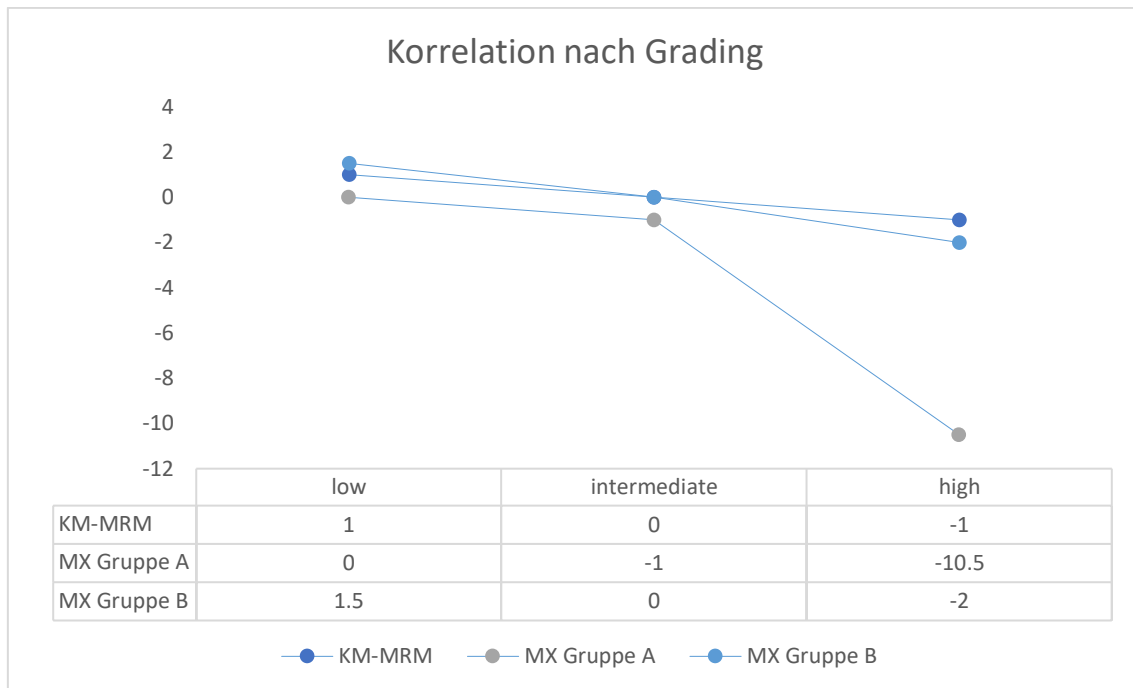


Abb. 26 „Korrelation KM-MRM und MX aus Gruppe A und B nach Grading“

Abweichung in der Mammografie in den Gruppen A und B und der KM-MRM in den einzelnen Entartungsgraden in mm.

Ein signifikanter Unterschied ist in Gruppe B anzunehmen ($p=0,0411$), dass die Korrelation von high-grade-Läsionen zur histologischen Größe stärker abweicht, als bei low-grade- und intermediate-grade Läsionen. Für die Mammografie und die KM-MRM in Gruppe A ist diesbezüglich keine Signifikanz anzunehmen ($p=0,0797$ für MX in A; $p=0,7451$ für KM-MRM).

3.5 Diagnostische Empfehlungen

Im Gesamtkollektiv wurde auf Grund der definierten diagnostischen Kriterien 212 Mal die Empfehlung BET (71,9%) und 83 Mal die Empfehlung zur Ablatio (28,1%) gegeben.

3.5.1 Diagnostische Empfehlungen in den Untergruppen

In Gruppe B wurde die Empfehlung zur BET öfter gestellt, als in Gruppe A. In B NR waren es 13 Ablatio Empfehlungen zu 58 BET Empfehlungen; in B non NR war das Verhältnis mit 18 Ablatio Empfehlungen zu 83 BET Empfehlungen noch deutlicher. In Gruppe A war das Verhältnis mit 24 Ablatio Empfehlungen zu 29

BET Empfehlungen, bzw. 28 Ablatio- zu 42 BET Empfehlungen (A non NR) ausgeglichener.

Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B bezüglich der Empfehlungshäufigkeit. In Gruppe B wurde signifikant häufiger BET empfohlen ($p < ,0001$) als in Gruppe A.

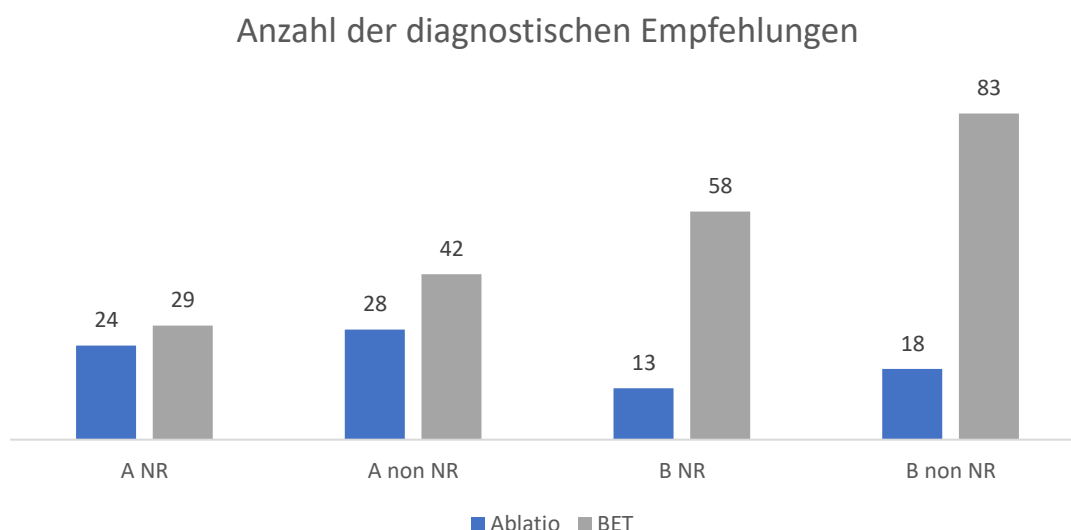


Abb. 27 „Anzahl der diagnostischen Empfehlungen in den Untergruppen“

Anzahl (n=) der diagnostischen Empfehlungen Ablatio und BET nach den vorab definierten Kriterien in den Untergruppen.

3.5.2 Diagnostische Empfehlungen in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“

Eine Tumgröße von mindestens 45mm oder eine multizentrische Tumorausbreitung wurden als Indikation für die diagnostische Empfehlung einer Ablatio der Brust definiert. In den einzelnen „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ kam präoperativ durch die Bildgebung folgende Verteilung der diagnostischen Empfehlungen zustande:

Kleine Tumoren aus den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ 1-5 (0-44mm) führten in 18 von 204 Fällen zur Empfehlung Ablatio (8,8%). Dies könnte durch falsch positive Ergebnisse in der diagnostischen Empfehlung eine Übertherapie darstellen.

In den „histologische Gruppen nach Größe geordnet“ 6-13 (>44mm) ist durch die Tumgröße eine Ablatio immer zu empfehlen. Dieses geschah diagnostisch in 65 von 91 Fällen. In 31,9% war die diagnostische Empfehlung BET. Diese

Patientinnen wären somit der diagnostischen Empfehlung nach unterversorgt und hätten ein erhöhtes Risiko für einen tumorpositiven R1 Schnitttrand.

Diagnostische Empfehlungen in den "histologischen Gruppen nach Größe geordnet"

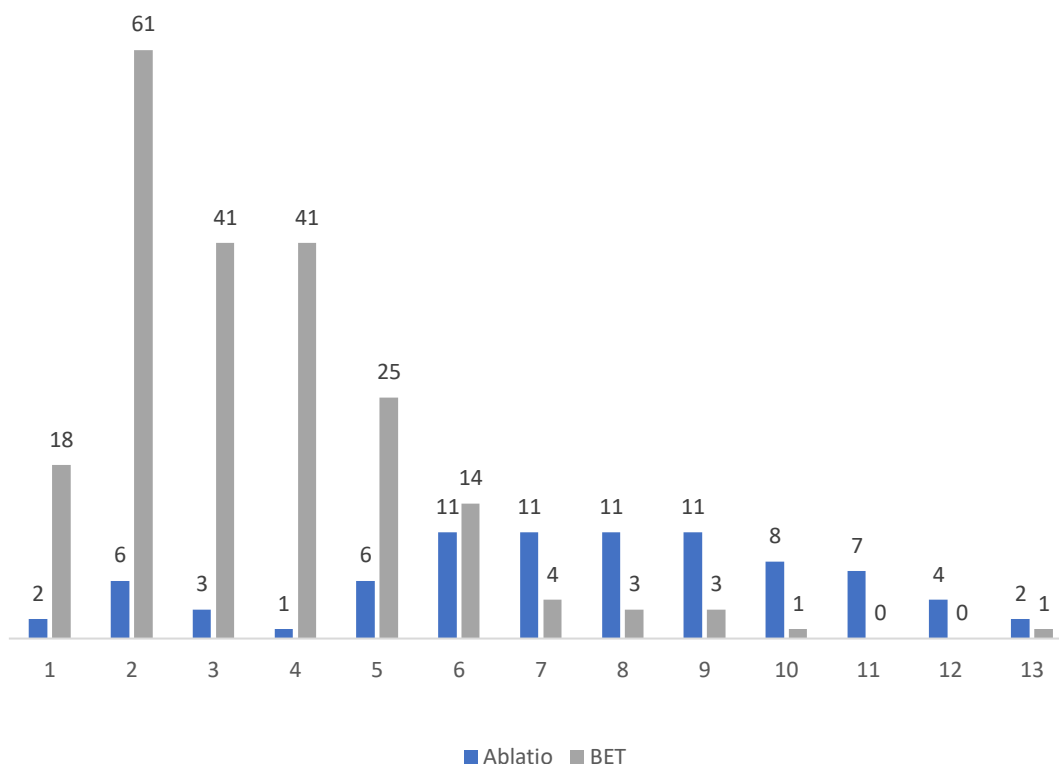


Abb. 28 „Anzahl der diagnostischen Empfehlungen in den histolog. Gruppen nach Größe geordnet“

Anzahl (n=) der diagnostischen Empfehlungen Ablatio und BET nach den vorab definierten Kriterien in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“.

Aus der folgenden Tabelle wird deutlich, dass in Gruppe A öfter die falsche diagnostische Empfehlung Ablatio in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ 1-5 (0-44mm) gestellt wurde. Ging es um die falsche diagnostische Empfehlung zur BET-Operation in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ 6-13 (>44mm), so wurde diese in Gruppe B öfter gestellt als in Gruppe A. In Gruppe A besteht also durch falsch positive Befunde eine Neigung zur Übertherapie (9 von 73 (12,3%) falsche Empfehlungen in den histologische Größe Gruppen 1-5). Zum Vergleich waren es in B 9 von 122 (7,4%). Dafür wurde in Gruppe B eine Unterversorgung durch die falsch negative Diagnose BET bei Tumoren >45mm („histologische Gruppen nach Größe geordnet“ 6-13) begünstigt. In 22 von 41 Fällen (53,7%) wurde fälschlicherweise eine BET

empfohlen. Zum Vergleich passierte dies in Gruppe A in 7 von 50 Fällen (14%) und somit seltener als in Gruppe B.

Tab. 6 „Verteilung der diagnostischen Empfehlung in den histolog. Gruppen nach Größe geordnet nach Untergruppen“
Übersicht über die Häufigkeit der diagnostischen Empfehlung „Ablatio“ oder „BET“ in den Gruppe A und B in den jeweiligen „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“.

histologische Gruppe nach Größe geordnet	A mit Empfehlung Ablatio	A mit Empfehlung BET	B mit Empfehlung Ablatio	B mit Empfehlung BET
1	2	6	0	12
2	1	20	5	41
3	2	14	1	27
4	0	18	1	23
5	4	6	2	19
6	10	4	1	10
7	9	1	2	3
8	8	1	3	2
9	5	1	6	2
10	6	0	2	1
11	2	0	5	0
12	1	0	3	0
13	2	0	0	1

3.6 Histologische Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv ergab die histologische Aufarbeitung 32,9% (n=97) Ablatiopflichtige Befunde und 67,1% (n=198) Befunde, die eine brusterhaltende Therapie ermöglichten. In Gruppe A ist die Ablatio nach der Histopathologie mit 42,3% (n=52) indiziert; in Gruppe B mit 26,2% (n=45). Für die brusterhaltende Therapie ergibt sich in A eine histologische Indikation von 57,7% (n=71) und in B von 73,8% (n=127). Ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B ist bezüglich der Häufigkeit des histologischen Ergebnis BET (in Gruppe B häufiger als in Gruppe A) anzunehmen (p=0,0037).

Histologische Ergebnisse

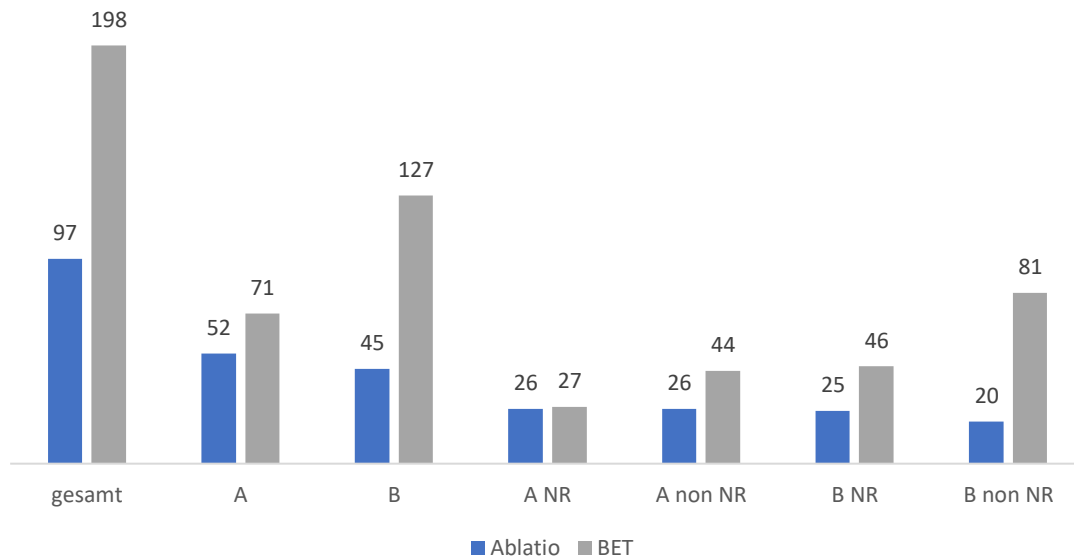


Abb. 29 „Anzahl der histologischen Ergebnisse in den Untergruppen“

Anzahl (n=) der histologischen Ergebnisse Ablatio und BET nach den vorab definierten Kriterien im Kollektiv, den Gruppen und den Untergruppen.

3.6.1 Sensitivität

Bei einem gesetzten Cutoff-Wert von 45mm erzielt die Mammografie in Gruppe A für Tumoren >44mm eine Sensitivität von 67,4%, in Gruppe B 61,1%. Die KM-MRM hat bei den größeren Tumoren (>44mm) eine Sensitivität von 81,6%.

Für Tumoren <45mm gilt eine Sensitivität in der Mammografie in Gruppe A von 90,0%, in Gruppe B von 94,3% und in der KM-MRM 91,7%.

Tab. 7 „Sensitivität KM-MRM und MX in den Gruppen“

Übersicht über die Sensitivität der Mammografie in den Gruppen A und B und der KM-MRM bei Tumoren größer und kleiner als der Cutoff von 45mm.

Cutoff	MX in Gruppe A	MX in Gruppe B	KM-MRM (Gruppe A)
<45mm	90,0% Sensitivität Konfidenz-Intervall: 0,7819-0,9667	94,3% Sensitivität Konfidenz-Intervall: 0,8863-0,9768	91,7% Sensitivität Konfidenz-Intervall: 0,8274-0,9688
>44mm	67,4% Sensitivität Konfidenz-Intervall: 0,5146-0,8092	61,1% Sensitivität Konfidenz-Intervall: 0,4346-0,7686	81,6% Sensitivität Konfidenz-Intervall: 0,6798-0,9124

3.7 Vergleich von diagnostischer Empfehlung und histologischem Ergebnis

Im Gesamtkollektiv wurden 83,7% der vorab über Kriterien definierten diagnostischen Empfehlungen histologisch bestätigt. In der Kombination aus KM-MRM und Mammografie in Gruppe A waren es 87% (87% KM-MRM und 64,2% Mammografie). Für Gruppe B waren es 81,4%. In den Untergruppen A NR (Übereinstimmung von 81,1%) und A non NR (Übereinstimmung von 91,4%) war die KM-MRM in der Kombination mit der Mammografie (A NR Sensitivität bei 60,4%; A non NR Sensitivität bei 67,1%) nach den zugrundeliegenden diagnostischen Kriterien die sensitivere Bildgebung. Die Mammografie in Gruppe B ist in der Untergruppe ohne Nachresektion (B non NR) mit 88,1% zuverlässiger als in der Untergruppe B NR mit 71,8%.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den positiven Übereinstimmungen in Gruppe A gegenüber denen in Gruppe B ist nicht anzunehmen ($p=0,1991$).

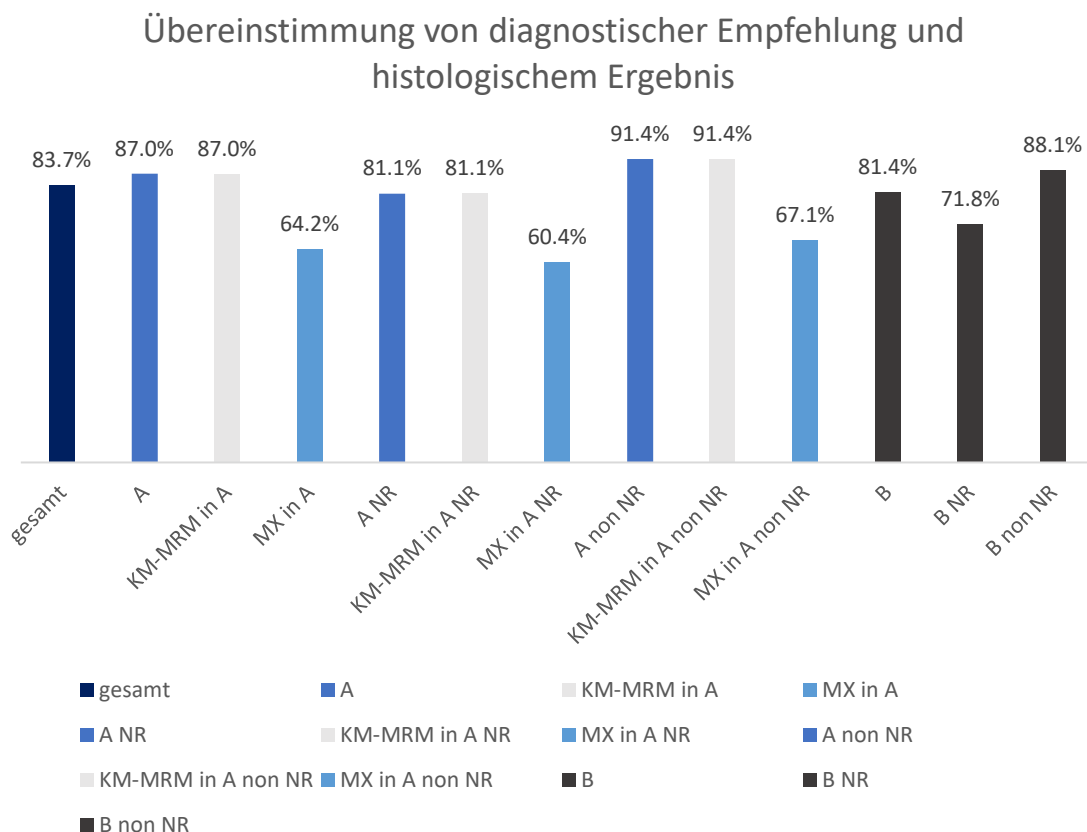


Abb. 30 „Verteilung von Übereinstimmung diagnostischer Empfehlung und histolog. Ergebnis in den Untergruppen“
 Prozentuale Verteilung der Übereinstimmung von diagnostischer Empfehlung und histologischem Ergebnis im Kollektiv, den Gruppen mit jeweiliger Untersuchungstechnik und den Untergruppen.

3.8 Operative Verfahren

Als operatives Verfahren wurde jeweils die initiale Operation, die eine Patientin bekam anhand der jeweiligen Technik (BET = brusterhaltende Therapie und Abl. = Ablatio) gewertet.

In der initialen Operation erhielten 78 Patientinnen (26,4%), davon 43 in Gruppe A und 35 in Gruppe B eine Ablation der Brust; 217 (73,6%) wurden brusterhaltend therapiert. In Gruppe A waren dies 65%, während in Gruppe B 79,7% brusterhaltend operiert wurden. In den beiden Nachresektionsgruppen A NR und B NR wurde öfter brusterhaltend operiert (A NR 90,6%; B NR 94,4%) als ablatiert.

Eine Signifikanz in der Häufigkeit der Ablation der Brust in der initialen Operation in Gruppe A gegenüber Gruppe B ist anzunehmen ($p=0,0050$).

Verfahren in der initialen Operation

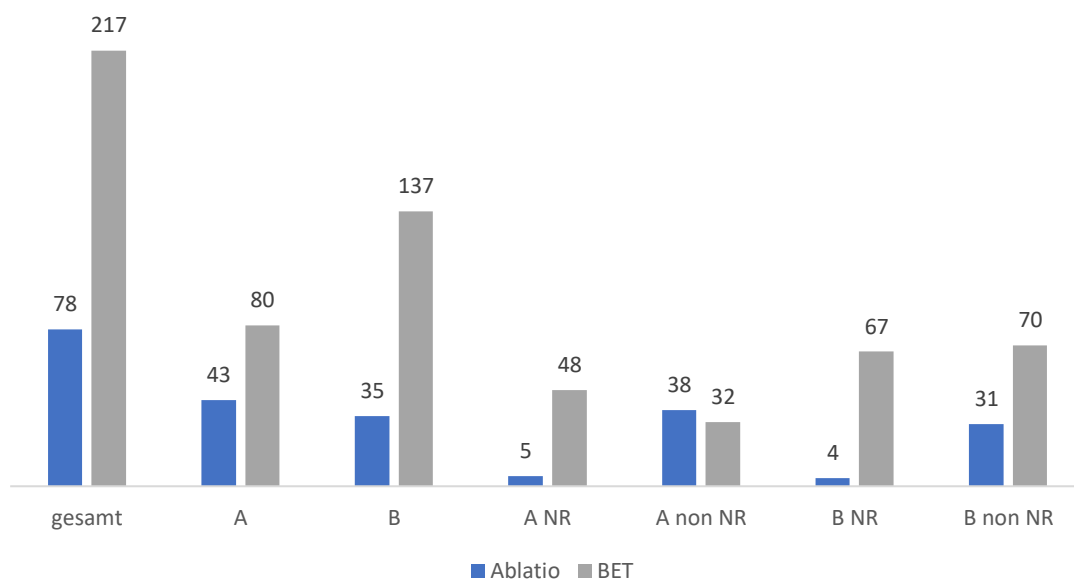


Abb. 31 „Anzahl der initialen Operationsverfahren in den Untergruppen“

Anzahl (n=) der initialen Operationsverfahren Ablatio und BET im Kollektiv, den Gruppen und den Untergruppen.

3.8.1 Operatives Verfahren in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“

In den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ wurde wie folgt in der initialen Operation verfahren:

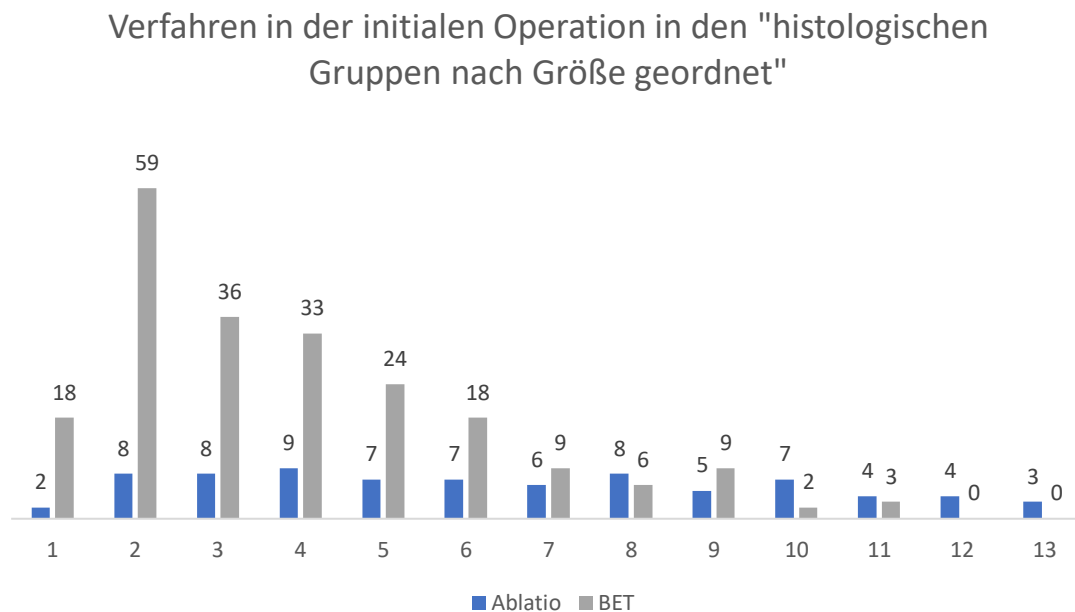


Abb. 32 „Anzahl der initialen Operationsverfahren in den histolog. Gruppen nach Größe geordnet“
Anzahl (n=) der initialen Operationsverfahren Ablatio und BET im Kollektiv in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“.

Daraus ist ein signifikanter Unterschied, dass in Gruppe B in den Gruppen 6-13, die alle histologische gesehen Ablatio-pflichtig sind, häufiger BET-Operationen stattfanden als dies in Gruppe A für die Gruppen 6-13 der Fall war ($p=0,0420$).

3.8.2 Ablationen

Im Gesamtkollektiv wurden 41,7% der Patientinnen letztendlich abladiert. 28,1% vom Gesamtkollektiv erhielten die diagnostische Empfehlung zur Ablatio. In 32,9% der Fälle war eine Ablatio das histologisch korrekte Ergebnis. In Gruppe A wurden 52,8% endgültig abladiert. Die diagnostische Empfehlung zur Ablatio wurde in Gruppe A nach den geschilderten Kriterien in 42,3% der Fälle gestellt. Das histologische Ergebnis rechtfertigte in 42,3% der Fälle eine Ablatio in Gruppe A. In Gruppe B bekamen 33,7% endgültig eine Ablatio. Diagnostisch empfohlen

war es bei 18%. Histologisch korrekt war eine Ablatio in 26,2% der Fälle. Gruppe B zeigte somit vermehrt falsch negative diagnostizierte Ergebnisse, die aber übertherapiert wurden. Eine Übertherapie fand vereinzelt, trotz treffender diagnostischer Empfehlung, auch in Gruppe A statt.

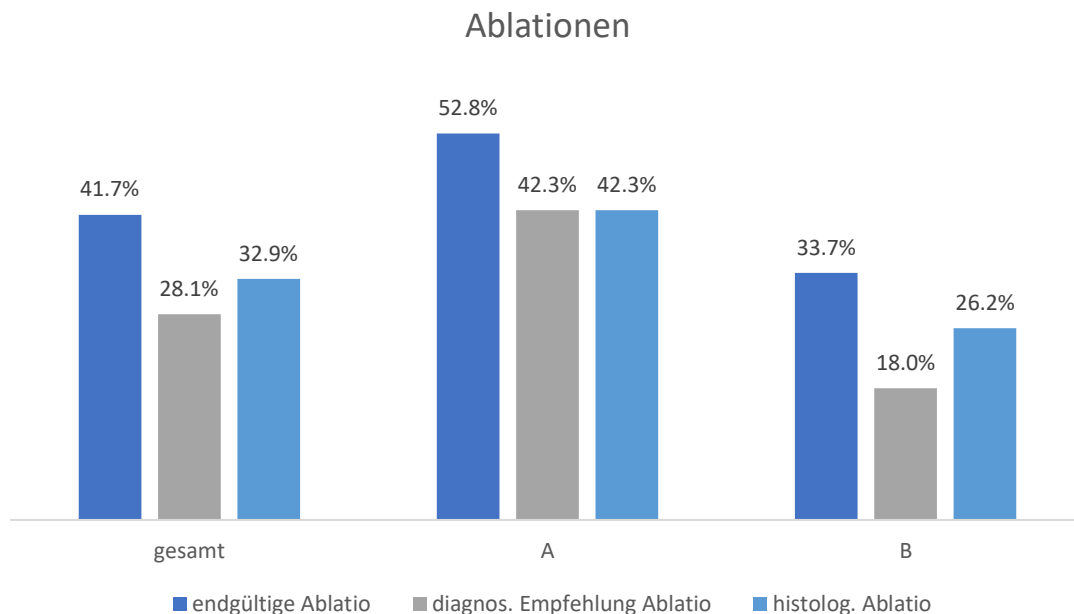


Abb. 33 „Verteilung der Ablationen in den Gruppen“

Prozentuale Verteilung von endgültig abladierten Patientinnen, der diagnostischen Empfehlung zur Ablatio und dem histologischen Ergebnis Ablatio im Kollektiv und den Gruppen A und B.

3.8.3 Ablationen in OP1 / OP2 / OP3 / OP4

Insgesamt wurden 172 Frauen brusterhaltend operiert. 58 in Gruppe A und 114 in Gruppe B. Eine primäre Ablatio erhielten insgesamt 78 Frauen, davon 43 in Gruppe A und 35 in Gruppe B. Sekundär wurden insgesamt 29 weitere Ablationen durchgeführt, davon 14 in Gruppe A und 15 in Gruppe B. Tertiär waren es weitere 13 Ablationen insgesamt, nämlich sieben in Gruppe A und sechs in Gruppe B. Quartär wurden insgesamt weitere drei Frauen abladiert, eine in Gruppe A und zwei in Gruppe B.

Ein signifikanter Unterschied, dass in Gruppe A mehr Ablationen stattfanden als in Gruppe B ist anzunehmen ($p=0,0010$).

Ablationen in den Operationen

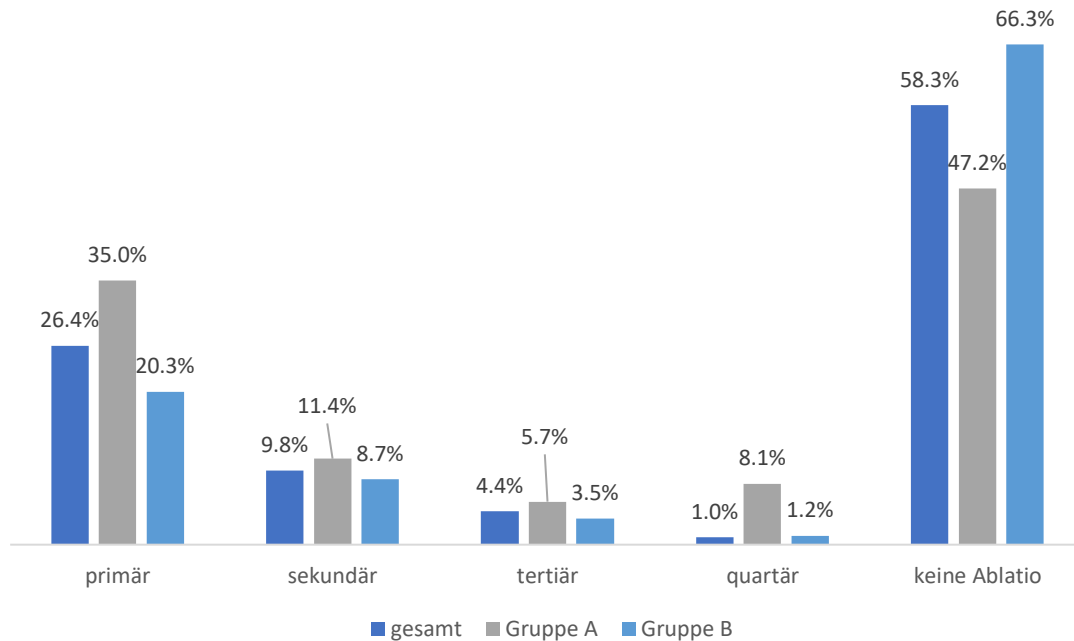


Abb. 34 „Verteilung der Ablationen in den Gruppen nach Operation“

Prozentuale Verteilung vom Zeitpunkt der Ablation im Kollektiv und den Gruppen A und B.

3.8.4. Resektionsränder

In den nachoperierten Gruppen A NR und B NR gab es R1-Resektionsränder mit 35,8% in A NR und 46,5% in B NR häufiger als im Gesamtkollektiv mit 20,3% R1-Resektionsrändern. In B NR waren R1 und bedingt-R0 ähnlich häufig vertreten. In A NR war ein bedingt-R0 Resektionsrand mit 60,4% wahrscheinlicher als ein R1 Status. R0-Resektionen kamen in Gruppe A in 11,4% der Fälle vor. In Gruppe B wurde in 22,1% der Fälle R0 operiert.

In Gruppe A gibt es signifikant mehr bedingt-R0-Resektionsränder als in Gruppe B, in der es signifikant häufiger R1-Resektionsränder gibt ($p=0,0196$).

Resektionsränder nach OP 1

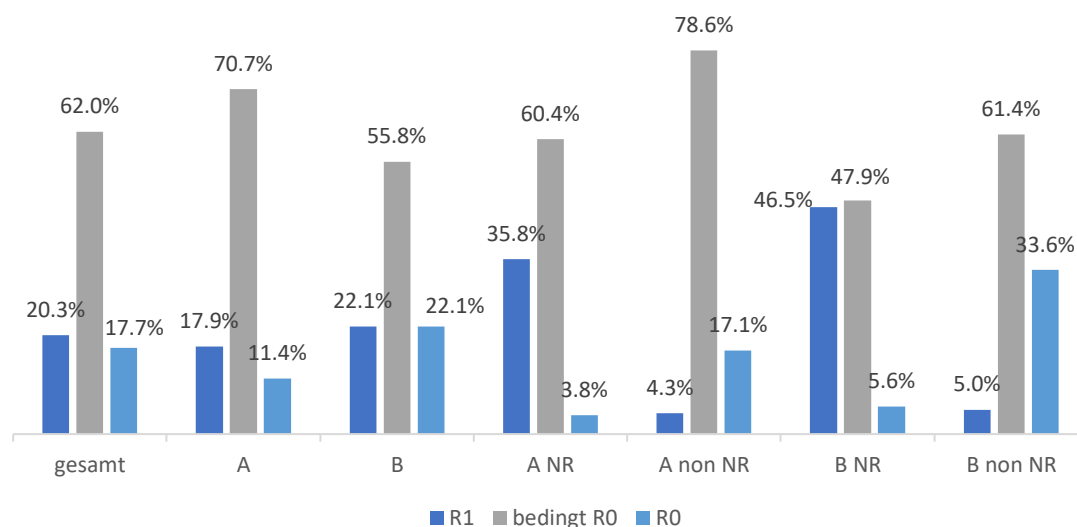


Abb. 35 „Verteilung der Resektionsränder nach der initialen Operation in den Untergruppen“

Prozentuale Verteilung der Resektionsränder im Kollektiv, in den Gruppen A und B und den Untergruppen.

Tab. 8 „Verteilung der Resektionsränder nach der initialen Operation in den Untergruppen“

Übersicht über die prozentuale Häufigkeit der Resektionsrandmöglichkeiten im Kollektiv, den Gruppen A und B und den Untergruppen, sowie allen (nicht-)nachresezierten Patientinnen.

(Unter-)Gruppen	R1	bedingt R0	R0
gesamt	20,3%	62%	17,7%
A	17,9%	70,7%	11,4%
B	22,1%	55,8%	22,1%
gesamt NR	41,9%	53,2%	4,8%
gesamt non NR	4,7%	68,4%	26,9%
A NR	35,8%	60,4%	3,8%
B NR	46,5%	47,9%	5,6%
A non NR	4,3%	78,6%	17,1%
B non NR	5%	61,4%	33,6%

3.9 Übereinstimmung von diagnostischer Empfehlung und operativem Verfahren

Im Gesamtkollektiv wurde in 78% der Fälle bei der initialen Operation der diagnostischen Empfehlung (48 Mal Ablatio, 182 Mal BET) gefolgt und zwar in Gruppe A in 74,8% der Fälle, in Gruppe B in 80,2%.

Auffällig war, dass in Gruppe A bei den Patientinnen mit diagnostischer Empfehlung Ablatio (52 Frauen) in 61,5% der Empfehlung gefolgt wurde, in Gruppe B hingegen in 51,6%.

In Gruppe A wurde nach der diagnostischen Empfehlung zur BET in 15,5% der Fälle (11 von 71 Patientinnen) die Brust ablatiert, während in Gruppe B nach der diagnostischen Empfehlung zum Brusterhalt 13,5% (19 von 141 Patientinnen) ablatiert wurden. Außerdem gab es in Gruppe A prozentual mehr Frauen als in B, die mit der Empfehlung Ablatio trotzdem brusterhaltend operiert wurden (16,3% in A zu 8,7% in B). In Gruppe B waren dafür die Frauen prozentual öfter vertreten, die eine Ablatio Operation erhielten, obwohl die diagnostische Empfehlung BET lautete.

Tab. 9 „Verteilung der diagnostischen Empfehlung und dem initialen Operationsverfahren in den Gruppen und Untergruppen“

Übereinstimmung und Diskrepanz von diagnostischer Empfehlung und initialem Operationsverfahren im Kollektiv und den Gruppen A und B (jeweils NR und non NR).

diag. Empfehlung - OP1 Verfahren	A (n)	A (%)	B (n)	B (%)	A NR (n)	A NR (%)	A non NR (n)	A non NR (%)	B NR (n)	B NR (%)	B non NR (n)	B non NR (%)	ges. (n)	ges. (%)
Abl-Abl	32	26	16	9,3	5	15,6	27	84,4	3	18,7	13	81,3	48	16,3
Abl-BET	20	16,3	15	8,7	19	95	1	5	10	66,7	5	33,3	35	11,9
BET-BET	60	48,8	122	70,9	29	48,3	31	51,7	57	46,7	65	53,3	182	61,7
BET-Abl	11	8,9	19	11,1	0	0	11	100	1	5,3	18	94,7	30	10,2

Von den 52 in Gruppe A diagnostisch empfohlenen Ablatio-Operationen waren bei den Patientinnen, die dieser Empfehlung nach operiert wurden, 84,4% ohne Nachresektion.

Die 20 Patientinnen, die trotz der Ablatio-Empfehlung eine brusterhaltende Operation hatten, wurden in 95% der Fälle nachoperiert.

Von den 31 in Gruppe B diagnostisch empfohlenen Ablatio-Operationen waren bei den Patientinnen, die dieser Empfehlung nach operiert wurden, 81,3% ohne Nachresektion. Es gab drei Patientinnen, die trotz Ablatio Operation mindestens eine weitere Nachresektion hatten.

Die 15 Patientinnen, die trotz der Ablatio-Empfehlung eine brusterhaltende Operation hatten, wurden in 66,7% der Fälle nachoperiert.

Folgt in Gruppe A also die Operation nicht der Empfehlung Ablatio, ist eine Nachresektion zu 95% wahrscheinlich. In B liegt dieser Wert bei 66,7%.

Von den 71 BET-Empfehlungen in Gruppe A wurden 60 Patientinnen brusterhaltend operiert und elf gegen die Empfehlung abladiert. Diese elf bekamen keine Nachresektion. Von den 60 Patientinnen, bei denen die initiale Operation der Empfehlung BET folgte, wurden 29 (48,3%) nachreseziert.

In Gruppe B gab es 141 BET-Empfehlungen. Davon wurden 122 Patientinnen brusterhaltend operiert. Die Nachresektionsquote lag bei ihnen bei 46,7% und war somit vergleichbar zu Gruppe A.

Von den 19 Patientinnen, die trotz der diagnostischen Empfehlung BET eine Ablatio Operation erhielten, wurde eine Patientin nachoperiert.

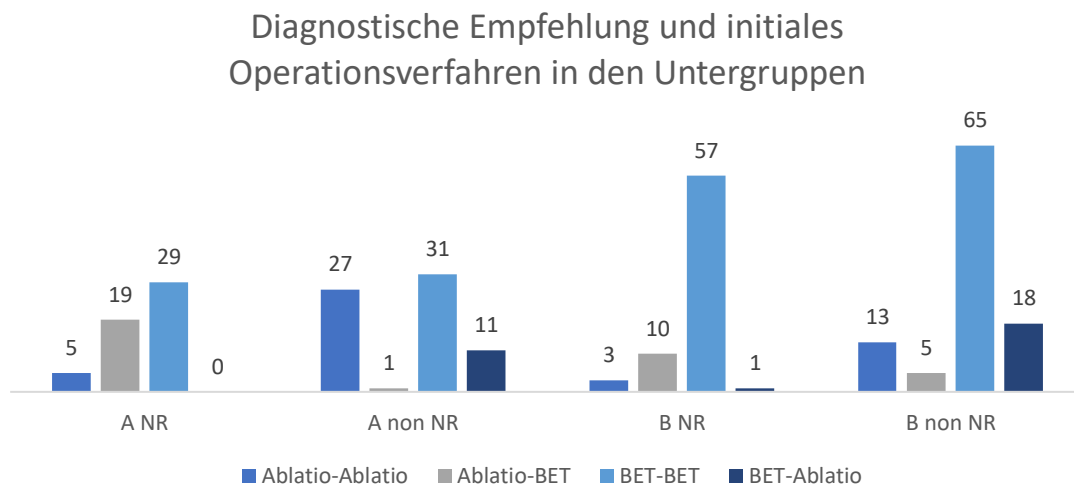


Abb. 36 „Verteilung der diagnostischen Empfehlung und dem initialen Operationsverfahren auf die Untergruppen“ Anzahl (n=) der Patientinnen in den Kombinationen aus diagnostischer Empfehlung Ablatio oder BET und dem initialen Operationsverfahren Ablatio oder BET in den Untergruppen.

Das histologische Ergebnis bei diesen 35 Patientinnen, die eine Ablatio-Empfehlung erhielten, aber primär brusterhaltend operiert wurden, war in n=24 Fällen ein Ablatio-pflichtiger Befund und in n=11 Fällen BET-pflichtig. Dies verteilte sich wie folgt auf die Untergruppen:

Tab. 10 „Verteilung der Patientinnen mit Ablatio-Empfehlung und BET-Operation auf die Untergruppen“ Patientinnen mit Ablatio-Empfehlung und BET-Operation in Anzahl mit dem jeweiligen histologischem Ergebnis in den Untergruppen.

A NR	A non NR	B NR	B non NR
n=19	n=1	n=10	n=5
davon histolog. BET n=4	davon histolog. BET n=1	davon histolog. BET n=4	davon histolog. BET n=2
davon histolog. Abl n=15	davon histolog. Abl n=0	davon histolog. Abl n=6	davon histolog. Abl n=3

In B NR wurden also 40% der Ablatio-Empfehlungen falsch gestellt, d.h. eine BET wäre histologisch ausreichend gewesen. In A NR waren 21,1% der Ablatio-Empfehlungen falsch und eine BET wäre histologisch ausreichend gewesen.

In Gruppe A lag die Nachresektionsrate bei 43,1% (53 von 123 Patientinnen). Hätten die 19 Patientinnen, die primär brusterhaltend operiert und nachoperiert wurden, obwohl diagnostisch eine Ablatio empfohlen war, eine Ablatio-Operation bekommen (Wahrscheinlichkeit dann noch nachoperiert zu werden lag bei 5% s.o.), hätte man diese 19 Fälle bzw. 18 Fälle (95% von 19) von den 53 nachoperierten Patientinnen abziehen können und hätte somit in Gruppe A noch 35 Nachoperation bei 123 Patientinnen. Dies entspricht einer Nachresektionsrate von 28,5% bei primärer Beachtung der diagnostischen Empfehlung.

Die gleiche Rechnung für Gruppe B würde bedeuten, dass 66,7% der 10 Fälle, die nachoperiert wurden, bei diagnostischer Empfehlung Ablatio aber brusterhaltender Operation (also 6 Fälle), von den 71 nachoperierten Patientinnen in Gruppe B (gesamt 172 Patientinnen) abzuziehen wären. Gruppe B hätte somit nicht mehr 71 Nachoperationen (41,3%), sondern 65 Nachoperationen (37,8%) und damit 9,3% mehr Nachoperationen als Gruppe A.

Die Patientinnen, die eine Ablatio-Operation trotz einer BET-Empfehlung erhielten, waren in beiden Gruppen gleich alt (56 Jahre). Die Patientinnen in Gruppe A mit Ablatio-Empfehlung und Ablatio-Operation waren im Median die jüngsten (52,5 Jahre). Die Patientinnen in Gruppe B mit Ablatio-Empfehlung und Ablatio-Operation waren im Median die ältesten (64 Jahre). Hier ist ein signifikanter Unterschied anzunehmen ($p=0,0396$ nach t-Test). Die Patientinnen in Gruppe A waren insgesamt jünger als in Gruppe B.

3.10 Nachresektionen

3.10.1 Rate und Anzahl

Die Nachresektionsrate lag für das Gesamtkollektiv bei 42%; für Gruppe A bei 43,1% und für Gruppe B bei 41,3%. Aus der Nachresektion ergaben sich die neuen Untergruppen „A NR“ (n=53), „B NR“ (n=71), „A non NR“ (n=70) und „B

non NR“ (n=101), sowie die Unterteilung der Gesamtheit in „Gesamt NR“ (n=124) und „Gesamt non NR“ (n=171).

Tab. 12 „Nachresektionsrate in den Gruppen“

Übersicht über die nachresezierten und nichtnachresezierten Patientinnen im Kollektiv und Gruppe A und B.

gesamt n=295	A n=123	B n=172
gesamt NR n=124 42%	A NR n =53 43,1%	B NR n=71 41,3%
gesamt non NR n=171	A non NR n=70	B non NR n=101

Insgesamt hatten 171 Patientinnen keine Nachresektion, 100 Patientinnen eine, 20 Patientinnen zwei und vier Patientinnen drei.

Somit ist in 42% der Fälle mindestens eine Nachresektion nötig. Für Gruppe A liegt dieser Wert bei 43,1%, für Gruppe B bei 41,3%.

In Gruppe B blieb es bei 59 der 71 nachoperierten Patientinnen bei einer Nachoperation (83,1%), während in Gruppe A zwölf der 53 (22,6%) nachoperierten Patientinnen eine weitere Operation benötigen.

Zwischen Gruppe A und Gruppe B ist kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Nachresektionen anzunehmen ($p=0,7561$).

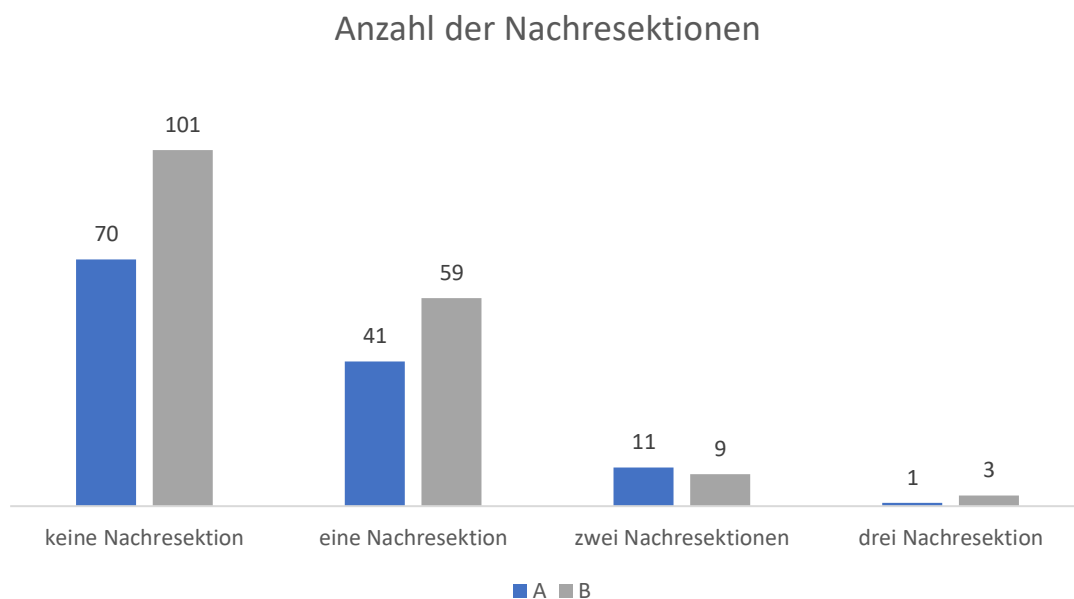


Abb. 38 „Anzahl der Nachresektionen in den Gruppen“

Anzahl (n=) der Patientinnen in den Gruppen A und B, die entweder keine oder bis zu drei Nachresektionen hatten.

3.10.2 Nachresektionen in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“

Die Verteilung der Nachresektionen war in A auf alle „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“ ähnlich. In B stieg sie mit der Tumorgöße an.

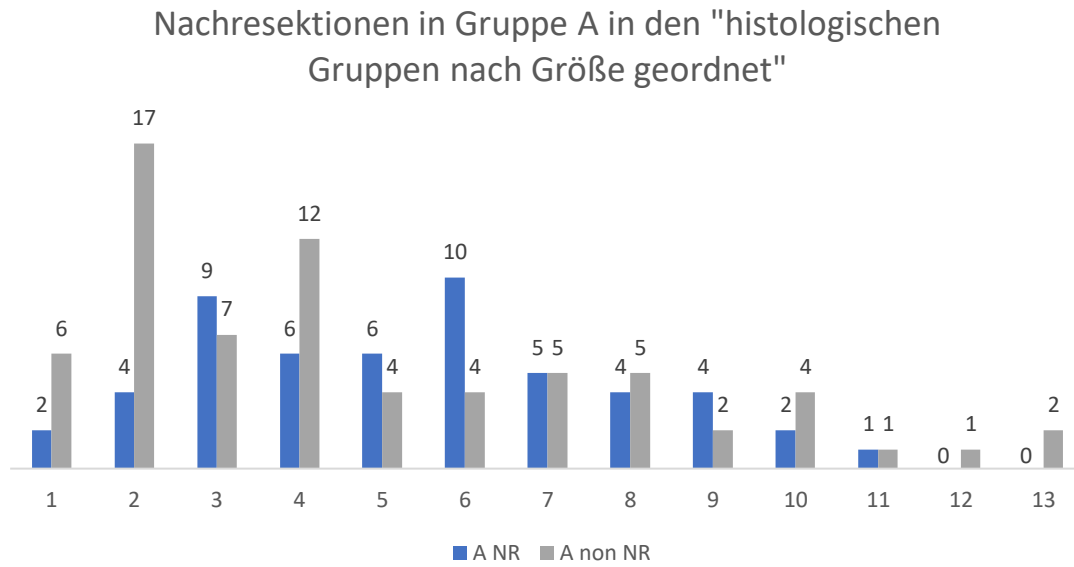


Abb. 39 „Nachresektionen in Gruppe A nach histolog. Gruppen nach Größe geordnet“
Anzahl (n=) der Patientinnen in Gruppe A NR und A non NR in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“.

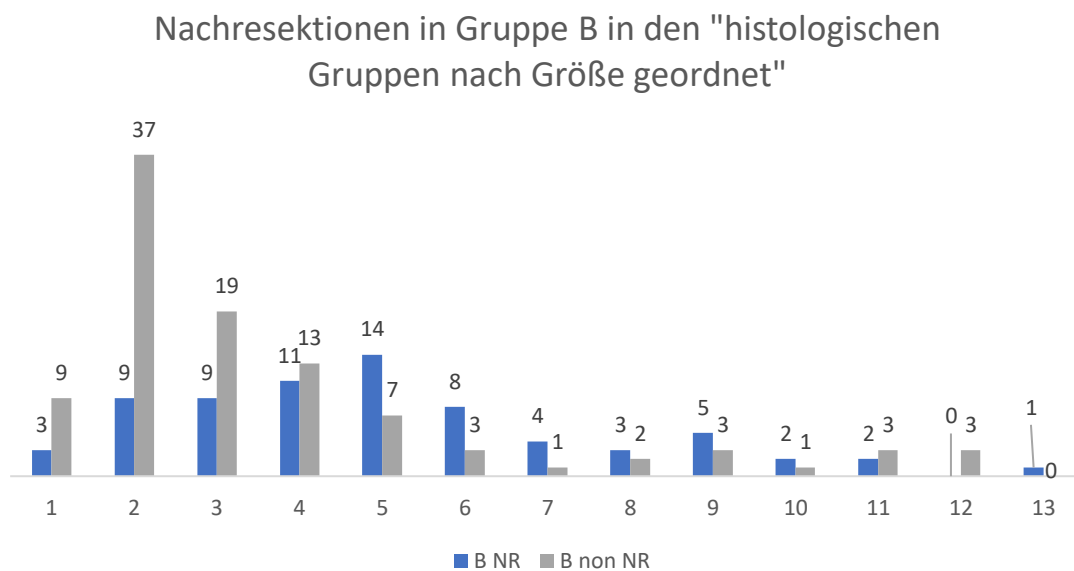


Abb. 40 „Nachresektionen in Gruppe B nach histolog. Gruppen nach Größe geordnet“
Anzahl (n=) der Patientinnen in Gruppe B NR und B non NR in den „histologischen Gruppen nach Größe geordnet“.

Tab. 13 „Nachresektionen in den Untergruppen nach histolog. Gruppen nach Größe geordnet“

Übersicht über die Anzahl und prozentuale Verteilung der Patientinnen in den Untergruppen mit der jeweiligen „histologischen Gruppe nach Größe geordnet“.

histolog. Gruppe nach Größe geordnet	A NR n=	in %	A non NR n=	In %	B NR n=	In %	B non NR n=	In %
1	2	25%	6	75%	3	25	9	75
2	4	19%	17	81%	9	19,6	37	80,4
3	9	56,3%	7	43,7%	9	32,1	19	67,9
4	6	33,4%	12	66,6%	11	45,8	13	54,2
5	6	60%	4	40%	14	66,6	7	33,4
6	10	71,4%	4	28,6%	8	72,7	3	27,3
7	5	50%	5	50%	4	80	1	20
8	4	44,4%	5	55,6%	3	60	2	40
9	4	66,6%	2	33,4%	5	62,5	3	37,5
10	2	33,4%	4	66,6%	2	66,6	1	33,4
11	1	50%	1	50%	2	40	3	60
12	0	0%	1	100%	0	0	3	100
13	0	0%	2	100%	1	100	0	0

3.10.3 Nachresektion und diagnostische Exaktheit

Betrachtet man in Gruppe A NR die 53 Fälle mit Nachresektion fällt für die Korrelation von der KM-MRM gegenüber der Mammografie auf, dass die KM-MRM mit nur -2mm (Median) im Vergleich zur Mammografie mit -9mm (Median) weniger von der histologischen Tumorgöße abwich. In A non NR überschätzte die KM-MRM die Tumorgöße im Median um 2mm; die Mammografie unterschätzte die Tumorgöße um -4mm.

Für Gruppe B gilt: In der Untergruppe der nachresezierten Patientinnen B NR errechnete sich die mammografisch gesehene Tumorgöße im Median -3,5mm unter der histologischen Tumorgöße. In der Untergruppe B non NR wich die MX-Größe im Median um 0mm von der histologischen Tumorgöße ab.

In beiden Untergruppen (A NR und B NR) mit Nachresektion unterschätzte die Bildgebung im Median jeweils die histologische Tumorgöße (A NR: MR -2mm, MX -9mm; B NR: MX -3,5mm). In B non NR wich die Mammografie im Median nicht von der exakten Tumorgöße ab. Das KM-MRM überschätzte zwar in der Untergruppe A non NR im Median die Tumorgöße um 2mm, glich damit jedoch die deutlich schwächere Mammografie (-9mm im Median) aus. Führte in Gruppe

B eine mediale Abweichung von -3,5mm zur Nachresektion, so konnte durch die Kombination aus KM-MRM und Mammografie in Gruppe A eine Abweichung von -4mm von der Mammografie ausgeglichen werden und führte nicht zur Nachresektion.

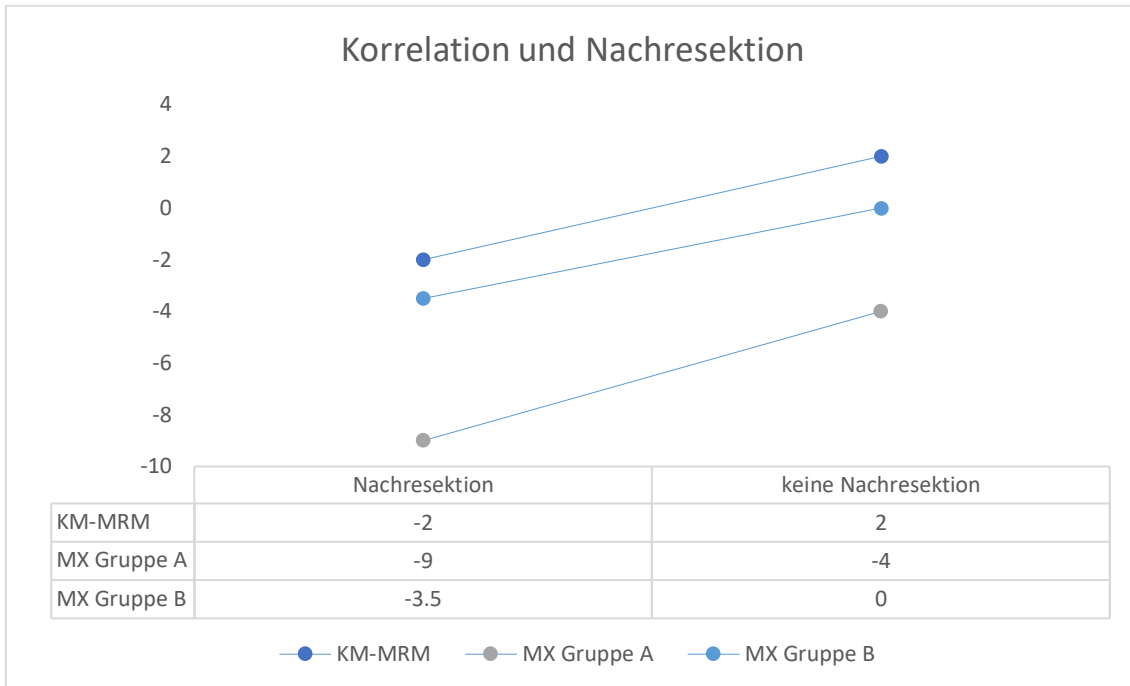


Abb. 41 „Korrelation KM-MRM und MX in beiden Gruppen bei NR und non NR“
Abweichung in mm in der Mammografie in den Gruppen A und B und der KM-MRM bei Patientinnen mit und ohne Nachoperation.

3.10.4 Nachresektion und diagnostische Empfehlung

Es gab 87 Patientinnen, die nachoperiert wurden und die diagnostische Empfehlung BET hatten. Dem histologischen Ergebnis folgend hätten von diesen 87 Patientinnen 22 (25,3%) abladiert werden müssen und bei 65 Patientinnen (74,7%) hätte eine BET gereicht.

In B NR gab es 27,6% BET-Empfehlungen, die aus histologischer Sicht eine Ablatio notwendig gemacht hätten. In A NR wäre dies in 20,7% der Fälle notwendig gewesen.

Nachoperierte Patientinnen mit diagnos. Empfehlung BET

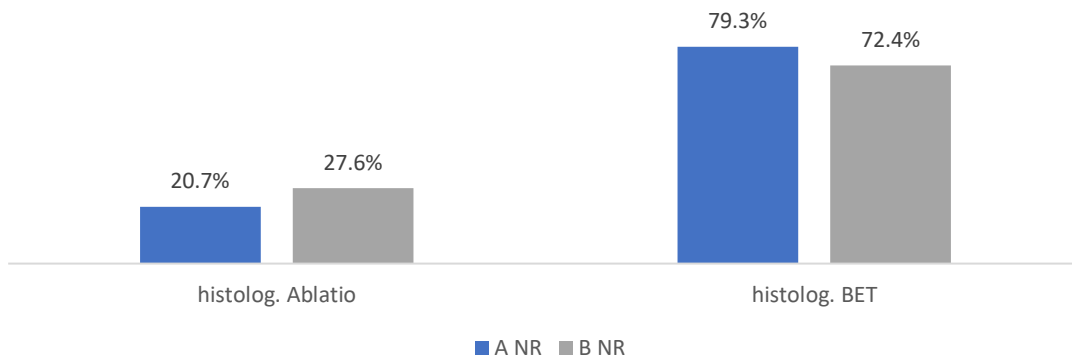


Abb. 42 „Verteilung nachoperierter Pat mit diagnostischer Empfehlung BET in A NR und B NR“
 Prozentuale Verteilung des histologischen Ergebnisses der Patientinnen, die nachoperiert wurden und die diagnostische Empfehlung zur BET erhielten.

Es gibt 37 Patientinnen, die nachoperiert wurden und die diagnostische Empfehlung Ablatio hatten. Histologisch gesehen hätten von diesen 37 Patientinnen 29 (78,4%) ablatiert werden müssen und bei 8 (21,6%) hätte eine BET gereicht.

In B NR waren also 30,8% der Ablatio-Empfehlungen histologisch gesehen zu großzügig und eine BET-Operation wäre ausreichend gewesen. In A NR waren dies 16,7%.

Nachoperierte Patientinnen mit diagnos. Empfehlung Ablatio

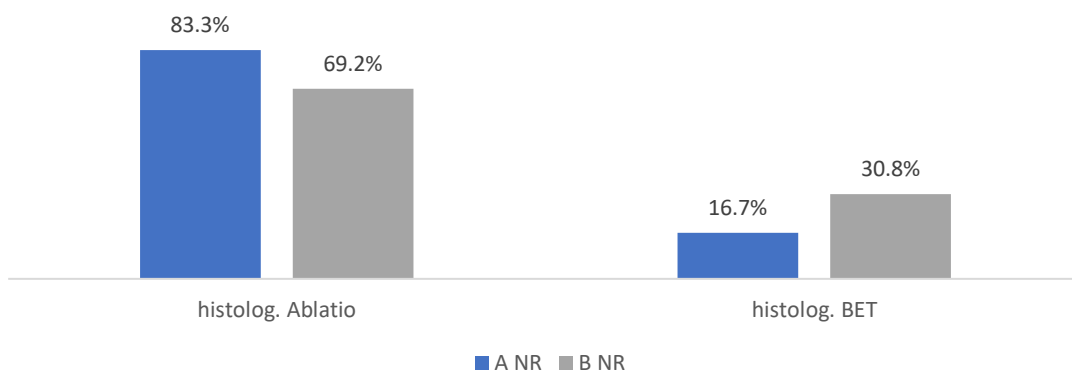


Abb. 43 „Verteilung nachoperierter Pat mit diagnostischer Empfehlung Ablatio in A NR und B NR“
 Prozentuale Verteilung des histologischen Ergebnisses der Patientinnen, die nachoperiert wurden und die diagnostische Empfehlung zur Ablatio erhielten.

3.10.5 Nachresektion und operatives Verfahren

Von den 217 BET-operierten Patientinnen wurden 53% nachoperiert. Es gab neun Patientinnen, die trotz einer Ablatio der Brust nachoperiert wurden (7,3% aller Nachresektionen). In diesen neun Fällen war dem postoperativen Konferenzprotokoll zu entnehmen, dass die Tumornähe zur Fascie entscheidend für die weitere Operation war.

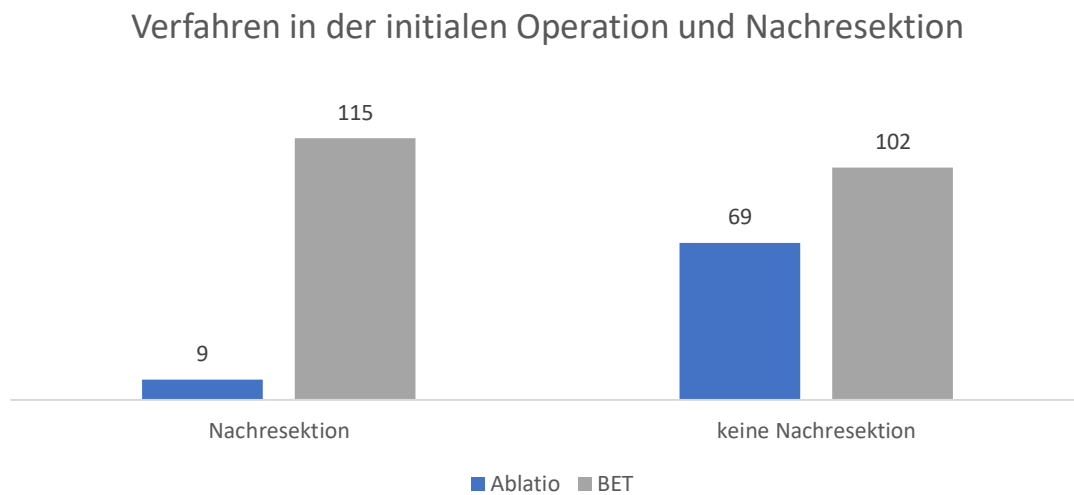


Abb. 44 „initiales Operationsverfahren und Nachresektion“
Anzahl (n=) der nachresezierten Patientinnen im Kollektiv nach initialem Operationsverfahren Ablatio oder BET.

3.11 Besprechung und Auswertung nachresezierter Patientinnen

Insgesamt wurden 124 Patientinnen nachoperiert; 53 in Gruppe A, 71 in Gruppe B. Für die Ursache einer Nachoperation kamen neben einer ungünstigen Tumorage (z.B. fasciennah) Ungenauigkeiten bei der Diagnostik, in der Operation, aber auch ein abweichender Patientenwunsch in Frage.

3.11.1 Gruppe A

In Gruppe A gab es 5 Fälle, die trotz einer Mastektomie nachoperiert wurden. Alle fünf Fälle waren durch eine fasciennahe Tumorage mit einem dorsalen Schnitttrand an der Pectoralmuskulatur zu begründen. Die diagnostische Exaktheit in der KM-MRM lag bei ihnen bei +1mm medianer Abweichung, in der Mammografie bei -31,5mm.

23 Patientinnen wurden nachoperiert, trotz diagnostischer Empfehlung zur BET und brusterhaltender Operation. Ursache könnte die Diagnostik oder die Operationsgenauigkeit gewesen sein. Die diagnostische Exaktheit wich bei diesen 23 Patientinnen im KM-MRM um 1mm (Median) und in der Mammografie um -8mm (Median) ab. Histologisch gesehen waren alle diagnostischen BET-Empfehlungen in dieser Gruppe gerechtfertigt. Auf Grund der hohen diagnostischen Genauigkeit vor allem in der KM-MRM vermuten wir die Ursache in der Operationsgenauigkeit.

Weitere 6 Patientinnen wurden mit BET-Empfehlung auch brusterhaltend operiert, obwohl sie histologisch Ablatio-pflichtig waren. Die diagnostische Exaktheit war in dieser sechs Patientinnen starken Gruppe im KM-MRM um -14mm (Median) abweichend, in der Mammografie um -12,5mm (Median). Auf Grund der größeren diagnostischen Abweichung ist in dieser Gruppe die Ursache in der Diagnostik zu suchen.

Bei 19 weiteren Patientinnen wurde gegen die diagnostische Empfehlung einer Ablatio die Brust initial operativ erhalten. Die diagnostische Exaktheit lag bei diesen 19 Patientinnen im KM-MRM bei 3mm medianer Abweichung, in der Mammografie bei 6mm medianer Abweichung. Mutmaßlich könnte hier der Patientenwunsch zum operativen Verfahren ursächlich sein.

3.11.2 Gruppe B

In Gruppe B gab es 3 Fälle, die trotz einer Mastektomie nachoperiert wurden. Alle drei Fälle waren durch eine fasciennahe Tumorlage mit einem dorsalen Schnittrand an der Pectoralmuskulatur zu begründen. Die diagnostische Exaktheit in der Mammografie beträgt bei ihnen minus 2mm mediane Abweichung.

42 Patientinnen wurden nachoperiert, trotz diagnostischer Empfehlung zur BET und initialer brusterhaltender Operation. Dies könnte die Ursache bei der

Diagnostik oder der Operationsgenauigkeit haben. Die diagnostische Exaktheit wich in der Mammografie median um -3mm ab. Histologisch gesehen waren alle diagnostischen BET-Empfehlungen in dieser Gruppe gerechtfertigt. Auf Grund der hohen diagnostischen Genauigkeit vermuten wir die Ursache in der Operationsgenauigkeit.

Weitere 15 Patientinnen wurden mit BET-Empfehlung auch brusterhaltend operiert, obwohl sie aus histologischer Sicht Ablatio-pflichtig waren. Die diagnostische Exaktheit in dieser Gruppe war in der Mammografie median um -36,5mm abweichend. Auf Grund der größeren diagnostischen Abweichung ist in dieser Gruppe die Ursache in der Diagnostik zu suchen.

Eine Patientin mit einer okkulten Mammografie und einer Läsion von histologisch 160mm Größe wurde trotz Mastektomie (wegen der unzureichenden Diagnostik mit BET-Empfehlung) nachoperiert.

Bei 10 weiteren Patientinnen wurde gegen die diagnostische Empfehlung einer Ablatio brusterhaltend operiert. Die diagnostische Exaktheit lag in der Mammografie bei median 22mm Abweichung.

Tab. 14 „Verteilung für mögliche Nachresektionsursache in den Gruppen“

Vermutete Ursache (Tumorage, Diagnostik, Operateur, Patientenwunsch) in Anzahl und prozentualer Verteilung in den Gruppen A und B bei nachresezierten Patientinnen.

vermutete Ursache:	Gruppe A (n=)	in %	Gruppe B (n=)	in %
Tumorage	5	9,4%	3	4,2%
Diagnostik	6	11,3%	16	22,5%
Operateur	23	43,4%	42	59,2%
Patientenwunsch	19	35,9%	10	14,1%

In Gruppe A gibt es also 11,3% Diagnostik-bedingte Fälle, die eine Nachoperation notwendig machten. In Gruppe B sind es 22,5%.

3.12 Beispiele aus der Bildgebung

Beispiel Nummer 1:



Abb. 45 „Mammografie Beispiel 1“
R-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 1



Abb. 46 „Mammografie Beispiel 2“
L-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 1

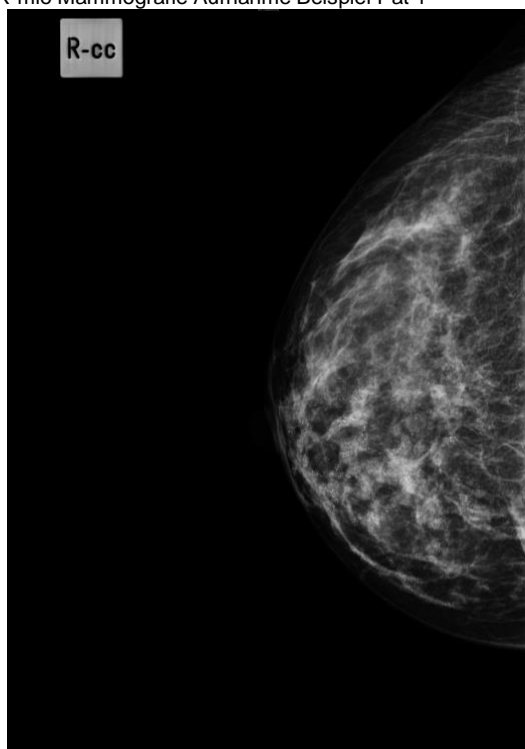


Abb. 47 „Mammografie Beispiel 3“
R-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 1

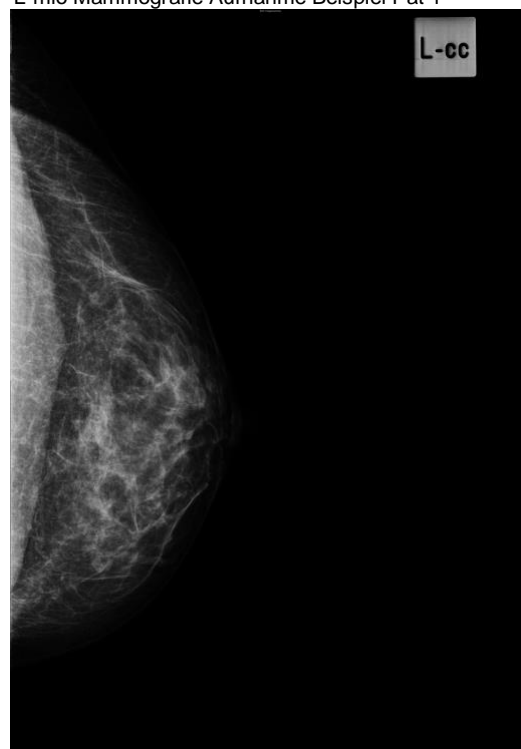


Abb. 48 „Mammografie Beispiel 4“
L-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 1

Patientin (50 Jahre) mit ausgedehntem, multizentrischem DCIS rechts. Mammografisch 97mm segmentale Mikrokalkausdehnung und histologisch 95mm DCIS Befund.

Beispiel Nummer 2:

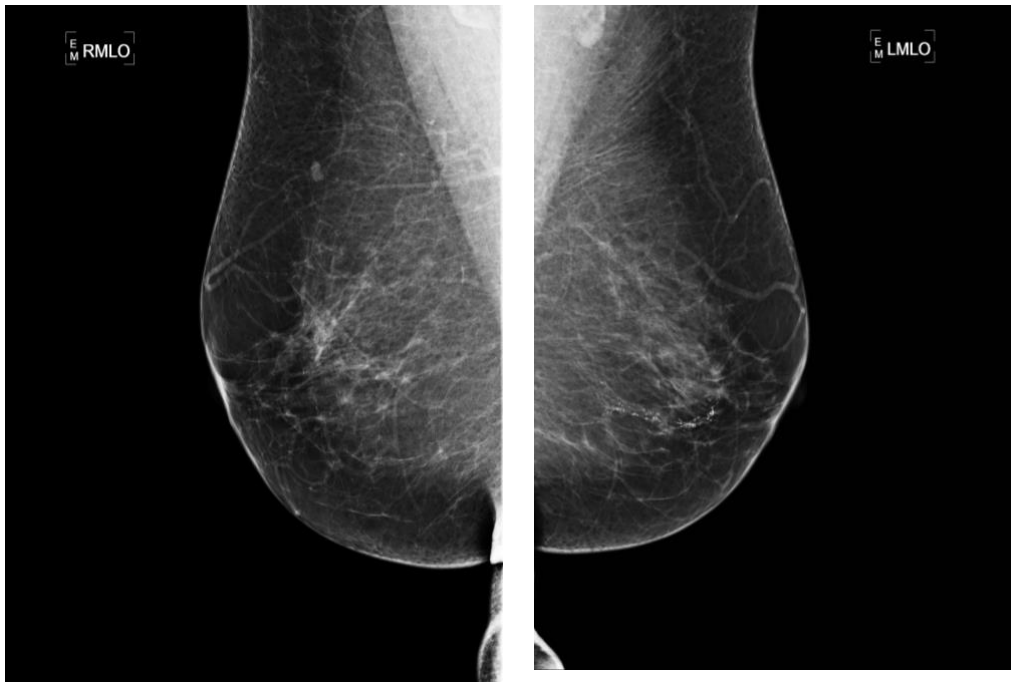


Abb. 49 „Mammografie Beispiel 5“
R-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 2

Abb. 50 „Mammografie Beispiel 6“
L-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 2



Abb. 51 „Mammografie Beispiel 7“
R-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 2

Abb. 52 „Mammografie Beispiel 8“
L-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 2

Patientin (57 Jahre) mit segmentalem DCIS, typischer Mikrokalk linksseitig unten innen mit mammografisch 47mm Ausdehnung und histologisch 10mm und somit diskordant.

Beispiel Nummer 3:



Abb. 53 „Mammografie Beispiel 9“
R-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 3

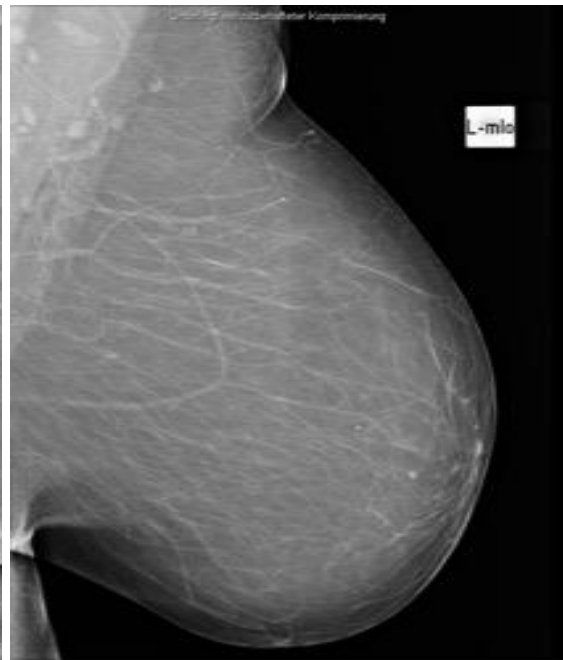


Abb. 54 „Mammografie Beispiel 10“
L-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 3

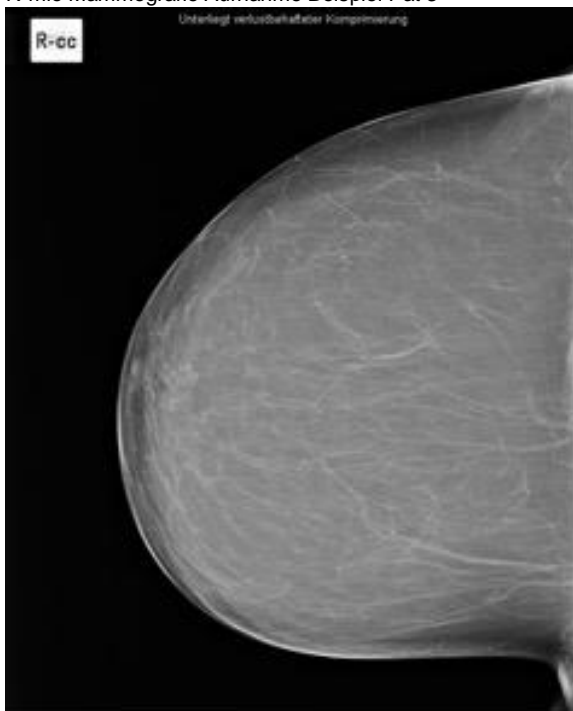


Abb. 55 „Mammografie Beispiel 11“
R-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 3

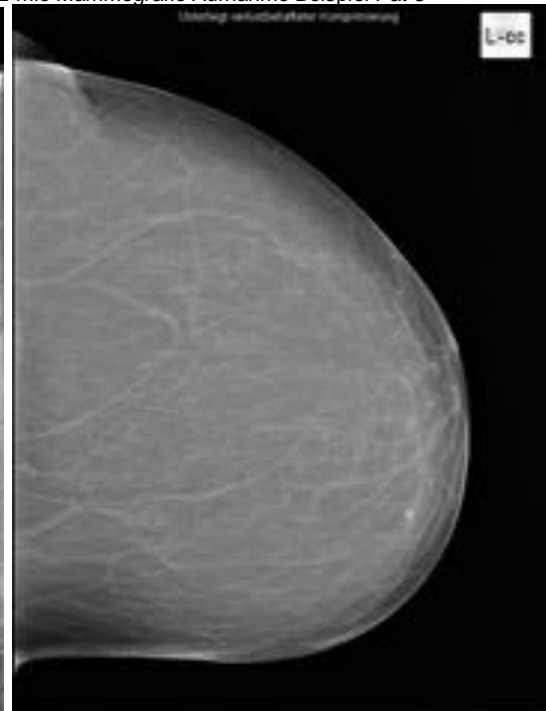


Abb. 56 „Mammografie Beispiel 12“
L-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 3

Patientin (58 Jahre) mit mammografisch rechtsseitig 65mm DCIS suspekter Mikrokalk, histologisch 65mm DCIS (DIN3) nachgewiesen.

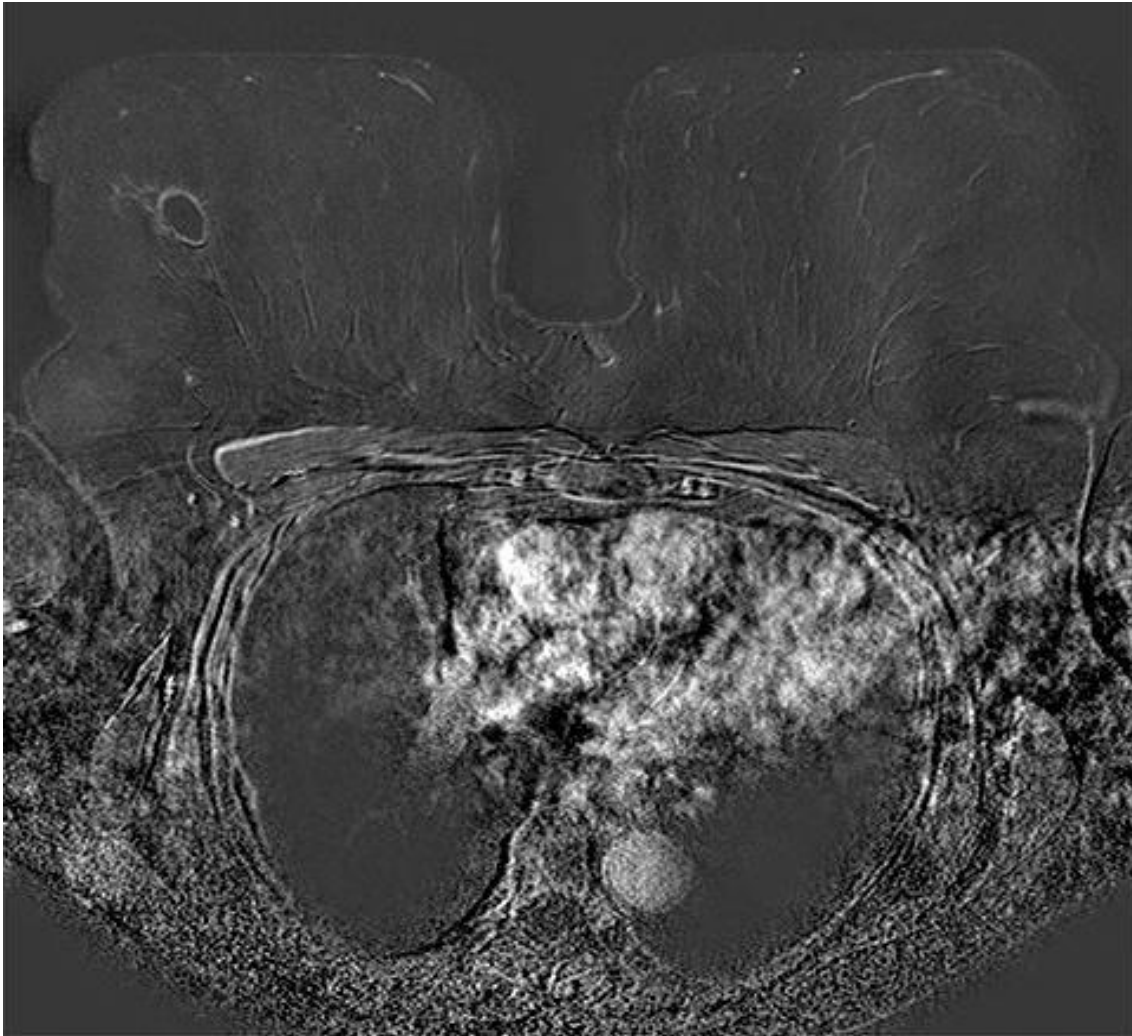


Abb. 57 „KM-MRM Beispiel 1“
Beispielbild aus KM-MRM Diagnostik

Im KM-MRM Ausdehnung 33mm postbioptisch.

Beispiel Nummer 4:

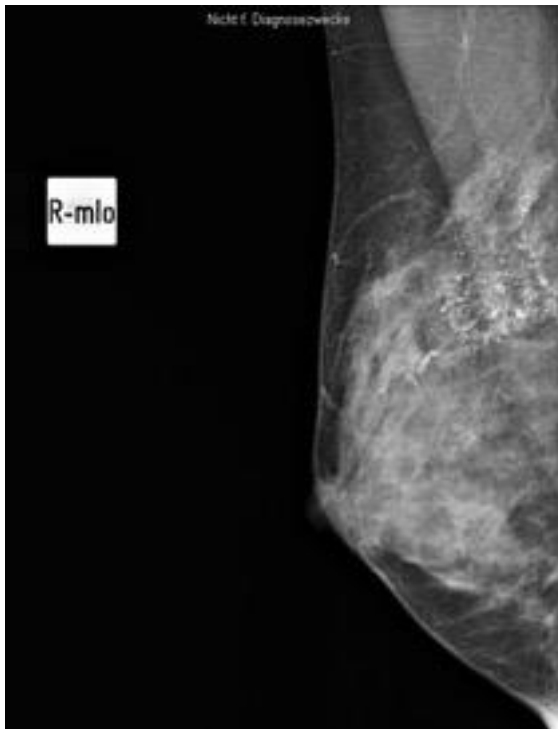


Abb. 58 „Mammografie Beispiel 13“
R-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 4



Abb. 59 „Mammografie Beispiel 14“
L-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 4

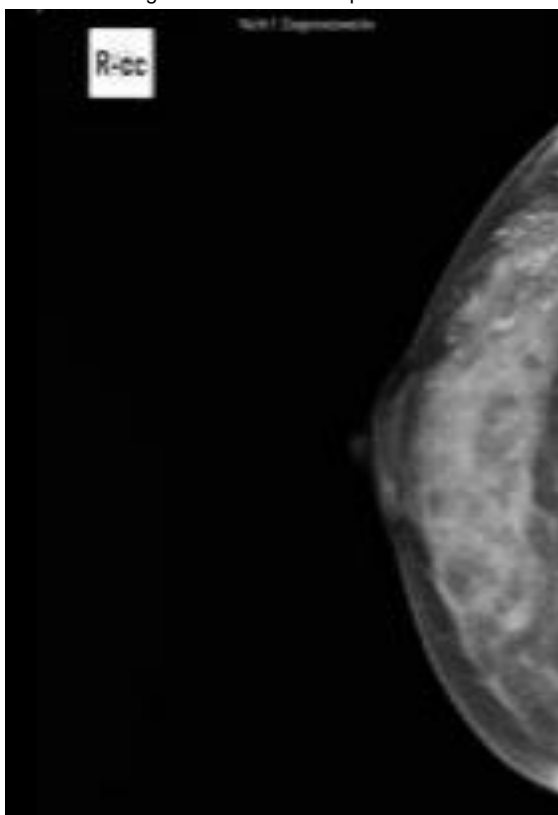


Abb. 60 „Mammografie Beispiel 15“
R-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 4

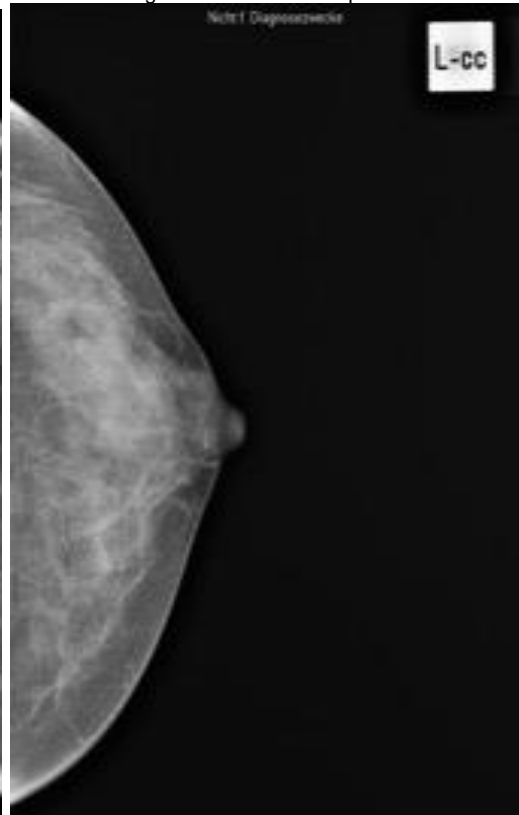


Abb. 61 „Mammografie Beispiel 16“
L-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 4

Patientin (33 Jahre) mit mammografisch segmentalem DCIS typischem Mikrokalk rechts 10 Uhr Segment mit 84mm Ausdehnung.

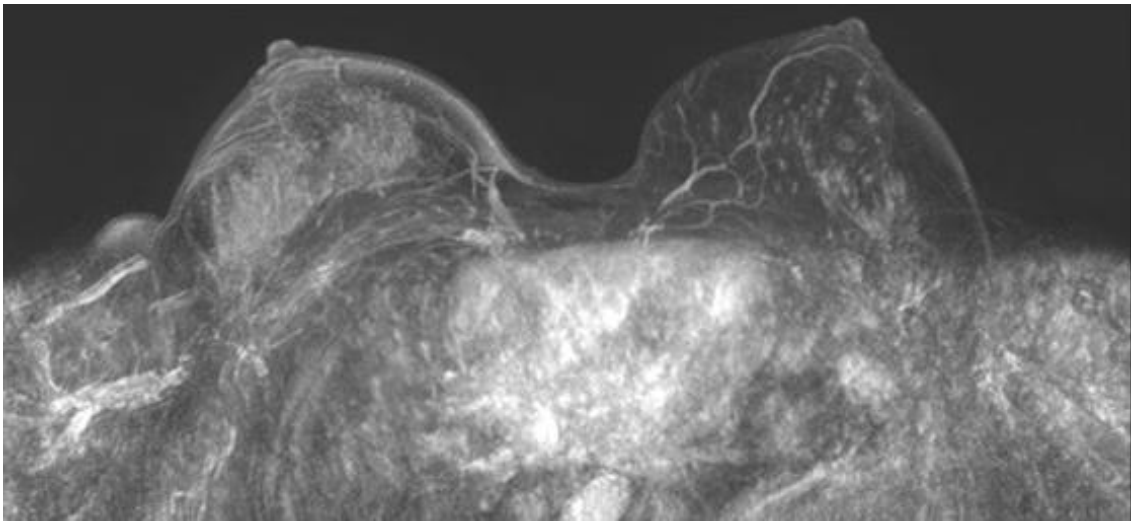


Abb. 62 „KM-MRM Beispiel 2“
Beispielbild aus KM-MRM Diagnostik

Im KM-MRM im maximalen Intensitätsprojektionsbild 96mm Ausdehnung und histologisch 100mm Ausdehnung. Bessere Korrelation im Vergleich zur Mammografie zu Gunsten der KM-MRM.

Beispiel Nummer 5:

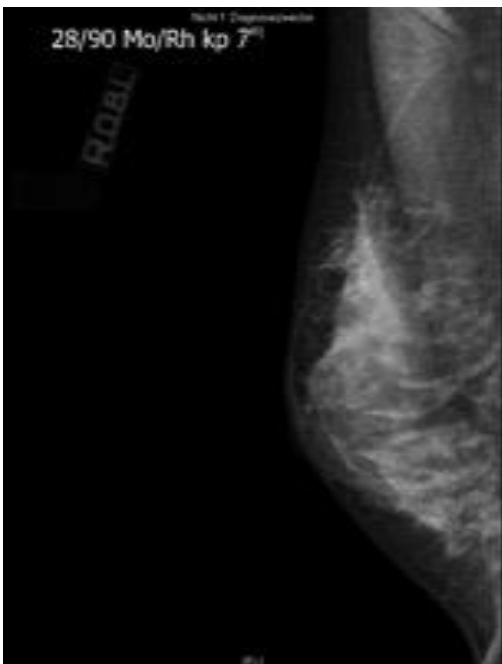


Abb. 63 „Mammografie Beispiel 17“
R-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 5

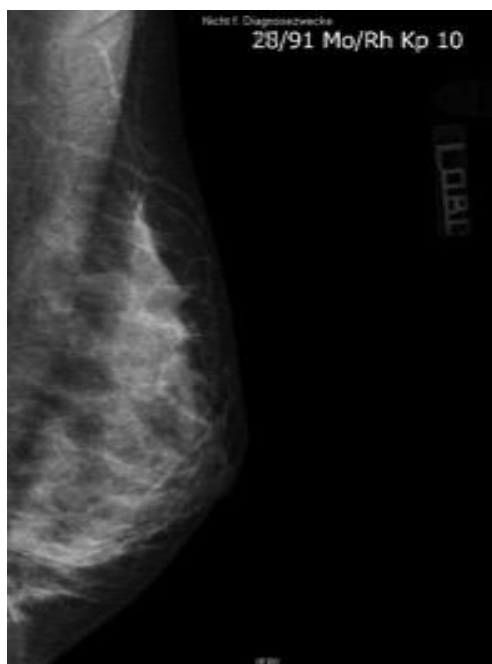


Abb. 64 „Mammografie Beispiel 18“
L-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 5

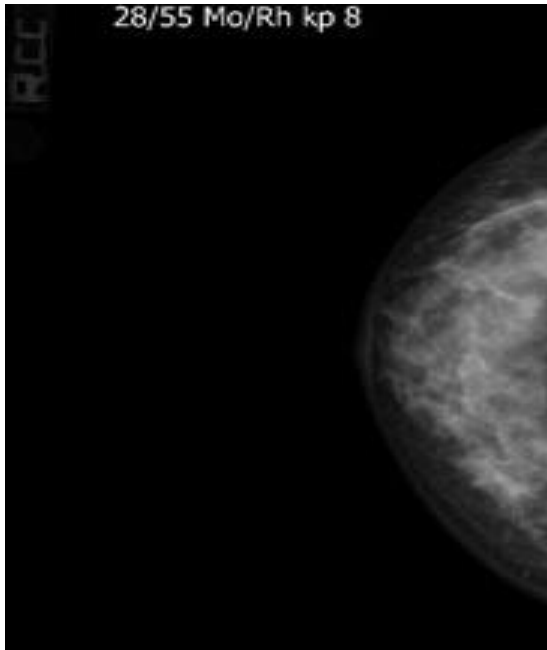


Abb. 65 „Mammografie Beispiel 19“
R-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 5

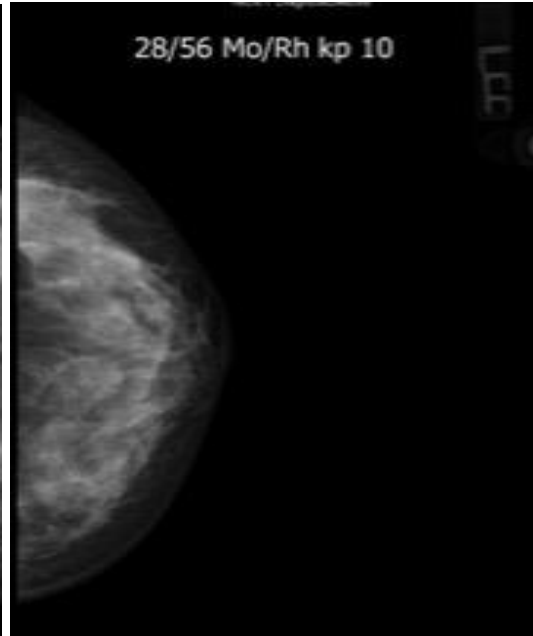


Abb. 66 „Mammografie Beispiel 20“
L-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 5

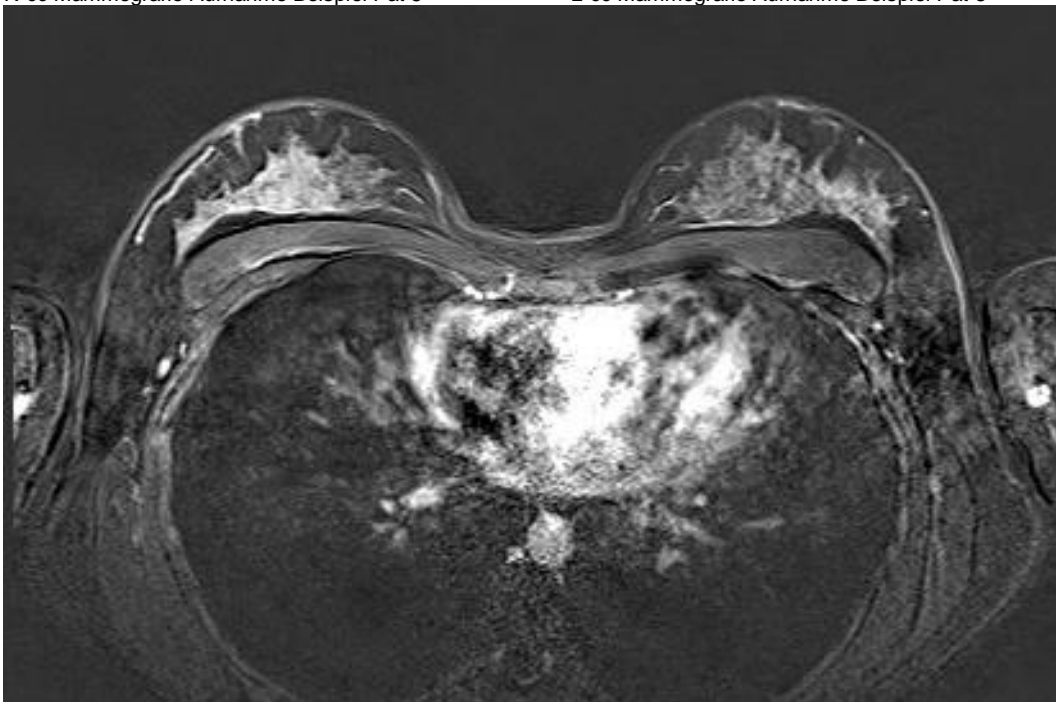


Abb. 67 „KM-MRM Beispiel 3“
Beispielbild aus KM-MRM Diagnostik

Patientin (33 Jahre) mammografisch bei ACR IV und somit okkultem DCIS ohne Mikrokalknachweis bei klinischer Induration Anfertigung einer KM-MRM mit 82mm auffällig konfluierendem Non-Mass-Enhancement mit Wash-Out-Kinetik (BI-RADS 4). Histologisch wurde ein 85mm großes DCIS (DIN 3) nachgewiesen.

Beispiel Nummer 6:

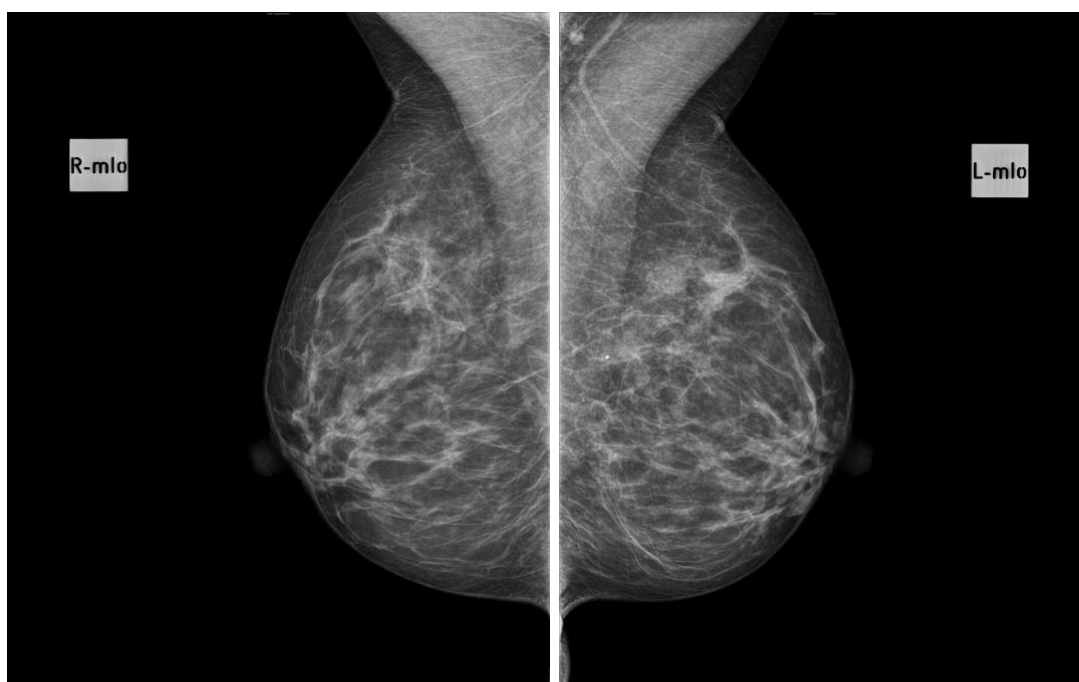


Abb. 68 „Mammografie Beispiel 21“
R-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 6

Abb. 69 „Mammografie Beispiel 22“
L-mlo Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 6

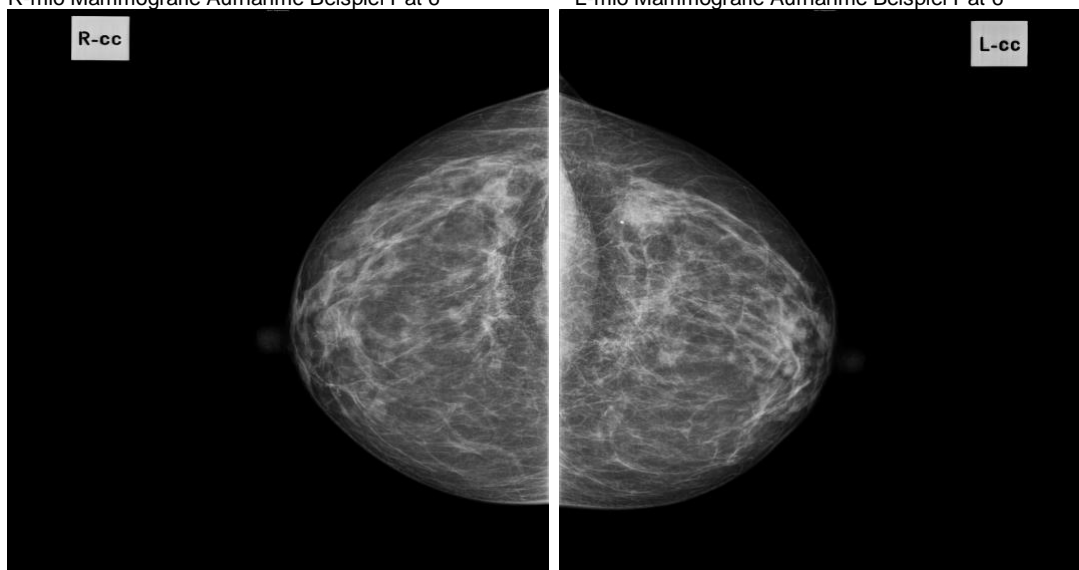


Abb. 70 „Mammografie Beispiel 23“
R-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 6

Abb. 71 „Mammografie Beispiel 24“
L-cc Mammografie Aufnahme Beispiel Pat 6

Patientin (50 Jahre) mit mammografisch 4mm suspektem Mikrokalk links im 3 Uhr Segment und folgender R1 Resektion mit insgesamt dreifacher Nachoperation mit letztlich 40mm histologischer Ausdehnung DCIS (DIN3).

4. Diskussion

Das Ziel der Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob das zur Betrachtung und Auswertung herangezogene Patientenkollektiv für die Bearbeitung der Fragestellungen geeignet ist, und wie sich die Fragen nach der Sensitivität des KM-MRM gegenüber der Mammografie sowie der direkte Einfluss des KM-MRM auf die Nachresektionsrate beantworten und beurteilen lassen.

4.1 Sensitivität der KM-MRM

Berg et al. beschreiben in einer Studie eine erhöhte Sensitivität der KM-MRM (94%) gegenüber der Mammografie (67%) bei Brustkrebs (Berg, Gutierrez et al. 2004). Diese Überlegenheit ist mittlerweile in vielen Studien nachgewiesen worden und bezieht sich nicht nur auf invasive Tumore, sondern erlangt auch Geltung für das DCIS. In unserer Studie blieb die KM-MRM von 123 DCIS-Tumoren in Gruppe A nur bei zweien okkult und gab mit 87%iger Wahrscheinlichkeit die richtige diagnostische Empfehlung (BET oder Mastektomie) nach den Kriterien der Größe (>44mm) oder Multizentrität bei einer Sensitivität von 91,6% für Tumore <45mm und 81,6% für Tumore >44mm an, während die Mammografie in Gruppe A einen positiven prädiktiven Empfehlungswert von 64,2% bzgl. der Therapie (BET oder Mastektomie) bei einer Sensitivität von 90,0% für Tumore <45mm und 67,4% für Tumore >44mm erreichte (24,4% okkult) und in Gruppe B die prädiktive positive Empfehlung bzgl. der Therapie in 81,4% der Fälle richtig war (7,6% okkult; bei einer Sensitivität von 94,3% für Tumore <45mm und 61,1% für Tumore >44mm). Nicht nur bezüglich der exakten Tumorausbreitung, sondern allein anhand der Detektionsrate kamen Boetes et al. zu dem Ergebnis, dass in der Mammografie 10% der Läsionen okkult bleiben, während es im KM-MRM 2% sind (Boetes, Mus et al. 1995). Dieses Ergebnis lässt sich übereinstimmend auf unser reines DCIS-Kollektiv übertragen. Waren es in der KM-MRM zwei von 123 (1,63%), fiel diese Zahl mit bis zu 24,4% okkulen Mammografien in Gruppe A deutlich höher aus.

Auf den Vorteil der Detektionsrate für Tumoren der kontralateralen Brust, die nach Plana et al. bei 5,5-9,3% liegt (Plana, Carreira et al. 2012), geht unsere Studie nicht ein. Ebenso bleibt die Betrachtung einer ebenfalls durch Plana et al. beschriebenen hohen falsch positiven Rate an Diagnosen durch das KM-MRM aus (Plana, Carreira et al. 2012), die ebenfalls nicht Gegenstand unserer Studie war.

4.2 Additiver Nutzen KM-MRM und Mammografie

Von einem additiven diagnostischen Nutzen durch die Kombination aus KM-MRM und Mammografie würden nach Hlawatsch 93% der Patientinnen profitieren (Hlawatsch, Teifke et al. 2002). Dies sei jedoch auch abhängig von der Tumorgroße. Diese diagnostische Kombination aus KM-MRM und Mammografie bekamen in unserem Kollektiv die 123 Patientinnen der Gruppe A. In 87% der Fälle stimmte die diagnostische Empfehlung mit dem histologischen Ergebnis überein. In Gruppe B, in der der additive Nutzen wegfiel, jedoch nur in 81,4% der Fälle. Allerdings profitierten bei uns nahezu alle Patientinnen in Gruppe A von einer KM-MRM, da die Mammografie mit 64,2% eine niedrigere Rate an richtigen diagnostischen Empfehlungen (BET oder Mastektomie) mit einer medialen Abweichung von -6mm von der histologischen Tumorgroße aufwies und somit häufig durch die sensitivere KM-MRM korrigiert wurde. Durch den additiven Gebrauch von Mammografie, KM-MRM (und der klinischen Untersuchung) wird die höchst mögliche Sensitivität erreicht. (Wasif, Garreau et al. 2009)

4.3 Einfluss der Tumorgroße

Für kleine Tumoren wäre allerdings auch eine Mammografie in Kombination mit einem Ultraschall ausreichend (Hlawatsch, Teifke et al. 2002). Bis zu einer histologischen Tumorgroße von 34mm erzielen die KM-MRM und die Mammografie im gesamten Patientenkollektiv richtige positive prädiktive diagnostische Empfehlungswerte von >90% bezogen auf das operative

Vorgehen. Dietzel et al. beschreiben 2011 die Stärke der KM-MRM vor allem in der Detektion größerer (>20mm) Läsionen (Dietzel, Baltzer et al. 2011), auch wenn Onesti et al. eine diagnostische Überschätzung von 1,06cm beim DCIS >20mm publiziert haben (Onesti, Mangus et al. 2008). Eine Übereinstimmung, da die diagnostische Genauigkeit für unser Kollektiv bei größeren DCIS-Befunden in der KM-MRM über alle Tumorgößen hinweg exakt bleibt und nicht nachlässt; die Mammografie hingegen schon mit zunehmender Tumorgöße an diagnostischer Genauigkeit verliert.

4.4 Einfluss von Menopause, Grading, Hintergrundenhancement und Fokalität

Bagley et al. empfehlen 2004 eine ergänzende KM-MRM für alle mammografischen BI-RADS-4 und BIRADS-5-Befunde (Bagley 2004).

Für das hier zur Auswertung genutzte Patientenkollektiv wurde die Sensitivität des KM-MRM im Gesamten, sowie unter den Einflussfaktoren von Größe, Grading, Hintergrundenhancement (BPE) und Menopausalstatus berechnet.

Präoperativ gilt es, ein möglichst genaues Staging des Tumors zu erstellen, damit die operative Therapie hieran optimal angepasst werden kann. Essentiell ist dabei neben der exakten Größe des Tumors auch dessen Fokalität. Laut einer Studie von Schelfout et al. erreicht diesbezüglich die KM-MRM eine Sensitivität von 96% gegenüber 18-37% in der Mammografie. (Schelfout, Van Goethem et al. 2004) Für unsere Studie bleiben die Erkenntnisse bzgl. der Fokalität zu vernachlässigen.

Für die high-grade-DCIS-Läsionen zeigt das KM-MRM bzgl. der diagnostischen Empfehlung und der Sensitivität eine Abweichung von -1mm (Übereinstimmung von diagnostischer Empfehlung und histologischem Ergebnis bei 89,6% = 60/67 Patientinnen). Die low-grade-DCIS werden um 1mm überschätzt (Übereinstimmung von diagnostischer Empfehlung und histologisches Ergebnis bei 100% = 6/6 Patientinnen)., während die intermediate-grade-Läsionen in ihrer histologischen Größe exakt getroffen werden (Übereinstimmung von

diagnostischer Empfehlung und histologischem Ergebnis bei 82% = 41/50 Patientinnen). Dies gilt für das KM-MRM über alle Tumorgrößen hinweg, während die Mammografie mit zunehmender Tumorgröße an diagnostischer Exaktheit einbüßt.

Onesti et al. nach ist die Größenkorrelation der KM-MRM über die unterschiedlichen Grade der Brustdichte (BPE-Wert) hinweg konstant, während die Mammografie mit zunehmendem ACR-Wert an Sensitivität einbüßt (Onesti, Mangus et al. 2008). In unseren Ergebnissen wich das KM-MRM zwischen -2mm bei „marked“ bis zu +2mm in „moderate“ ab, und zeigte sich somit konstanter als die Mammografie in Gruppe B, die Abweichungen von +1mm bei ACR II bis -4,5mm bei ACR IV erzielte, was jedoch auch am Grading oder der Größe liegen kann.

4.5 Vergleich der Patientinnen in Gruppe A und B

Ein direkter Vergleich zwischen den Gruppen A und B ist nur bedingt möglich, da die Patientenkollektive der beiden Gruppen sich deutlich unterscheiden. Im KM-MRM Kollektiv in Gruppe A sind die DCIS-Läsionen aggressiver im Grading bei größerer Tumorgröße. Die Patientinnen sind jünger und somit ist die Wahrscheinlichkeit für weniger übersichtliche Mammografien bei höheren ACR-Werten und häufigeren Mastopathien größer. Die Patientinnen aus Gruppe A erfüllten im Vorfeld alle mindestens eine Indikation für die KM-MRM. Ein weiterer Grund, weswegen wir von komplexeren Fällen mit schlechteren und komplexeren Bildgebungsergebnissen in Gruppe A ausgehen müssen. Nichtsdestotrotz zeigt die KM-MRM in diesem komplexeren Kollektiv sehr exakte Ergebnisse.

4.6 Nachresektionsrate

Als Methode der Wahl gilt heute die brusterhaltende Operation (BET) in Deutschland (Fisher, Jeong et al. 2002, Rivera, Holmes et al. 2012). Sie wird bei invasiven sowie präinvasiven Läsionen in 70% der Fälle angestrebt, da u.a. durch

eine verbesserte Diagnostik ein Tumorverbleib in der Brust und somit ein erhöhtes Rezidivrisiko wie auch die Nachresektionswahrscheinlichkeit vermindert wurde (Janni et al. 2005).

In unseren Ergebnissen bekamen 73,6% der Patientinnen eine brusterhaltende Operation. (65% in Gruppe A, 79,7% in Gruppe B; bei den nachoperierten Patientinnen waren es in Gruppe A 90,6% BET, in Gruppe B 94,4%)

4.7 KM-MRM-Einfluss auf die Nachresektionsrate

Unterschiedliche Studien ergaben, dass eine präoperative KM-MRM in 20-34% eine Änderung des therapeutischen, vor allem des chirurgischen Vorgehens in Form einer größeren Extension bis zur Ablatio mit sich führt. (Bedrosian, Mick et al. 2003, Schelfout, Van Goethem et al. 2004, Houssami, Ciatto et al. 2008) Dieser Benefit durch die Ausweitung der operativen Therapie ist Braun et al. nach unabhängig von der Tumorcharakteristik. (Braun, Polcher et al. 2008) Auch bei 25% beschriebenen therapeutischen Änderungen durch eine präoperative KM-MRM konnte das Resektionsvolumen als identisch bemessen werden (Wiesinger, B. 2017, persönliche Mitteilung).

Eine zu kleine Extension des Resektionsvolumens führt regelmäßig zu einem postoperativen positiven R1-Schnitttrand. Obdeijn et al. konnten nachweisen, dass eine präoperative KM-MRM den Anteil an R1-Schnittändern deutlich reduziert. (Obdeijn, Tilanus-Linthorst et al. 2013).

In unserem Patientenkollektiv liegt die Nachresektionsrate bei 42%. (43,1% in Gruppe A und 41,3% in Gruppe B). Nach Allweis et al. aus dem Jahr 2008 liegt die Nachresektionsrate bei 30% bei brusterhaltenden Operationen unabhängig vom Tumorcharakter. (Allweis, Kaufman et al. 2008) Meier-Meitinger et al. weisen in ihrer Studie aus 2012 auf eine Nachresektionsrate von 17% hin. (Meier-Meitinger, Rauh et al. 2012) Gestützt werden diese Zahlen auch durch Rivera et al. aus 2012 (Rivera, Holmes et al. 2012). In unseren vorliegenden Ergebnissen lag der Anteil der Nachresektionen bei brusterhaltend operierten Patientinnen bei 53% und somit über dem vom Allweis beschriebenen Wert. Keine dieser Studien wurde an reinen DCIS Patientinnen durchgeführt, weshalb man darauf schließen

kann, dass die Nachresektionsrate für ein reines DCIS höher ist als für ein Patientenkollektiv mit invasiven und präinvasiven Läsionen; zumal unser Patientenkollektiv (reines DCIS) in Gruppe A wie beschrieben die größeren, höher-gradigen, komplexeren Läsionen an jüngeren Patientinnen aufweist.

4.8 Einflüsse auf die Diskordanz zwischen diagnostischer Empfehlung und initialem Operationsverfahren

Auch stellt sich die Frage, welche Wichtigkeit der Patientenwunsch einnimmt. In Gruppe A gibt es 19 nachoperierte Frauen, die trotz der diagnostischen Empfehlung zur Ablatio eine brusterhaltende Operation bekamen. Hätte sich die Operation an der diagnostischen Empfehlung orientiert, wäre der Wahrscheinlichkeit nach aus dem restlichen Kollektiv der Gruppe A (95%) nur eine der Patientinnen nachoperiert worden. Somit hätte es in Gruppe A anstelle der n=53 Nachresektionen nur n=35 Nachresektionen gegeben. Dies hätte die Nachresektionsrate auf 28,5% verringert. Für Gruppe B führt die gleiche Überlegung bei 15 Frauen, die trotz einer Ablatio-Empfehlung eine BET-Operation mit einer Nachresektionsrate von 66,7% (10 von 15 Patientinnen) hatten, zu einer Reduktion der Gesamtnachresektionsrate (61 von 172 Patientinnen) auf 35,5%.

Außerdem gibt es in Gruppe A fünf Patientinnen, die trotz einer Ablation der Brust (histologisch korrekt) auf eine Nachresektion angewiesen waren. Dies lag an der ungünstigen Lage des Tumors, der in allen Fällen an die Fascie grenzte. Würde man diese fünf Patientinnen als Sonderfälle aus der Gesamtnachresektionsrate von Gruppe A streichen, käme man in Gruppe A noch auf 24,4% Nachresektionen (30 von 123). Eine Reduktion der Nachresektionsrate in Gruppe B würde es für diese Konstellation nicht geben und es bliebe bei 24,4% Gruppe A vs. 35,5% in Gruppe B. Dies spiegelt die korrekte, bereinigte Nachresektionsrate bei zugrundeliegenden durch die Diagnostik begründeten Empfehlungen wieder.

4.8 Histologische Notwendigkeit der (Nach-)Operationen

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob unser Patientenkollektiv durch eine hohe Nachresektionsrate eine Übertherapie erhalten hat, da eine Mastektomie häufig als Nachresektion angewandt wird. So gab es in Gruppe A trotz 42,3% diagnostischer Empfehlungen zur Ablatio und dem histologischen Ergebnis von 42,3% Ablatio mit 52,8% mehr Ablationen als nötig. In Gruppe B weichen diese Ergebnisse noch weiter voneinander ab. Eine hier geringere Sensitivität der Mammografie (18% Ablatio Empfehlungen bei 26,2% histologisch korrekter Größenausdehnung und Ablatio-Ergebnis) führt zu einem mit einer Ablatorate von 33,7% therapierten Patientenkollektiv aufgrund häufigerer und großzügiger gestellter Nachresektions-Indikation.

4.9 Einfluss von Tumorgröße und Patientenalter auf die Nachresektionsrate

Die Nachresektionsrate in Gruppe B steigt mit der Größe des Tumors an. Die Mammografie arbeitet im Hinblick auf die genaue Tumorgröße, insbesondere ab 44mm Größe, nicht exakt und was mit der Literatur übereinstimmt. (Hlawatsch, Teifke et al. 2002, Onesti, Mangus et al. 2008, Dietzel, Baltzer et al. 2011) Dies könnte hier Ursache für die erhöhte Nachresektionsrate sein. In Gruppe A ist die Nachresektionsrate über alle Tumorgrößen konstant verteilt. Dies ist vereinbar mit Ergebnissen u.a. von Onesti et al.

Die Patientinnen in Gruppe A sind mit 55 Jahren im Median jünger als die Patientinnen in Gruppe B (57,5 Jahre). In Gruppe A ist das jüngste Kollektiv die Gruppe derer, die eine Ablatio-Empfehlung diagnostiziert bekommen und auch so operiert werden (52,5 Jahre). Dies spricht für eine hier gewollte onkologische Sicherheit, auch im Hinblick auf mögliche (Lokal-)Rezidive. Wir vermuten hier außerdem eine Tendenz zum Wiederaufbau der Brust. In Gruppe B stellt die Gruppe mit der diagnostischen Empfehlung Ablatio und der Ablatio-Operation die älteste Teilgruppe (64 Jahre). Hier liegt die Vermutung der Akzeptanz der Maßnahme als klinischer Gewinn für die jeweiligen Patientinnen nah.

4.10 Abschließende Bewertung

Die Studie hat durch die retrospektive Auswertung von 295 Datensätzen von reinen DCIS Patientinnen eine deutliche Überlegenheit in der diagnostischen Exaktheit und in der Behandlungsempfehlung der KM-MRM gegenüber der Mammografie gezeigt. So fällt vor allem auf, dass die KM-MRM auch bei ablatiopflichtigen Läsionsgrößen über 44mm konstant mit einer Sensitivität bzgl. der Größendiagnostik von 81,6% arbeitet, während die Mammografie deutlich in ihrer Sensitivität einbüßt (in Gruppe A 67,4% und in Gruppe B 61,1%). Bei den Tumoren <45mm liegen beide Bildgebungsverfahren in der Sensitivität ähnlich (KM-MRM 91,7%, MX Gruppe A 90% und MX Gruppe B 94,3%).

Zudem ist durch ein durchschnittliches höheres Hintergrundenhancement bei jüngeren Patientinnen in Gruppe A von einer Einschränkung der MRM bei erhöhtem BPE auszugehen.

Nach der definierten diagnostischen Empfehlung Ablatio oder BET zeigt die KM-MRM mit 87% den höchsten prädiktiven Empfehlungswert. Die Mammografie bleibt mit 81,4% (Gruppe B) und 64,2% (Gruppe A) dahinter zurück.

Somit kann man, sofern die initiale Operation der diagnostischen Empfehlung folgt die Nachresektionsrate in Gruppe A durch den additiven Nutzen von KM-MRM und Mammografie die Nachresektionsrate von ehemals 43,1% auf 24,4% senken (-18,7%). In Gruppe B wäre ohne den additiven Effekt eine Senkung von 41,3% auf 35,5% möglich (-5,8%).

Dies zeigt mit Hinblick auf den klinischen Alltag den hohen Stellenwert einer KM-MRM auch bei reinen DCIS Patientinnen. Für unsere Studie würde dies eine absolute Reduktion der Nachresektionen in Gruppe A um 18 Nachoperationen (von 53 auf 35) bedeuten, wobei hier eine zweite oder dritte Nachresektion noch nicht mit eingerechnet wären.

Den Einfluss der operativen Insuffizienz bzw. des Patientenwunsches können wir jedoch nicht abschätzen. Diese beeinflussen neben der diagnostischen Genauigkeit ebenso den Prozess und nehmen somit direkten Einfluss auf das Ergebnis.

4.11 Aussicht

Arponen et al. nach nutzt die aktuelle BI-RADS Klassifikation noch nicht alle durch die KM-MRM zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Auswertung und kann durch den additiven Zusatz von T2-Sequenz und dem ADC (Apparent-Diffusions-Coeffizienten) zu den Parametern Läsionsform und Kontrastmittel-Enhancement die Sensitivität bis zu 100% steigern und die Spezifität von 30% auf 65% verbessern. Für diese retrospektive Studie wurden 112 Patientendaten ausgewertet (Arponen et al. 2016).

So eine multiparametrische Auswertung hat in unserer Studie keine Anwendung gefunden, da die Auswertung nach der aktuellen BI-RADS Klassifikationsauswertung der aktuellen S3 Leitlinie stattgefunden hat. Möglicherweise würde dieser additive Nutzen auch die KM-MRM-Ergebnisse aus unserer Studie noch einmal steigern können. Der positive Effekt der KM-MRM ist somit noch nicht ausgeschöpft und könnte durch den Einsatz des T2-mappings und der ADC und eventuell weiterer Entwicklungen weiter gestärkt werden. Eine breitere Anwendung gerade für Patienten mit reinem DCIS erscheint auf dem Boden unserer Ergebnisse sinnvoll, da nicht zuletzt eine präzise Diagnostik effektiv Nachresektionsraten senken und somit Kosten sparen kann.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, den Stellenwert der KM-MRM für die Tumordiagnostik bei reinem DCIS bzgl. der exakten Größenausdehnung und der daraus resultierenden Empfehlungsgenauigkeit sowie die Auswirkung auf eine mögliche Senkung der Nachresektionsrate zu überprüfen.

Retrospektiv wurden von 295 DCIS-Patientinnen (123 Pat. mit KM-MRM und MX vs. 172 Pat. alleinige MX) Bildgebung, Operationsverlauf und histologisches Ergebnis für eine vergleichende Studie ausgewertet.

Die Sensitivität bzgl. der Ausdehnung der DCIS Tumore >44mm der KM-MRM liegt in unserer Studie bei 81,6% (0,6798-0,9124) höher als die der Mammografie mit 67,4% (0,5146-0,8092) in Gruppe A und 61,1% (0,4346-0,7686) in Gruppe B. Für Tumore <45mm gilt eine Sensitivität in der KM-MRM von 91,7% (0,8274-0,9688) sowie 90% (0,7819-0,9667) in der Mammografie in Gruppe A und 94,3% (0,8863-0,9768) in Gruppe B.

Für die diagnostische Empfehlung bzgl. des therapeutischen Vorgehens (Ablatio ab DCIS >44mm oder Multizentrität) zeigt ebenfalls die KM-MRM mit 87% deutlich höhere prädiktive Empfehlungswerte als die Mammografie (Gruppe A 64,2%; Gruppe B 81,4%).

Auch zeigt sich die KM-MRM über alle Tumorgößen und Gratings konstant in der Sensitivität der Größenbestimmung. Die der Mammografie nimmt mit größeren Tumoren und höherem Grading ab.

Unter Berücksichtigung der diagnostischen Empfehlung würde sich die NR-Quote insbesondere durch die KM-MRM deutlich reduzieren. In Gruppe A von 43,1% auf 24,4%; Gruppe B von 41,3% auf 35,5%.

Dies untermauert zugleich auch den diagnostischen Nutzen und die Aussagekraft einer durchgeführten KM-MRM in Hinblick auf die Sensitivität in der Größenbestimmung vor allem größerer DCIS-Tumoren was eine Reduktion der Nachresektionswahrscheinlichkeit impliziert.

Der Einfluss des Patientenwunsches und die tatsächliche Operationsgenauigkeit sind als weitere Einflussfaktoren auf die Nachresektionswahrscheinlichkeit zu diskutieren.

6. Literaturverzeichnis

1. (1997). "Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee." Cancer 80(9): 1798-1802.
2. Albert, U. S., et al. (2008). "Guideline for the Early Detection of Breast Cancer in Germany 2008. Recommendations from the short version." Chirurg 79(6): 589-594.
3. Albert, U. S., et al. (2008). "Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008." Rofo 180(5): 455-465.
4. Albert, U. S., et al. (2009). "2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany." J Cancer Res Clin Oncol 135(3): 339-354.
5. Allweis, T. M., et al. (2008). "A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery." Am J Surg 196(4): 483-489.
6. Arponen, O., et al. (2016). "Incidentally detected enhancing lesions found in breast MRI: analysis of apparent diffusion coefficient and T2 signal intensity significantly improves specificity." Eur Radiol 26(12): 4361-4370
7. Bagley, F. H. (2004). "The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer." Arch Surg 139(4): 380-383; discussion 383.
8. Bedrosian, I., et al. (2003). "Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging." Cancer 98(3): 468-473.
9. Benson, J. R., et al. (2009). "Early breast cancer." Lancet 373(9673): 1463-1479.
10. Berg, W. A., et al. (2004). "Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer." Radiology 233(3): 830-849.

11. Betsill, W. L., Jr., et al. (1978). "Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone." JAMA 239(18): 1863-1867.
12. Biglia, N., et al. (2014). "Role of re-excision for positive and close resection margins in patients treated with breast-conserving surgery." Breast 23(6): 870-875.
13. Bijker, N., et al. (2001). "Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853." J Clin Oncol 19(8): 2263-2271.
14. Bloom, H. J. and W. W. Richardson (1957). "Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years." Br J Cancer 11(3): 359-377.
15. Bocker, W. (2002). "WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics." Verh Dtsch Ges Pathol 86: 116-119.
16. Boetes, C., et al. (1995). "Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent." Radiology 197(3): 743-747.
17. Braun, M., et al. (2008). "Influence of preoperative MRI on the surgical management of patients with operable breast cancer." Breast Cancer Res Treat 111(1): 179-187.
18. Burstein, H. J., et al. (2004). "Ductal carcinoma in situ of the breast." N Engl J Med 350(14): 1430-1441.
19. Corsetti, V., et al. (2006). "Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts." Radiol Med 111(3): 440-448.
20. Dietzel, M., et al. (2011). "Magnetic resonance mammography in small vs. advanced breast lesions - systematic comparison reveals significant impact of lesion size on diagnostic accuracy in 936 histologically verified breast lesions." Rofu 183(2): 126-135.

21. Dunne, C., et al. (2009). "Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ." J Clin Oncol 27(10): 1615-1620.
22. EC Working Group, Perry, N., et al. (2001). "EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening - non-operative diagnosis." 3 ed, chap. 6 in European guidelines for quality assurance in mammography screening, Office for Official Publications of the European Communities 2001;159- 172. [DKG-N]
23. Eisemann, N., et al. (2013). "Epidemiology of Breast Cancer - Current Figures and Trends." Geburtshilfe Frauenheilkd 73(2): 130-135.
24. Erbas, B., et al. (2006). "The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review." Breast Cancer Res Treat 97(2): 135-144.
25. Ernster, V. L., et al. (2002). "Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography." J Natl Cancer Inst 94(20): 1546-1554.
26. Ernster, V. L., et al. (1996). "Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast." JAMA 275(12): 913-918.
27. Faverly, D. R., et al. (1994). "Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications." Semin Diagn Pathol 11(3): 193-198.
28. Fisher, B., et al. (2002). "Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation." N Engl J Med 347(8): 567-575.
29. GeKId Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. 7 ed. Saarbrücken: Robert-Koch-Institut, 2010
30. Gorczyca, D. P., et al. (2007). "The diagnosis of silicone breast implant rupture." Plast Reconstr Surg 120(7 Suppl 1): 49S-61S.

31. Group, E. B. C. C., et al. (2006). "Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group." J Clin Oncol 24(21): 3381-3387.
32. Harnett, A., et al. (2009). "Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease--summary of NICE guidance." BMJ 338: b438.
33. Hartmann, L. C., et al. (2005). "Benign breast disease and the risk of breast cancer." N Engl J Med 353(3): 229-237.
34. Hayashi, N., et al. (2012). "Ultrasonography- and/or mammography-guided breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast: experience with 87 lesions." Breast Cancer 19(2): 131-137.
35. Heywang-Kobrunner, S. H., et al. (2001). "International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions." Eur Radiol 11(4): 531-546.
36. Hlawatsch, A., et al. (2002). "Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging." AJR Am J Roentgenol 179(6): 1493-1501.
37. Holland, R., et al. (1994). "Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification." Semin Diagn Pathol 11(3): 167-180.
38. Houssami, N., et al. (2008). "Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer." J Clin Oncol 26(19): 3248-3258.
39. Hughes, L. L., et al. (2009). "Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group." J Clin Oncol 27(32): 5319-5324.
40. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nr. 032 -

045OL

http://www.awmf.org/uploads/tx_szeitleitlinien/032-

045OL_I_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf, aufgerufen am 01.06.2017 um 09:54 Uhr

41. Janni, W., Gerber, B., Sommer, H., Untch, M., Krause, A., Dian, D., Runnebaum, I., Rack, B., Frise, K.: Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. Deutsches Ärzteblatt. 2005;102 (41): A2795–A2804
42. Kaltenbach, B., et al. (2017). "A matrix of morphology and distribution of calcifications in the breast: Analysis of 849 vacuum-assisted biopsies." Eur J Radiol 86: 221-226.
43. Knuttel, F. M., et al. (2016). "Prediction Model For Extensive Ductal Carcinoma In Situ Around Early-Stage Invasive Breast Cancer." Invest Radiol 51(7): 462-468.
44. Kuerer, H. M., et al. (2009). "Ductal carcinoma in situ: state of the science and roadmap to advance the field." J Clin Oncol 27(2): 279-288.
45. Kuhl, C. K. (2006). "Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging." Magn Reson Imaging Clin N Am 14(3): 305-328, v.
46. Kuhl, C. K., et al. (2007). "MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study." Lancet 370(9586): 485-492.
47. Lagios, M. D. (1990). "Duct carcinoma in situ. Pathology and treatment." Surg Clin North Am 70(4): 853-871.
48. Lebeau, A. (2006). "[Prognostic factors in ductal carcinoma in situ]." Pathologie 27(5): 326-336.
49. Leonard, G. D. and S. M. Swain (2004). "Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges." J Natl Cancer Inst 96(12): 906-920.
50. Macdonald, H. R., et al. (2006). "Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast." Am J Surg 192(4): 420-422.

51. Meier-Meitingner, M., et al. (2012). "Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients." Eur J Surg Oncol 38(1): 44-51.
52. NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (NHSBSP Publication No. 50). Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). NHS Cancer Screening Programmes 2001; Publication No. 50
53. Nothacker, M., et al. (2009). "Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review." BMC Cancer 9: 335.
54. NZGG - New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009).
55. Obdeijn, I. M., et al. (2013). "Preoperative breast MRI can reduce the rate of tumor-positive resection margins and reoperations in patients undergoing breast-conserving surgery." AJR Am J Roentgenol 200(2): 304-310.
56. Ohtake, T., et al. (1995). "Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conservative surgery. Computer graphic three-dimensional reconstruction of the mammary duct-lobular systems." Cancer 76(1): 32-45.
57. Onesti, J. K., et al. (2008). "Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements." Am J Surg 196(6): 844-848; discussion 849-850.
58. Plana, M. N., et al. (2012). "Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis." Eur Radiol 22(1): 26-38.
59. Reiner, A. (2000). "[Breast cancer from the viewpoint of the pathologist]." Wien Med Wochenschr 150(4): 58-62.

60. Rivera, R. J., et al. (2012). "Analysis of the Impact of Intraoperative Margin Assessment with Adjunctive Use of MarginProbe versus Standard of Care on Tissue Volume Removed." Int J Surg Oncol 2012: 868623.
61. Sakorafas, G. H., et al. (2008). "Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast." Cancer Treat Rev 34(6): 483-497.
62. Sanders, M. E., et al. (2005). "The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up." Cancer 103(12): 2481-2484.
63. Sardanelli, F., et al. (2010). "Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group." Eur J Cancer 46(8): 1296-1316.
64. Sardanelli, F., et al. (2017). "Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women." Insights Imaging 8(1): 11-18.
65. Sautter-Bihl, M. L., et al. (2007). "DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy." Strahlenther Onkol 183(12): 661-666.
66. Schelfout, K., et al. (2004). "Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment." Eur J Surg Oncol 30(5): 501-507.
67. Silverstein, M. J., et al. (1995). "Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast." Eur J Cancer 31A(9): 1425-1427.
68. Silverstein, M. J., et al. (1996). "Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet?" Cancer 78(5): 1138-1140.
69. Silverstein, M. J., et al. (1996). "A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast." Cancer 77(11): 2267-2274.
70. Silverstein, M. J., et al. (2005). "Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment." J Am Coll Surg 201(4): 586-597.

71. Skaane, P., et al. (2013). "Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program." Radiology 267(1): 47-56.
72. Solin, L. J. (2006). "Is excision alone adequate treatment for low-risk ductal carcinoma-in-situ of the breast?" J Clin Oncol 24(7): 1017-1019.
73. Statistisches Bundesamt Sterbefälle insgesamt 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). online: accessed 09/2011: <http://www.destatis.de> 2010.
74. Turnbull, L., et al. (2010). "Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial." Lancet 375(9714): 563-571.
75. Vaidya, Y., et al. (2015). "Ductal Carcinoma In Situ of the Breast." Indian J Surg 77(2): 141-146.
76. van Dongen, J. A., et al. (1989). "In-situ breast cancer: the EORTC consensus meeting." Lancet 2(8653): 25-27.
77. Wasif, N., et al. (2009). "MRI versus ultrasonography and mammography for preoperative assessment of breast cancer." Am Surg 75(10): 970-975.
78. Wiechmann, L. and H. M. Kuerer (2008). "The molecular journey from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer." Cancer 112(10): 2130-2142.
79. Winzer, K. J. (2005). "Diagnosis and treatment of breast cancer." Chirurg 76(8): 803-816; quiz 817-808.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Eberhard Karls Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. B. Wiesinger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte teils durch Dr. med. Beate Wietek und in Zusammenarbeit Prof. Dr. med. B. Wiesinger.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn Blumenstock herzlich bedanken.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 15.06.2017

Johannes Beckmann

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Benjamin Wiesinger für die Aufnahme als Doktorand und das zur Verfügung gestellte Thema, all die investierten Stunden, Kaffee- und mentalen Rennradrunden und die hervorragende Betreuung bedanken.

Frau Dr. med. Beate Wietek danke ich ebenfalls für die zur Verfügung gestellte Thematik und der Abteilung der diagnostischen und interventionellen Radiologie der Frauenklinik am UKT für die Unterstützung und Durchführbarkeit.

Des Weiteren gilt besonderer Dank Herrn Blumenstock für seine Geduld und die statistische Motivation und Expertise, sowie Herrn Peter Klein für seine EDV-Kenntnisse.

Meinen lieben Eltern gebührt Anerkennung für das gewissenhafte und kritische Korrekturlesen dieser Arbeit und ein riesen Dank für all die bedingungslose Unterstützung meines Studiums und Daseins.

Besonders möchte ich neben ihnen aber noch meiner Schwester Lina Beckmann, Valentin Brechtmann, Christopher Willerscheidt, dem Pflege-Team der Station 12 der UKPP Tübingen und natürlich diversen Freunden und Bekannten für die Unterstützung und vielen lieben Worten während der Erarbeitung meiner Dissertation danken.

9. Lebenslauf

Name: Beckmann
Vorname: Johannes Hinrich Georg
Geburtsdatum: 25.09.1988
Geburtsort: Thedinghausen

Akademische Laufbahn

Oktober 2009 bis August 2010
Immatrikulation an der juristischen
Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

April 2012
Immatrikulation an der Medizinischen
Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

April 2014
Oktober 2017
November 2018
M1 Staatsexamen Humanmedizin
M2 Staatsexamen Humanmedizin
M3 Staatsexamen Humanmedizin