

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und  
Neuroradiologie

Epidemiologische und kernspintomographische Verlaufskontrolle  
10 Jahre nach vermutlich falscher Diagnose Brustkrebs

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von:

Langerbein, Katja Marion

aus Essen

2008

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting
1.Gutachter:	Herr Priv.-Doz. Dr. S. Kümmel
2.Gutachter:	Frau Priv.-Doz. Dr. E. Hauth
Tag der mündlichen Prüfung:	4. Juni 2009

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientinnen.....</b>	<b>6</b>
<b>3.2</b>	<b>Die Magnetresonanztomographie (MRT).....</b>	<b>7</b>
3.2.1	Technische Grundlagen der MRT .....	7
3.2.2	Aufbau des Magnetresonanztomographen.....	9
<b>3.3</b>	<b>Die Magnetresonanztomographie der Brust (MR-Mammographie).....</b>	<b>11</b>
3.3.1	Prinzip und Indikationen .....	11
3.3.2	Durchführung.....	13
3.3.3	Analyse der MR-Mammographie.....	18
3.3.3.1	Morphologie von Läsionen.....	18
3.3.3.2	Kontrastmitteldynamik von Läsionen .....	19
3.3.3.2.1	ROI-Analyse.....	19
3.3.3.2.2	Die parametrische, pixelbasierte Analyse .....	21
<b>3.4</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Auswertung der Fragebögen .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2</b>	<b>Mortalität und Progressionen .....</b>	<b>41</b>
<b>4.3</b>	<b>Auswertung der MR-Mammographien .....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>73</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>74</b>

---

## 2 Einleitung

Nach der Niederlassung eines Pathologen (Prof. Dr. Kemnitz) 1993 in Essen fiel erstmals im Mai 1994 die starke Häufung an Frühstadien des Mammakarzinoms in Essen auf. Die erhöhte Brustkrebsrate führte im Januar 1996 zu dem Verdacht, dass möglicherweise falsche Diagnosen gestellt wurden. 1996 verlangte ein Essener Gynäkologe die Herausgabe einiger Gewebeproben seiner Patientinnen zur pathologischen Zweitbegutachtung. In einigen Fällen kam der Zweitgutachter zu einem anderen Ergebnis. Im Februar 1996 ließ der Gynäkologe von einigen Gewebeproben und Blutproben seiner Patientinnen in einem Institut für Rechtsmedizin eine DNA-Analyse erstellen mit dem Resultat, dass die Mehrzahl der Gewebeproben nicht von den auf den pathologischen Präparaten angegebenen Spenderinnen stammte. Es entstand der dringende Verdacht, dass der Pathologe aus Essen falsche Diagnosen gestellt hatte.

Nach der Anklage wegen fahrlässiger Körperverletzung und nach dem ihm das Amtsgericht Essen Ende Mai 1997 bestimmte Untersuchungstätigkeiten untersagt hatte, setzte der Pathologe im Juni 1997 sein Labor in Brand und starb dabei. In dem Feuer verbrannte auch die Mehrzahl der archivierten Gewebeproben, mit denen die Frauen ihre Vermutungen hätten beweisen können, dass viele Brustkrebsdiagnosen falsch waren. Diese Nachuntersuchungen hätten für den Einzelfall die größte Beweiskraft geliefert [Deutsche Gesellschaft für Senologie, 2000]. Hieraus ergab sich für die betroffenen Frauen eine Beweisnot, die sich auch nach Vervollständigung aller verfügbaren Krankenunterlagen nicht beheben ließ.

Wie viele Frauen betroffen waren, wird sich vermutlich niemals klären lassen. Schätzungen gehen von ca. 300 betroffenen Frauen aus. Diese Zahl konnte bisher jedoch nicht bewiesen werden.

---

Die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie vom Jahre 2000 erhärtete den Verdacht, dass nicht alle Frauen an Brustkrebs erkrankt waren, sondern möglicherweise Opfer falscher Diagnosen und Fehlentscheidungen wurden. In der Stellungnahme der Gutachter konnte festgestellt werden, dass in einer großen Zahl von Fällen, Vorstufen eines Mammakarzinoms oder frühe Mammakarzinomstadien gefunden wurden, die in der Häufung und Zusammensetzung in hohem Maße unglaublich erschienen. Die Vorgänge konnten auf erhebliche Qualitätsmängel der apparativen und operativen Diagnosekette zurückgeführt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch eine Verlaufskontrolle der betroffenen Frauen 10 Jahre nach vermutlich falscher Diagnose Brustkrebs zu ermitteln, wie viele Frauen an einem Tumorrezidiv und/oder Metastasen erkrankt oder an Brustkrebs verstorben sind. Neben einer persönlichen Befragung erfolgte eine Kernspintomographie der Brust (MR-Mammographie), die jeder Patientin angeboten wurde, um aktuell eine lokale Tumormanifestation möglichst auszuschließen und den Patientinnen einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen durch diese Verlaufskontrolle zu ermöglichen.

---

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientinnen**

Für die vorliegende epidemiologische Verlaufskontrolle wurden zunächst 222 aktenkundige, betroffene Frauen schriftlich kontaktiert.

Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Frauen zu einer Befragung eingeladen und ihnen die Durchführung einer MR-Mammographie angeboten.

Zuerst wurde jede Frau persönlich in einem Gespräch über ihre damalige Krankengeschichte und den Verlauf in den letzten zehn Jahren befragt. Dabei wurden die anamnestischen Angaben in einem vorab erstellten Fragebogen gesammelt. Es wurden das Operationsjahr, die Art des operativen Eingriffes, das histopathologische Ergebnis (TNM-Stadium, Tumorgrading) und die weiteren postoperativen Behandlungen wie Strahlen- oder Chemotherapie dokumentiert.

Bei der Dokumentation wurde ebenfalls erfasst, welche Brustseite betroffen war oder ob beide Seiten operiert wurden. Es wurde erfasst, ob Tumorrezidive und/oder Metastasen im Verlauf aufgetreten sind, Nachfolgeoperationen der Brust durchgeführt wurden oder sonstige Erkrankungen bestanden.

Mögliche Folgetherapien wie z.B. Kuraufenthalte und psychotherapeutische Behandlungen wurden ebenso dokumentiert wie private und berufliche Veränderungen, die sich durch die Brustkrebsdiagnose ereignet haben. Im Todesfall wurde die Todesursache durch ein Gespräch mit den Angehörigen eruiert.

Im Anschluss an die Anamneseerhebung erfolgte eine klinische Untersuchung der Patientinnen. Es wurde ein Tastbefund beider Mammae und der Axillae erhoben und die Narbenregionen untersucht.

Zusätzlich wurden die aktuellsten konventionellen Mammographien begutachtet, die die Patientinnen zu dem Gespräch mitgebracht hatten. Waren die letzten

---

Mammographieaufnahmen älter als zwölf Monate, wurden mit Einverständnis der Patientin aktuelle Aufnahmen angefertigt.

## **3.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT)**

### **3.2.1 Technische Grundlagen der MRT**

Das Magnetresonanzverfahren beruht auf dem Prinzip der magnetischen Kernresonanz. Dabei wird der Eigendrehimpuls aller Atomkerne mit ungerader Protonen- und/oder Neutronenzahl ausgenutzt. Dieser Impuls lässt sich mit den Bewegungen eines rotierenden Kreisels vergleichen und wird als Kernspin bezeichnet.

Da der menschliche Körper zu mehr als 60% aus Wasser besteht, tragen in der MRT fast ausschließlich Wasserstoffatome, die die oben beschriebenen Eigenschaften haben, zur Bildgebung bei.

Bringt man die Atome, deren Kernspins normalerweise in alle Raumrichtungen zeigen, nun in das äußere Magnetfeld eines Kernspintomographen, so richten sich ihre Kerne in diesem neu aus. Die parallelen und antiparallelen Ausrichtungen lassen zusätzlich zur Eigenrotation der Atomkerne eine Kreiselbewegung entlang der magnetischen Feldlinien entstehen.

Diese wird mit der sog. Larmorfrequenz beschrieben und ist von der Magnetfeldstärke abhängig [Weishaupt, D. et al., 2001]. Durch einen elektromagnetischen Hochfrequenzimpuls, der der Larmorfrequenz entsprechen muss, kann nun Energie auf die Protonen des Wasserstoffs übertragen und damit die Ausrichtung der Kernspins beeinflusst werden. Diese Energieaufnahme und anschließende wieder Abgabe wird als Kernspinresonanz bezeichnet.

---

Je nach Länge des Impulses klappen die Spins mit größer werdenden Winkeln um, z.B. führt ein  $90^\circ$  Impuls zum Umklappen um den rechten Winkel.

Sobald der HF-Impuls beendet ist, fangen die Kernspins an zu relaxieren, also in ihre ursprüngliche Lage im Hauptmagnetfeld zurückzukehren. Durch diesen Vorgang wird ein elektromagnetisches Induktionsfeld erzeugt, welches mit Empfängerspulen aufgefangen werden kann.

Die Geschwindigkeit, mit welcher die Kernspins in ihre Ausgangslage zurückkehren, ist durch Zeitkonstanten bestimmt. Die T1-Relaxationszeit bestimmt wie schnell sich die Spins von einer Anregung "erholen" und wieder anregbar werden. Gewebe mit kurzer T1-Relaxationszeit erscheinen auf T1-gewichteten Bildern hell, weil sie sich rascher erholen und deshalb mehr Signal abgeben. Gewebe mit langer T1-Relaxationszeit erscheinen auf T1-gewichteten Bildern dunkel, weil sie weniger rasch relaxieren und deshalb weniger Signal abgeben.

Die T2-Relaxationszeit bestimmt wie rasch das MR-Signal nach einer Anregung abklingt (Dephasierung) [Weishaupt, D. et al., 2001]. Gewebe mit kurzer T2-Relaxationszeit erscheinen auf T2-gewichteten Bildern dunkel, weil sie schneller dephasieren. Gewebe mit langer T2-Relaxationszeit erscheinen auf T2-gewichteten Bildern hell, weil die Dephasierung länger ist.



---

### 3.2.2 Aufbau des Magnetresonanztomographen

Zentraler Bestandteil des Magnetresonanztomographen ist der Magnet, der ein Magnetfeld mit einer Stärke von üblicherweise 0.1-1.5 Tesla erzeugt [Weishaupt, D. et al., 2001].

Um im Magneten eine Ortslokalisierung vornehmen zu können, müssen zusätzliche Gradienten in den 3 Raumebenen (x,y,z) angebracht werden, die für einen geringen, ortsabhängigen Unterschied im Magnetfeld sorgen und vom Prozessrechner für die einzelnen Messequenzen einzeln schaltbar sind. Die Magnetfelder, die die Gradientenspulen erzeugen, sind klein verglichen mit dem Hauptmagnetfeld, und trotzdem benötigen sie noch Ströme von einigen hundert Ampères. Das Ein- und Ausschalten der Gradientenspulen ist mit einer hohen Stromstärke verbunden und verursacht auch das typische Hämmern, das während der Messung hörbar ist [Weishaupt, D. et al., 2001].

Das Hochfrequenzsystem besteht einerseits aus einem leistungsstarken Hochfrequenzsender, andererseits aus einem hochempfindlichen Empfänger.

Um in einem Magneten ein Signal zu erzeugen und zu empfangen, werden Sende- und Empfangsantennen gebraucht, die oft in einer Spule integriert sind. Die Sendespulen geben die Anregungsimpulse entsprechend der Messequenz ab und die Empfangsspulen nehmen das vom Volumen emittierte Signal auf. Die empfangenen Signale sind sehr schwach und müssen hoch verstärkt werden. Um eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu erreichen, kann man für die Untersuchung kleiner Volumina eine Oberflächenspule verwenden, die dem Körper nahe aufliegt [Laubenberger, TH., Laubenberger, J., 1999, Weishaupt, D. et al., 2001].

---

Es handelt sich in erster Linie um Empfangsspulen. Die Anregung erfolgt dann über die im Gerät integrierte Körperspule. Diese Kombination ermöglicht derzeit das Erreichen der bestmöglichen Bildqualität.



**Abb. 1:** 1.5T Magnetresonanztomograph (Magnetom Sonata ®; Siemens, Erlangen) des Universitätsklinikums Essen

---

### **3.3 Die Magnetresonanztomographie der Brust (MR-Mammographie)**

#### **3.3.1 Prinzip und Indikationen**

Die kontrastmittelverstärkte, dynamische Magnetresonanztomographie der Brust findet in der Regel als ein ergänzendes diagnostisches Verfahren Verwendung, wenn die Mammographie und die Mammasonographie zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt haben. Die Diagnostik von Mammakarzinomen basiert dabei auf einer gegenüber dem Normalgewebe vermehrten Kontrastmittelanreicherung im Tumorbereich, welche durch die dynamische MR-Mammographie dargestellt werden kann. Insbesondere maligne Tumoren bilden eine Vielzahl von Angiogenesefaktoren, die eine starke Vaskualisierung und Gefäßpermeabilität induzieren [Brasch, R., Turetschek, K., 2000]. Diese Angiogenesefaktoren bewirken, dass maligne Tumoren eine besonders starke und schnelle Kontrastmittelaufnahme („fast wash-in“) und einen zügigen Abfall der Kontrastmittelaufnahme („wash-out“) aufweisen [Fischer, U., 2000, Morris, EA., 2002]. Dieser Aspekt macht die dynamische MR-Mammographie zu einem diagnostischen Verfahren mit einer hohen Sensitivität. In Studien konnte über eine Sensitivität im Nachweis invasiver Mammakarzinome zwischen 92%-97% berichtet werden [Nunes, LW. et al., 2001, Heywang-Köbrunner, SH. et al., 2001, Kinkel, K. et al., 2000, Kuhl, CK. et al., 1999, Gilles, R. et al., 1994, Fischer, U. et al., 1993]. Der steht jedoch eine mäßige Spezifität gegenüber, da nicht jedes vermehrt durchblutete Gewebe ein Malignom darstellt. Vielmehr tendiert eine Reihe von gutartigen Befunden ebenfalls zu einer verstärkten Vaskularisation und somit zu einer vermehrten Kontrastmittelaaffinität [Brinck, U. et al., 1997, Siewert, C. et al., 1997, Nunes, LW. et al., 1997]. Studien berichten über eine variable Spezifität der MR-Mammographie zwischen 37%-97% [Kacl, GM. et al., 1998].

---

Die MR-Mammographie bietet im Rahmen der Nachsorge bei Mammakarzinomen eine zuverlässige bildgebende Methode zum frühzeitigen Nachweis eines Rezidivtumors [Fischer, U., 2000, Morris, EA., 2002].

Für den Rezidivnachweis wird von verschiedenen Arbeitsgruppen eine Sensitivität der MR-Mammographie von 82% - 90% angegeben [Krämer, S. et al., 1998, Rieber, A. et al., 1997]. Während Narbengewebe innerhalb der ersten 6 Monate nach Operation in der MR-Mammographie eine individuell unterschiedlich ausgeprägte, zum Teil auch recht starke Kontrastmittelanreicherung aufweisen kann, reichern ältere Narben mehr als 6 Monate nach Operation in der Regel nicht oder nur gering Kontrastmittel an. Liegt die Operation noch länger zurück, ist in der MR-Mammographie eine Differenzierung zwischen Narbengewebe und Rezidivtumor zuverlässig möglich [Fischer, U., 2000, Rummeny, EJ. et al., 2002].

Weitere Indikationen der MR-Mammographie stellen das präoperative Staging bei histologisch gesichertem Mammakarzinom [Boetes, C. et al., 1995], der Verlauf unter neoadjuvanter Chemotherapie [Fischer, U. et al., 1999], sowie die Diagnostik des Karzinoms bei unklarem Primärtumor [Morris, EA. et al., 1997] dar.

---

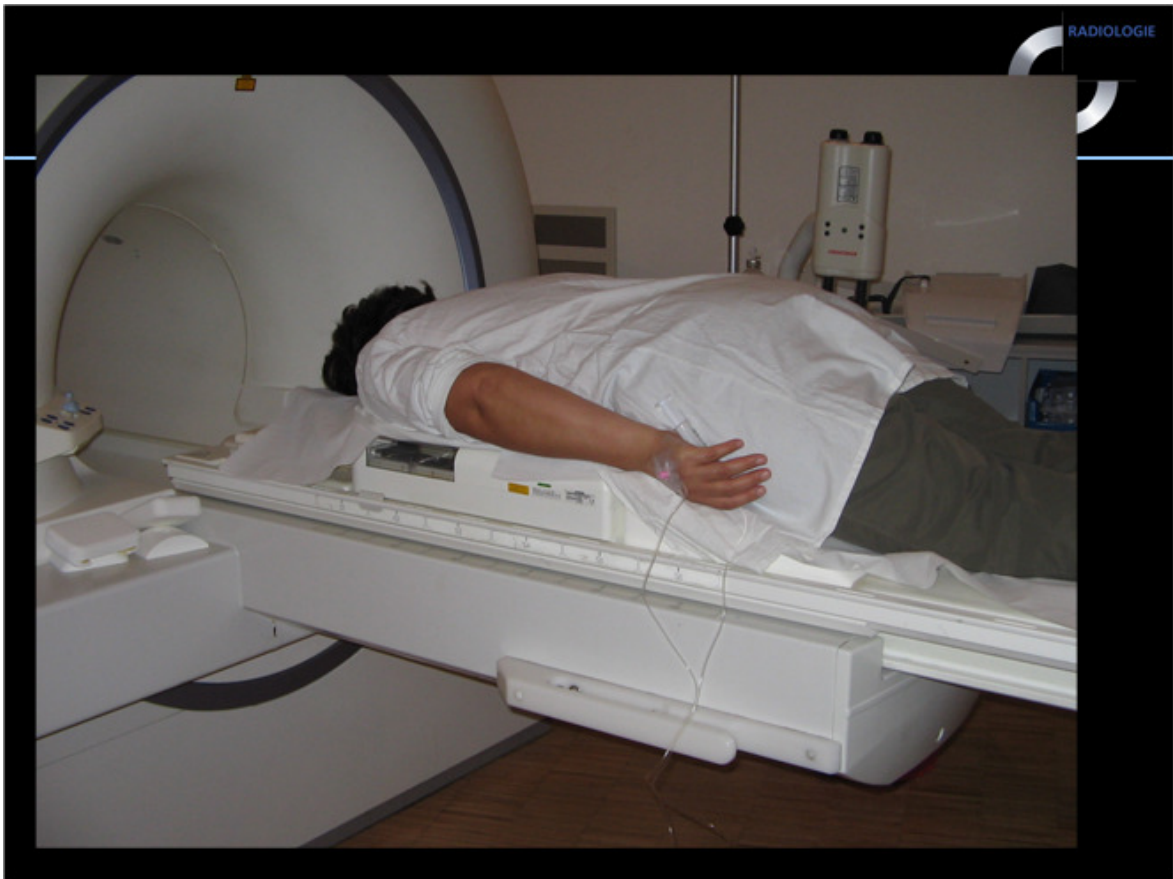
### **3.3.2 Durchführung**

Vor jeder Durchführung der MR-Mammographie steht die ärztliche Aufklärung der Patienten zum Ausschluss von Kontraindikationen, wie z.B. Herzschrittmachern und Neurostimulatoren, metallischen Fremdkörpern (insbesondere im Auge), Herzklappen, einer Schwangerschaft im ersten Trimenon und Allergien, insbesondere auf gadoliniumhaltige Kontrastmittel.

Im Rahmen der Aufklärung zur Untersuchung sollten die Patienten auf die Problematik von Bewegungsartefakten hingewiesen werden, um eine bestmögliche Kooperation zu erreichen.

Die MR-Mammographie benötigt zur Erzielung einer optimalen Ortsauflösung spezielle Oberflächenspulen.

Die heute verwendeten bilateralen Spulen, die eine simultane Untersuchung beider Mammae erlauben, stellen Empfangsspulen dar und sehen eine Untersuchung in Bauchlage mit frei in das Lumen der Spule hängenden Mammae vor (Abb. 2). Zur effektiven Reduzierung von Bewegungsartefakten ist auf eine ausreichende Kompression beider Mammae zu achten.



**Abb. 2:** Lagerung der Patientin auf der Oberflächenspule

Für die MR-Mammographie werden Spinecho (SE-) und Gradientenecho-Sequenzen verwendet. Bei der SE-Sequenz erfolgt die Anregung mit einem  $90^\circ$ -Radiofrequenzimpuls, der die Längsmagnetisierung vollständig aufhebt und in die transversale Magnetisierung verwandelt. Nach der halben Echozeit wird ein zweiter  $180^\circ$ -Radiofrequenzimpuls eingestrahlt. Er kehrt die Reihenfolge der Spins um und führt damit zu einem maximalen Signal, dem sog. Spinecho, das nach der Echozeit TE ausgelesen wird.

Die gesamte Sequenz wird nach Ablauf der Repetitionszeit TR wiederholt. In Abhängigkeit von der gewählten Echo- und Repetitionszeit resultieren Aufnahmen in T1-, Protonen- oder T2-Gewichtung. Der Vorteil der SE-Sequenz liegt in ihrer Unempfindlichkeit gegenüber statischen Feldinhomogenitäten und in der daraus

---

resultierenden guten Bildqualität. Ihr Nachteil ist jedoch die recht lange Messzeit und deshalb auch eine große Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten [Weishaupt, D. et al., 2001].

Bei der Gradientenecho-(GRE)-Sequenz werden nicht ein Hochfrequenzimpuls, sondern nur die Gradientenspulen zur Erzeugung des Echos verwendet. Das Echo wird nicht durch einen  $180^\circ$ -Impuls, sondern durch eine spezielle Schaltung mit Umkehr der Gradienten erzeugt. Da der zeitaufwendige  $180^\circ$ -Impuls wegfällt, können sehr kurze Repetitionszeiten (TR) erreicht werden, wodurch eine schnellere Bildaufnahme ermöglicht wird. Der Nachteil kurzer TR-Zeiten besteht darin, dass bei einem  $90^\circ$  Impuls die Zeit für die T1-Relaxation ebenfalls kurz ist, wodurch sich infolge einer Sättigung das Signal-Rauschverhältnis vermindern kann [Weishaupt, D. et al., 2001]. Im Vergleich zu SE-Sequenzen sind GRE-Sequenzen anfälliger für Artefakte durch Suszeptibilitätsunterschiede im Gewebe oder durch Metallablagerungen. Die Sensitivität für paramagnetische Kontrastmittel ist bei GRE-Sequenzen größer als bei SE-Sequenzen [Fischer, U., 2000]. Paramagnetische Kontrastmittel verlängern die Relaxationszeiten der darzustellenden anatomischen Strukturen. Sie führen zu einer Verkürzung der T1- und T2-Relaxationszeiten. In der dynamischen MR-Mammographie wird der verkürzende Effekt auf die T1-Relaxationszeit genutzt [Fischer, U., 2000].

Bei den nicht fettgesättigten GRE-Sequenzen werden in der Regel zur besseren Darstellung kontrastierter Läsionen Subtraktionsaufnahmen zwischen den korrespondierenden Prä- und Postkontrastaufnahmen durchgeführt.

---

Die Untersuchungen zu dieser Arbeit erfolgten an einem 1.5-T Kernspintomographen (Magnetom Sonata®; Siemens, Erlangen) in einer Brustspule (Phased array Breast coil; Siemens, Erlangen). Alle MR-Mammographien wurden nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll durchgeführt (Tab. 1). Die Basis für das Untersuchungsprotokoll an unserem Institut bildet die 3D-Technik. Der 3D-Technik liegt die Akquisition der gesamten Mammæ in Form eines Volumenblocks zu Grunde [Fischer, U, 2000] Sie erlaubt somit die Darstellung dünner Schichten von 2 mm ohne Lücken (so genannte Gaps). Die Untersuchung beginnt mit einer T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenz in 2 mm Schichtdicke zur Darstellung wasserhaltiger Strukturen, wie Zysten und Ödeme. Anschließend werden 6 dynamische T1-gewichtete GRE-Sequenzen mit einer Schichtdicke von 2 mm und einer jeweiligen Dauer von 2 Minuten durchgeführt. Das gadoliniumhaltige Kontrastmittel (Magnevist®, Schering, Berlin) wird mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg 3 Minuten nach Beginn der GRE-Sequenzen (eine Minute nach dem Start der zweiten GRE-Sequenz) intravenös mittels einer Kontrastmittelpumpe (MEDRAD®, Pittsburg) appliziert. Die Flussgeschwindigkeit beträgt 2 ml/sec. Nach den dynamischen Sequenzen erfolgen Subtraktionsaufnahmen, wobei die jeweilige kontrastverstärkte Sequenz von der nativen Sequenz subtrahiert wird.



---

	<b>TR</b>	<b>TE</b>	<b>Flipwinkel <math>\alpha</math></b>	<b>FOV</b>	<b>Matrix</b>	<b>Anzahl der</b>	<b>Dauer</b>	<b>Schichtdicke</b>
	<b>[ms]</b>	<b>[ms]</b>	<b>[Grad]</b>	<b>[mm]</b>		<b>Schichten</b>	<b>[min]</b>	<b>[mm]</b>
T2-gewichtete TSE	7160	103	180	370	384 x 384	88	6,28	2
6 x T1-gewichtete GRE-Sequenzen	11	4,76	15°	370	365 x 384	88	2	2

---

**Tab. 1:** Untersuchungsprotokoll

TR= Repetitionszeit, TE= Echozeit, FOV= Field of view (Bildfeld); TSE= Turbo-Spin-Echo, GRE= Gradienten-Echo.

---

### **3.3.3 Analyse der MR-Mammographie**

Die Analyse der MR-Mammographie basiert auf zwei Auswertekriterien: Der Morphologie und der Kontrastmitteldynamik von Läsionen. [Fischer, U., 2000, Morris, EA., 2002, Kuhl, CK. et al., 1999, Rummeny, EJ. et al., 2002, Kuhl, CK., 2000]

#### **3.3.3.1 Morphologie von Läsionen**

Die wichtigste Basis für die Untersuchung der Morphologie einer Läsion in der MR-Mammographie stellen die kontrastverstärkten Subtraktionsaufnahmen dar. Weitere wichtige differenzialdiagnostische Hinweise können in nativen T1-gewichteten und in T2-gewichteten Sequenzen erbracht werden, in denen das native Signalverhalten der Läsion beurteilt werden kann.

Die Form beschreibt die Konfiguration einer kontrastierten Läsion, die rund, oval, polygonal, linear, dendritisch oder sternförmig sein kann [Fischer, U., 2000]. Die Begrenzung beschreibt die äußere Kontur einer kontrastierten Läsion, die scharf oder unscharf sein kann. Das Anreicherungsmuster beschreibt die räumliche Verteilung des Kontrastmittels innerhalb einer kontrastierten Läsion. Das Muster der Kontrastanreicherung kann homogen, heterogen oder randständig, als sog. „Ring-Enhancement“ sein.

Läsionen mit sternförmiger Form und unscharfer Kontur sind eher maligne, wohingegen runde und ovale, glatt begrenzte Läsionen eher als benigne eingestuft werden können [Kuhl, CK., 2000]. Läsionen mit homogenem Anreicherungsmuster sind eher benigne, heterogene Läsionen hingegen sind eher maligne [Kuhl, CK., 2000].

---

### 3.3.3.2 Kontrastmitteldynamik von Läsionen

#### 3.3.3.2.1 ROI-Analyse

Unter Kontrastmitteldynamik versteht man die Änderung der Signalintensität einer kontrastierten Läsion im zeitlichen Verlauf. Man unterscheidet die initiale Phase (1.-3. Minute nach Kontrastmittelgabe) und die postinitiale Phase (4.-8. Minute nach Kontrastmittelgabe).

Der initiale Signalanstieg in den ersten 3 Minuten beschreibt die maximale Signalintensitätszunahme im Vergleich zum Ausgangswert der Nativuntersuchung. Ein fehlender bis geringer initialer Signalanstieg stellt eine Signalzunahme von kleiner als 50%, ein mäßiger Signalanstieg stellt eine Signalzunahme zwischen 50% und 100% im Vergleich zur Nativuntersuchung dar. Ein starker initialer Signalanstieg geht mit einer über 100%-igen Signalintensitätszunahme einher [Fischer, U., 2000].

Der postinitiale Signalverlauf beschreibt das Verhalten der Signalintensitätskurve zwischen der 4. und 8. Minute nach Kontrastmittelgabe. Man unterscheidet 3 verschiedene Kurventypen [Kuhl, CK. et al., 1999, Kuhl, CK., 2000]. Ein kontinuierlicher postinitialer Anstieg stellt einen Signalanstieg größer als 10% dar. Eine Plateauphase ist als ein unverändertes Signal von  $\pm 10\%$  und ein Auswascheffekt, ein so genannter „wash-out“, ist als postinitialer Abfall der Signalintensität von mehr als 10% definiert [Fischer, U., 2000].

Die Auswertung des Signalverhaltens nach Kontrastmittelgabe kann in so genannten interessierenden Regionen (ROI= region of interest) durch die manuelle Platzierung einer Messregion erfolgen. Diese Messregionen sind so zu platzieren, dass sie einerseits den maximal anreichernden Anteil einer Läsion berücksichtigen und andererseits aber weniger stark kontrastierte Areale innerhalb der Läsion nicht erfassen [Fischer, U., 2000]. Dies gilt insbesondere für Läsionen mit einer ringförmigen Kontrastmittelaufnahme. In diesen Fällen muss die ROI im Randbereich

---

der Läsion platziert werden, um nicht die zentral durch Nekrose minderperfundierte Areale auszuwerten. Die empfohlene ROI-Größe beträgt zwischen 2-5 Pixel. Die Signalintensitäten der Pixel innerhalb der ROI werden gemittelt und anschließend mit den Werten der gleichen Position in den anderen dynamischen Sequenzen zu einer Zeit-Signalintensitätskurve verarbeitet. Bei MR-Mammographien mit zahlreichen kontrastierten Läsionen sollte die Durchführung mehrerer Messungen durch die ROI-Methode erfolgen [Fischer, U., 2000].

Maligne Tumoren gehen mit einer höheren Zelldichte, einer geringeren Extrazellulärvolumenfraktion und einer höheren Gefäßpermeabilität einher. Diese Parameter führen zu einem schnellen Anfluten (fast wash-in) und einem Abfall (wash-out) des Kontrastmittels und damit der Signalintensität in malignen Läsionen [Fischer, U., 2000, Kuhl, CK., 2000]. Kuhl, CK. et al. [1999] konnten nachweisen, dass 87% der Läsionen mit wash-out Eigenschaften maligne waren. Jedoch wird ein wash-out in der Kurvenanalyse nur bei 57% der malignen Läsionen beobachtet. Ein Fehlen der wash-out Eigenschaften schließt somit Malignität nicht aus.

Die Mehrzahl benigner Läsionen zeigt in der postinitialen Phase einen kontinuierlichen Anstieg der Signalintensität [Fischer, U., 2000, Kuhl, CK., 2000]. Eine gleich bleibende Signalintensität im Sinne einer Plateauphase kann sowohl in benignen als auch malignen Läsionen beobachtet werden [Kuhl, CK., 2000].

Einige benigne proliferative Läsionen und benigne Tumoren wie z.B. Fibroadenome können aufgrund eines starken initialen Signalintensitätsanstieges und einem postinitialen Plateau oder „wash-out“ als maligne fehlinterpretiert werden [Kuhl, CK., 2000].

Es existiert somit eine Überlappung der kinetischen Kriterien zwischen benignen und malignen Läsionen, die zu einer geringeren Spezifität in der MR-Mammographie führen.

---

### **3.3.3.2.2 Die parametrische, pixelbasierte Analyse**

In der Literatur wurde von verschiedenen Modellen der computergestützten Auswertung der dynamischen MR-Mammographie berichtet [Kuhl, CK. et al., 1996, Knopp, MV. et al., 1995]. Diese Modelle basierten zum Beispiel auf farbig codierten Parameterbildern oder auf automatisch definierten Messregionen [Kuhl, CK. et al., 1996, Knopp, MV. et al., 1995].

Nachfolgend soll das Prinzip der parametrischen, pixelbasierten Analyse zur computergestützten Auswertung der dynamischen MR-Mammographie vorgestellt werden.

Die Mehrzahl der benignen und malignen Läsionen zeigt nach Kontrastmittelgabe in der dynamischen MR-Mammographie ein Signalenhancement. Die Kontrastkinetik und das Ausmaß des Signalenhancements sind abhängig von der Konzentration des Kontrastmittels innerhalb des Gewebes. Unmittelbar nach Kontrastmittelapplikation kann ein Ansteigen der Kontrastmittelmenge im Blut und im Gewebe beobachtet werden. Schließlich sinkt die Kontrastmittelmenge im Blut, während im Gewebe ein stetiger Anstieg, ein Abfall oder eine gleich bleibende Menge vorliegen kann [Furman-Haran, E., Degani, H., 2002]. Anschließend wird das Kontrastmittel aus dem Gewebe eliminiert. Diese Veränderungen im zeitlichen Verlauf sind auf physiologische Parameter zurückzuführen, die das Kontrastmittelverhalten beeinflussen.

Um diese physiologischen Eigenschaften darzustellen, ist ein mathematisches Modell erforderlich, das die Veränderungen der Signalintensität im zeitlichen Verlauf mit diesen physiologischen Parametern in Beziehung setzt [Furman-Haran, E., Degani, H., 2002].

Die entwickelten Modelle zur Analyse kontrastverstärkter Untersuchungen in der MRT gehen auf frühere Arbeiten zur Tracerkinetik von Kety, SS. [1951] und einem späteren Modell von Patlak, CS. et al. [1983] zurück.

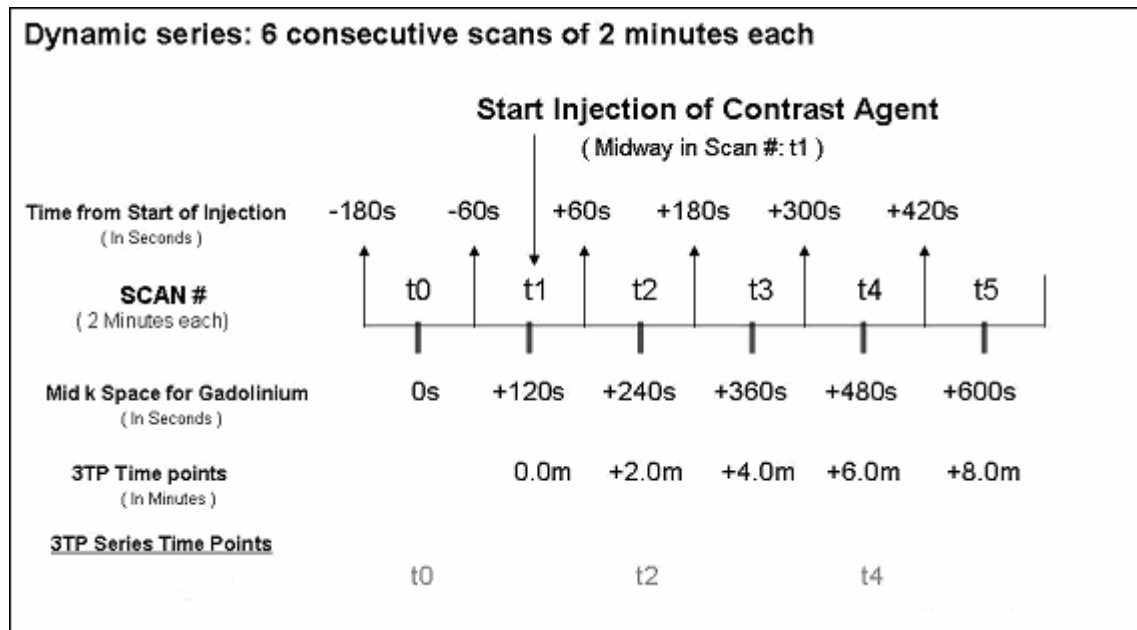
---

Drei ähnliche Modelle von Brix, G. et al. [1991], Larsson, HB. et al. [1990] und von Tofts, PS. und Kermode, AG. [1991], ursprünglich für die Analyse kontrastdynamischer Sequenzen des Gehirns entwickelt, wurden zur Untersuchung der Brust adaptiert und eingesetzt.

Furman-Haran, E. et al. [1998 und 2001] entwickelten in den neunziger Jahren eine Methode, die eine hohe räumliche Auflösung der Sequenzen der MR-Mammographie ermöglicht, während die Bilder zu drei festgelegten Zeitpunkten gemessen werden. Sie bezeichneten die Methode daher als Three-time-point (3TP)-Methode. Diese codiert die Änderungen der Signalintensitäten (Kontrastkinetik) zwischen den drei Zeitpunkten pixelbasiert durch drei verschiedene Farben (blau, grün, rot) und Farbintensitäten (hell, mittel, dunkel) [Furman-Haran, E. et al, 1997, Kelcz, F. et al., 2002].

In einer Studie zum Vergleich der Ergebnisse der ROI-Methode und der pixelbasierten Analyse nach der 3TP-Methode konnte festgestellt werden, dass die 3TP-Methode als zuverlässiges Verfahren in der Analyse der Kontrastkinetik von Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie eingesetzt werden kann [Hauth, EA. et al., 2006].

In der 3TP-Methode ist  $t_0$  als der erste Zeitpunkt vor Kontrastmittelgabe definiert. Der zweite Zeitpunkt  $t_2$  ist 2 Minuten und der dritte Zeitpunkt  $t_4$  ist 6 Minuten nach Kontrastmittelgabe definiert (Abb. 3).

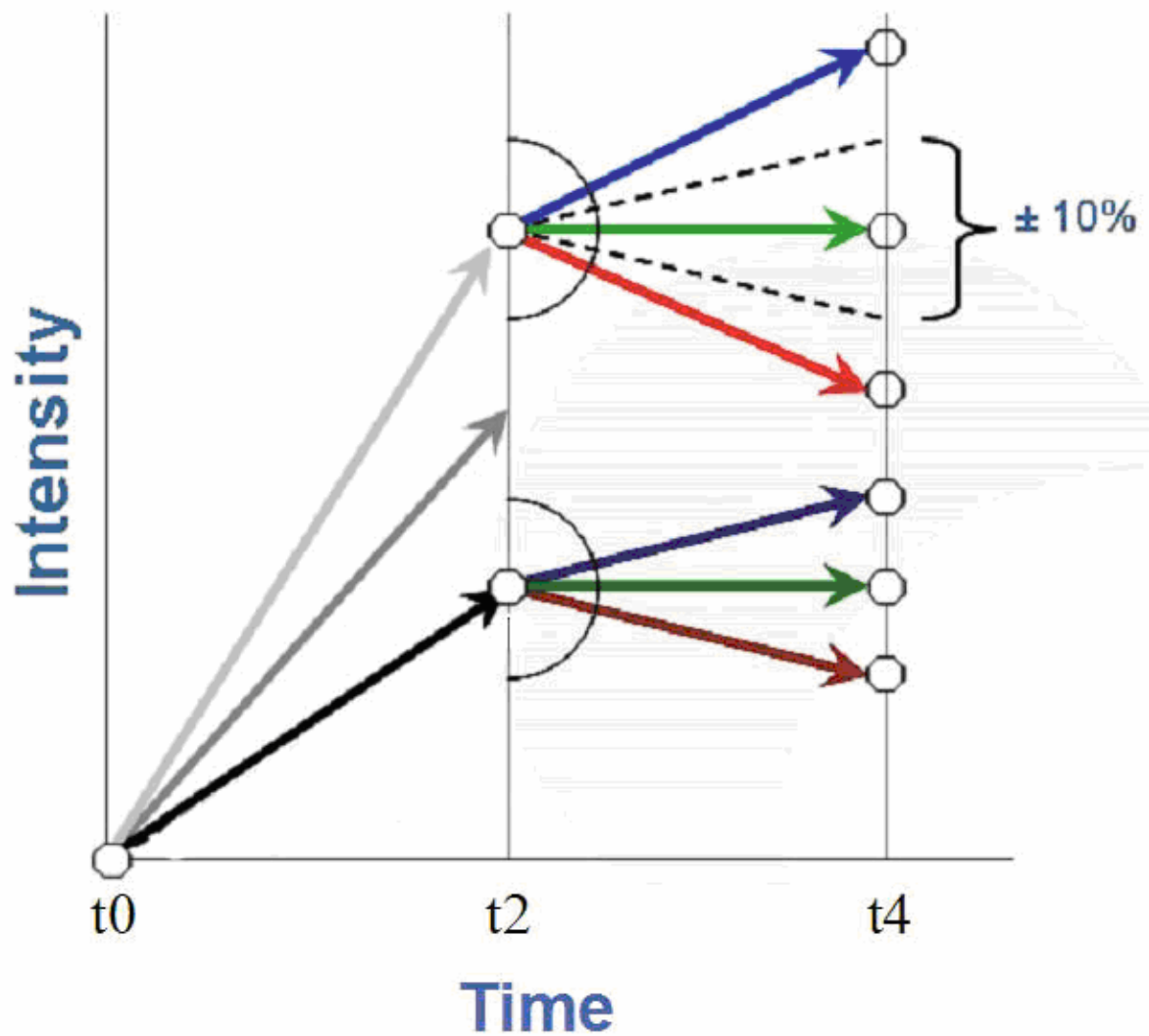


**Abb. 3:** Protokoll zur Durchführung der dynamischen MR-Mammographie nach der 3TP-Methode.

t0 = vor Kontrastmittelgabe; t2 = 2 min nach Kontrastmittelgabe; t4 = 6 min nach Kontrastmittelgabe

Der initiale Signalanstieg in dem zeitlichen Intervall t0 und t2 (2 Minuten nach Kontrastmittelgabe) wird als Farbintensität codiert (hell, mittel, dunkel) (Abb. 4). Ein langsamer initialer Signalanstieg wird als dunkel, ein mittlerer Signalanstieg als mittel und ein schneller Signalanstieg als hell definiert [Degani, H. et al., 1997, Furman-Haran, E. et al, 1997].

Der postinitiale Signalverlauf während des zweiten Zeitintervalls t2 und t4 (6 Minuten nach Kontrastmittelgabe) wird als Farbe codiert: blau für eine kontinuierlich ansteigende Signalintensität, grün für ein Plateau und rot für einen Abfall der Signalintensität im Sinne eines „wash-out“ [Furman-Haran, E. et al, 1997, Kelcz, F. et al., 2002] (Abb. 4).



**Abb. 4:** Farbcodierungsschema nach der 3TP-Methode

$t_0$  = vor Kontrastmittelgabe;  $t_2$  = 2 min nach Kontrastmittelgabe;  $t_4$  = 6 min nach Kontrastmittelgabe.

Der initiale Signalanstieg zwischen  $t_0$  und  $t_2$  wird als Farbintensität codiert (hell, mittel, dunkel). Der postinitiale Signalverlauf zwischen  $t_2$  und  $t_4$  wird als Farbe (rot, grün, blau) codiert.

Ein hell roter Pixel repräsentiert durch die helle Farbintensität ein schnelles Anfluten (fast „wash-in“) und durch die rote Farbe einen Abfall der Signalintensität („wash-out“).



---

Ein dunkel blauer Pixel repräsentiert durch die dunkle Farbintensität ein langsames Anfluten des Kontrastmittels (slow „wash-in“) und durch die blaue Farbe einen kontinuierlichen Anstieg der Signalintensität über 6 Minuten.

Ein hell grüner Pixel repräsentiert durch die helle Farbintensität ein schnelles Anfluten (fast „wash-in“) und durch die grüne Farbe eine gleich bleibende Signalintensität (Plateau) über 6 Minuten.

In unserer Studie erfolgte die Analyse der Kontrastkinetik der Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie anstatt mit der herkömmlichen ROI-Analyse mit der computergestützten, parametrischen und pixelbasierten Three-time-point (3TP)-Methode (CAD Sciences, White Plains, New York) [Degani, H. et al., 1997, Furman-Haran, E. et al., 1998, Furman-Haran, E. et al., 2001, Kelcz, F. et al., 2002].

Die Interpretation der MR-Mammographien unserer Studie erfolgte durch zwei Radiologen mit jeweils dreijähriger Erfahrung in der Befundung von MR-Mammographien. Bei diskrepanten Befunden wurde gemeinsam entschieden.

Zunächst wurden die Läsionen in den kontrastverstärkten Subtraktionsaufnahmen identifiziert. Für die pixelbasierte Analyse wurden die sechs axialen Gradienten-Echo-Sequenzen zu einer Workstation gesendet, wo sie von der 3TP-Software konvertiert wurden. Die Läsion wurde im Bereich des maximalen Durchmessers an der Workstation von einer Linie umgeben. Die dadurch umfasste Fläche der Läsion wurde automatisch von der Software in cm<sup>2</sup> bestimmt. Die gesamte umfasste Region der Läsion wurde durch die Software in die Region der farbigen Pixel umgewandelt, indem die nicht farbigen Pixel subtrahiert wurden. Die Region der farbigen Pixel bildete die Basis für alle weiteren Analysen.

Die Abbildungen **5** und **6** zeigen zur Veranschaulichung Beispiele für eine maligne und zwei benigne Läsionen, die aus einem anderen Patientenkollektiv stammen.

---

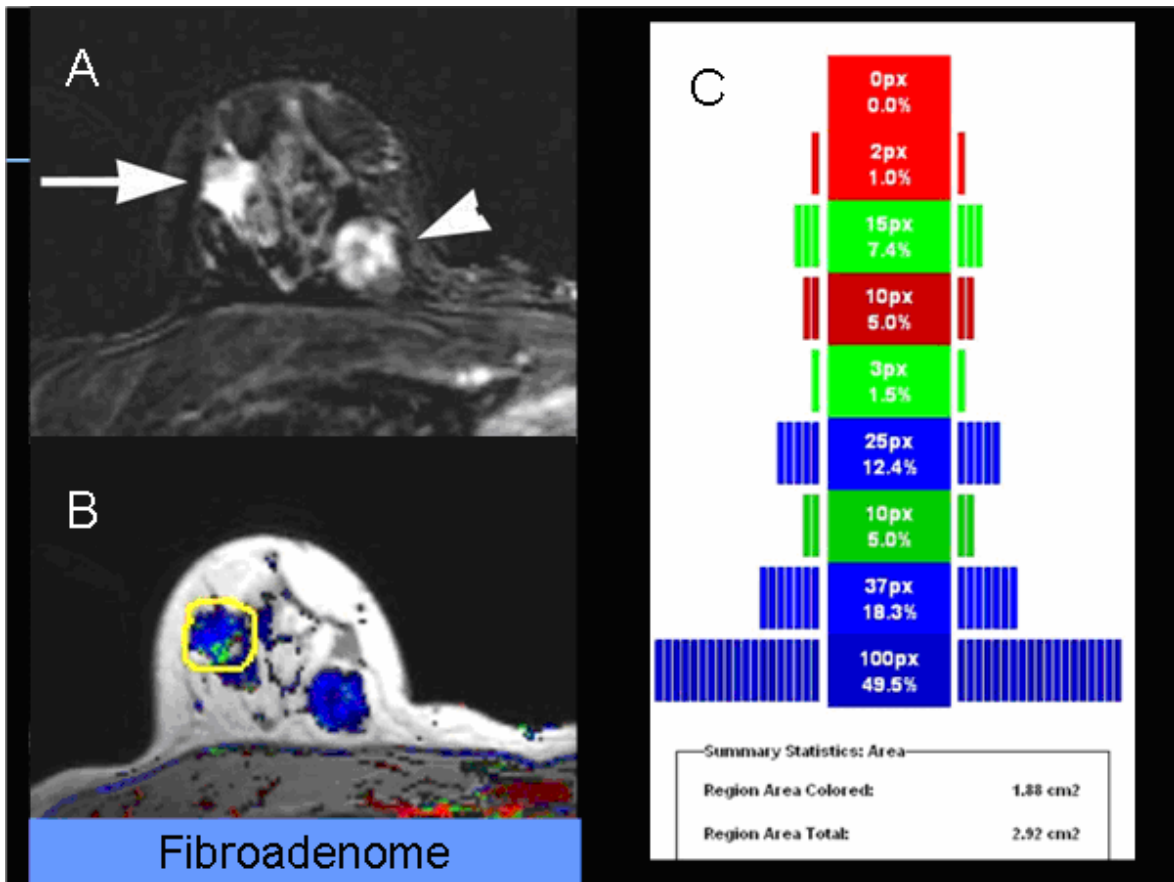
Die Anzahl und Prozente der Farben und Farbintensitäten der Pixel innerhalb des von einer Linie umfassten maximalen Durchmessers der Läsion wurden automatisiert ausgewertet und in einer Report Karte dokumentiert (Abb. **5C** und **6C**).

Die Report Karte beinhaltet auch die Gesamtzahl der umkreisten Pixel (region area total) und die Anzahl der farbigen Pixel (region area colored) einer Region.

Die Anzahl der Farben (rot, grün, blau) und der Farbintensitäten (hell, mittel dunkel) jeder suspekten Läsion wurde in Prozent dokumentiert.

Somit wurden 9 verschiedene Kombinationen unterschieden: hell rot, hell grün, hell blau, mittel rot, mittel grün, mittel blau, dunkel rot, dunkel grün, dunkel blau und 6 verschiedene Summen von Farben und Farbintensitäten: Summe rot, Summe grün, Summe blau, Summe hell, Summe mittel und Summe dunkel.

Die Summe der Farben wurde als die Anzahl der Pixel jeder Farbe ohne Berücksichtigung der Farbintensität definiert. Die Summe der Farbintensität wurde als die Anzahl der Pixel jeder Farbintensität ohne Berücksichtigung der Farbe definiert.



**Abb. 5:** MR-Mammographie und Reportkarte eines Fibroadenoms (aus einer anderen Studienpopulation)

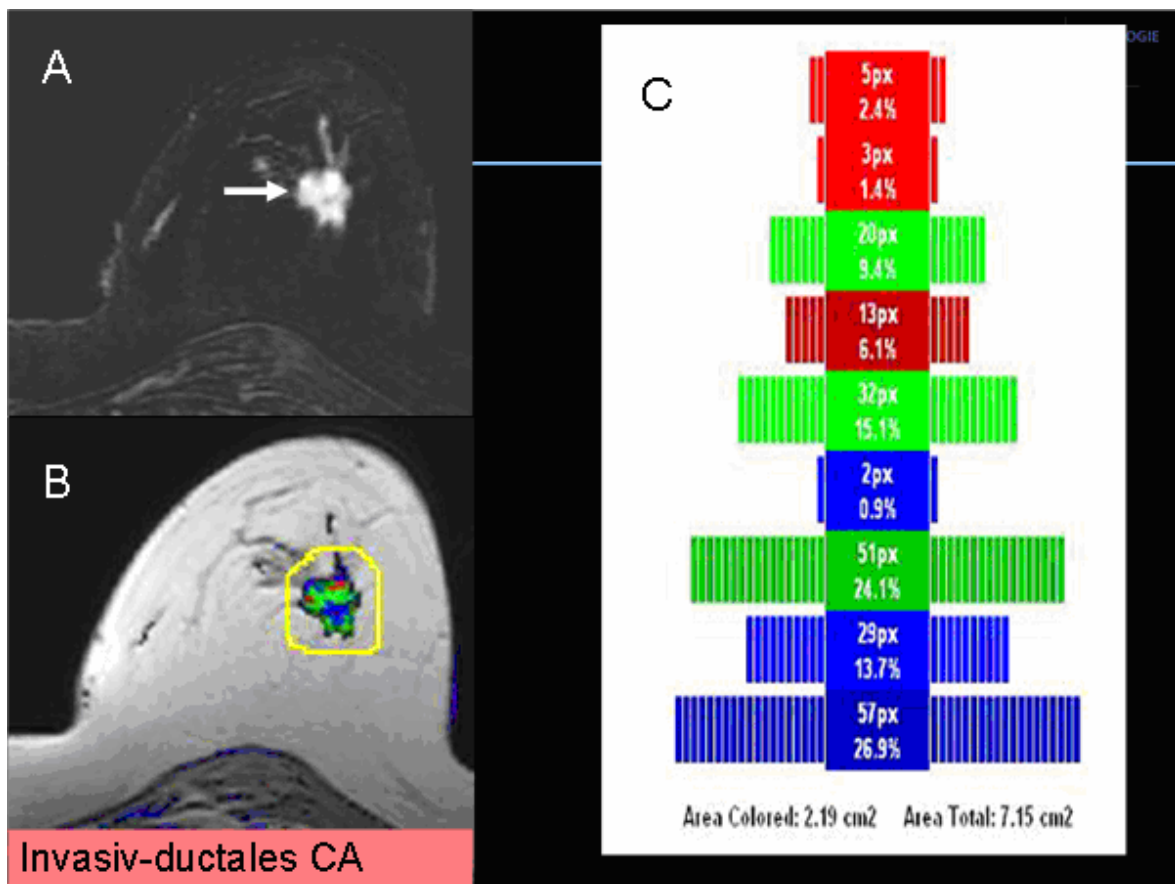
**A:** Die Subtraktionsaufnahme zeigt zwei kontrastierte Läsionen im Sinne von Fibroadenomen.

**B:** Der maximale Durchmesser einer Läsion wird von einer Linie umfasst.

**C:** Die Farben und Farbintensitäten der Pixel innerhalb der Läsion werden in der Report Karte in Anzahl und Prozent angegeben.

Area total = Region der farbigen und nicht farbigen Pixel in cm<sup>2</sup>; Area colored = Region der farbigen Pixel in cm<sup>2</sup>

Die prozentuale Verteilung der Pixel wird auch als horizontaler Balken in der Report Karte angegeben.



**Abb. 6:** MR-Mammographie und Reportkarte eines invasiv-ductalen Karzinoms (aus einer anderen Studienpopulation)

**A:** Die Subtraktionsaufnahme zeigt die kontrastierte Läsion eines invasiv-ductalen Karzinoms

**B:** Der maximale Durchmesser der Läsion wird von einer Linie umfasst.

**C:** Die Farben und Farbintensitäten werden in der Report Karte in Anzahl und Prozent angegeben.

Area total = Region der farbigen und nicht farbigen Pixel in cm<sup>2</sup>; Area colored = Region der farbigen Pixel in cm<sup>2</sup>.

Die prozentuale Verteilung der Pixel wird auch als horizontaler Balken in der Report Karte angegeben.

---

Die erhobenen Befunde jeder Brustseite bzw. Thoraxwand wurden den MR-analogen BI-RADS- Kategorien (BI-RADS MR) zugeordnet [Lieberman, L., Menell, JH., 2002].

Man unterscheidet 6 Kategorien der Dignitätseinschätzung [Lieberman, L., Menell, JH., 2002]: Die BI-RADS0-Kategorie beinhaltet einen unklaren Befund in der MR-Mammographie, der eine zusätzliche bildgebende Diagnostik erforderlich macht. Es empfiehlt sich dann die Einholung zusätzlicher Informationen durch andere bildgebende Modalitäten, wie zum Beispiel die Sonographie der Brust. Im Fall einer BI-RADS1-Kategorie liegt kein, wie auch immer gearteter, zu beschreibender Befund (kein Herdbefund) vor. Bei einer BI-RADS2-Kategorie liegt ein Befund vor, der eindeutig als gutartig eingestuft werden kann. Hierzu gehören beispielsweise Zysten oder etwa hyalinisierende Fibroadenome ohne Enhancement, nicht anreichernde Narben oder Ölzysten. Ein Befund, der der BI-RADS3-Kategorie zugeordnet wird, ist als wahrscheinlich benigne definiert und erfordert eine zusätzliche MR-tomographische Verlaufskontrolle im kurzen Zeitintervall, üblicherweise nach 6 Monaten, um sich der Stabilität des Befundes zu versichern. Eine BI-RADS4-Kategorie stellt einen möglicherweise malignen Befund dar. Eine histopathologische Abklärung wird empfohlen. Bei der BI-RADS5-Kategorie ist die Läsion hochgradig malignitätsverdächtig oder typisch maligne. Eine histopathologische Abklärung des Befundes ist erforderlich.

Alle Untersuchungsergebnisse unserer Studie wurden mit den Frauen persönlich besprochen. Die Patientinnen, deren Befund der BI-RADS3-Kategorie eingestuft wurde (wahrscheinlich benigne), wurden nach einem halben Jahr erneut zu einer MR-Mammographie eingeladen, um den Befund im Verlauf zu kontrollieren. Die Befunde der BI-RADS3-Kategorie sollen im Ergebnisteil den MR-tomographischen Schwerpunkt dieser Arbeit bilden.

---

### 3.4 Statistische Auswertung

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Frauen wurde mit der stadienspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit aus den Angaben des Tumorregisters München verglichen [Sauer, H., 2005, Hölzl, D. et al., 1996]. Dabei wurde zunächst bei den 222 kontaktierten Frauen eine der Feldstudie des Tumorzentrums München entsprechende Verteilung der Tumorstadien angenommen und das erwartete Gesamtüberleben in dieser Gruppe berechnet [Sauer, H., 2005]. Um der festgestellten Häufung von niedrigen Tumorstadien Rechnung zu tragen, wurden zwei Szenarien mit einem hohen Anteil an niedrigen Tumorstadien (pT1: 55%; pT1: 66%) simuliert. Das erwartete Überleben wurde mit dem beobachteten 10-Jahres-Gesamtüberleben verglichen.

Hinsichtlich der im Verlauf aufgetretenen lokalen Tumormanifestationen wurde in Hinblick auf die bereits erfolgten Brustkrebsdiagnosen und für die epidemiologische Analyse angenommen, dass es sich in allen Fällen um Tumorrezidive handelte. Ebenso wurden Metastasen, die im Verlauf aufgetreten waren, auf die primäre Brustkrebsdiagnose zurückgeführt.

Für die 222 kontaktierten Frauen wurden die maximale und die beobachtete Anzahl von Tumorprogressionen mit der erwarteten Anzahl an Progressionen nach den Daten des Tumorzentrums München verglichen [Hölzl, D. et al., 1996]. Die beobachtete Zahl der Progressionen setzt sich zusammen aus den an Brustkrebs Verstorbenen und den bekannten Rezidiven. Die maximale Anzahl von Progressionen beinhaltet zusätzlich die 51 Patientinnen, von denen keine Informationen vorliegen.

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS® 12.01 für Windows und mit Microsoft® Excel 2000 (Microsoft Corporation, WA, USA).

---

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertung der Fragebögen

Bei 171 (77%) der 222 kontaktierten Frauen konnte der Verlauf dokumentiert werden. 7/171 (4,1 %) waren verstorben: 2 Frauen verstarben nach jeweils 9 Jahren an den Folgen eines Mammakarzinoms. Bei einer der beiden Patientinnen konnte das Tumorstadium mit pT1c N1 M1 ermittelt werden. Bei der zweiten Patientin, die an einem Mammakarzinom verstarb, konnte das Tumorstadium bei Erstdiagnose nicht mehr eruiert werden. 2 Frauen verstarben 5 bzw. 6 Jahre nach der Diagnose Brustkrebs an einer koronaren Herzerkrankung. Eine Frau verstarb 9 Jahre nach der Diagnose Brustkrebs an einem Bronchialkarzinom. Bei 2 Frauen, welche nach 8 bzw. 9 Jahren verstorben waren, war die Todesursache nach Rücksprache mit den Angehörigen unklar. Sie war jedoch nicht auf ein Mammakarzinom zurückzuführen.

164/171 (96%) der Frauen lebten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle. 154/164 (94,5%) Frauen nahmen an der Verlaufskontrolle teil. Aus der Befragung der zehn Nichtteilnehmerinnen ging hervor, dass keine an einem Tumorrezidiv und/oder Metastasen erkrankt war.

Das mittlere Lebensalter der 154 Frauen zum Zeitpunkt der Operation betrug 49 Jahre (Spannweite: 27-69 Jahre). 13/154 (8,4%) der Frauen waren zum Zeitpunkt der Operation 61-70 Jahre, 63/154 (41%) Frauen waren 51-60 Jahre, 51/154 (33,1%) waren 41-50 Jahre, 24/154 (15,6%) waren 31-40 Jahre, 3/154 (1,9%) waren 20-30 Jahre alt. 40/154 (25,9%) Frauen berichteten über eine familiäre Disposition für ein Mammakarzinom. Die Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Operationen der betroffenen und gegenseitigen Brust in den Jahren 1993-1996.

Operationsjahr	Betroffene Brust, n=154		Gegenseitige Brust, n=74	
	n	%	n	%
1993	13	8,4	4	5,4
1994	86	55,8	42	56,8
1995	47	30,6	23	31,1
1996	8	5,2	5	6,7
Gesamt	154	100	74	100

**Tab. 2:** Anzahl der Operationen der betroffenen und gegenseitigen Brust, 1993-1996.

86/154 (55,8%) Frauen wurden im Jahre 1994 an der betroffenen Brust operiert. Bei 76/154 (49,4%) Frauen erfolgte eine Ablatio mammae, in 78/154 (50,6%) Fällen erfolgte eine brusterhaltende Therapie (Tab. 3).

Insgesamt erfolgte bei 50/154 (32,5%) Frauen gleichzeitig eine Operation der gegenseitigen Mamma. In 30/50 (60%) Fällen wurde das histopathologische Ergebnis als maligne beschrieben. Bei 24/154 (15,6%) Frauen erfolgte die Operation der gegenseitigen Brust 1-8 Monate später, wobei die histopathologische Diagnose durch den gleichen Pathologen gestellt wurde, die in 7/24 (29%) Fällen ein Mammakarzinom ergab (Tab. 3).



<b>Operationen</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Betroffene Brust , n= 154		
Brusterhaltende Operation	78	50,6
Ablatio mammae	76*	49,4
Gegenseitige Brust gleichzeitig mit betroffener Brust, n=50		
Exzisionsbiopsie	16	32
Brusterhaltende Operation	10	20
Ablatio mammae	20**	40
Reduktionsplastik	4	8
Gegenseitige Brust 1-8 Monate später (gleicher Pathologie), n=24		
Exzisionsbiopsie	10	41,7
Brusterhaltende Operation	2	8,3
Ablatio mammae	7***	29,2
Reduktionsplastik	5	20,8

**Tab. 3:** Übersicht über die durchgeführten Primäreingriffe

Anmerkungen:

\* In 11 Fällen gleichzeitiger Aufbau mit Implantat.

\*\* In 4 Fällen gleichzeitiger Aufbau mit Implantat und in einem Fall Aufbau durch Latissimus dorsi-Plastik.

\*\*\* In 2 Fällen prophylaktische Ablatio mammae.

Bei 7 Patientinnen erfolgte nach 1996 und somit nach der Tätigkeit des Pathologen eine Operation der gegenseitigen Brust, davon in 3 Fällen eine Exzisionsbiopsie und in jeweils 2 Fällen eine prophylaktische Ablatio mammae bzw. Reduktionsplastik. Der histopathologische Befund wurde bei allen 7 Patientinnen als benigne beurteilt.

Das initial diagnostizierte Tumorstadium der betroffenen Brust konnte in 129/154 (83,7%) Fällen und in 24/37 (65%) der malignen Befunde der gegenseitigen Brust dokumentiert werden (Tab. 4).

TNM-Stadien	Betroffene Brust, n= 129	Gegenseitige Brust, n=24
	n (%)	n (%)
pTis N0 M0	25 (19,4)	7 (29,2)
pT1a N0 M0	25 (19,4)	3 (12,5)
pT1b N0 M0	30 (23,2)	5 (20,8)
pT1c N0 M0	8 (6,2)	1 (4,2)
pT2 N0 M0	4 (3,1)	2 (8,3)
pT1 N1 M0	31 (24,0)	6 (25,0)
pT2 N1 M0	6 (4,7)	0 (0)

**Tab. 4:** Diagnostizierte Tumorstadien

Anmerkungen:

In 129/154 Fällen konnte das Tumorstadium der betroffenen Brust ermittelt werden. Bei 24/37 Patientinnen mit malignem Befund der gegenseitigen Brust konnte das Tumorstadium ermittelt werden.

---

Bei 63/154 (48,8%) Frauen wurde für die betroffene Brust das Stadium pT1 (a,b,c) N0 M0 diagnostiziert. In 25 (19,4%) Fällen wurde für die betroffene Brust ein in situ Karzinom (pTis) diagnostiziert. Die Subtypen der diagnostizierten Mammakarzinome konnten in 126/154 (81,8%) für die betroffene Brust und in 24/37 (65%) für die gegenseitige Brust ermittelt werden (Tab. 5). In 83/126 (65,9%) Fällen wurde für die betroffene Brust ein invasiv ductales Karzinom diagnostiziert. In der gegenseitigen Brust wurde in 13/24 (54,2%) Fällen ein invasiv ductales Karzinom beschrieben. Die Mehrzahl der diagnostizierten Mammakarzinome war mäßig differenziert (Tab. 5).

Eine Lymphknotenfilialisierung wurde in 37/129 (28,7%) Histopathologien der betroffenen Brust und in 6/24 (25%) der gegenseitigen Brust beschrieben (Tab. 4). Die Anzahl der entnommenen und histopathologisch untersuchten Lymphknoten konnte bei 111/154 (72%) Frauen ermittelt werden. Demnach wurden im Mittel 29 Lymphknoten (Spannweite: 4-60) entnommen. Eine postoperative Strahlentherapie erfolgte für die betroffene Brust in 72/154 (46,8%) Fällen und für die kontralaterale Brust in 11/37 (28,9%) Fällen. Eine Chemotherapie erfolgte bei 43/154 (27,9%) Frauen. Bei 22/154 (2%) Frauen erfolgte eine Strahlen- und Chemotherapie.

Bei 47/154 (30,5 %) Frauen erfolgten Nachfolgeeingriffe der betroffenen Brust, davon in 20/47(42,6%) Fällen eine Aufbauplastik durch ein Implantat oder durch Eigenfettgewebe. In 14/47 (29,8%) Fällen erfolgte eine Exzisionsbiopsie. In 8/47 (17%) Fällen erfolgte ein Implantatwechsel, in 4/47 (8,4%) eine Reduktionsplastik und in einem Fall (2,1%) eine minimal-invasive Vakuumbiopsie

	<b>Betroffene Brust</b>	<b>Gegenseitige Brust</b>
	<b>n= 126; n (%)</b>	<b>n= 24; n (%)</b>
<b>Subtyp</b>		
ductal in situ (DCIS)	24 (19)	5 (20,8)
lobulär in situ (LCIS)	3 (2,4)	3 (12,5)
invasiv ductal	83 (65,9)	13 (54,2)
invasiv lobulär	13 (10,3)	3 (12,5)
tubulär	2 (1,6)	0 (0)
medullär	1 (0,8)	0 (0)
	<b>Betroffene Brust</b>	<b>Gegenseitige Brust</b>
	<b>n= 118; n (%)</b>	<b>n= 21; n (%)</b>
<b>Tumorgrading</b>		
G1 hoch differenziert	4 (3,4)	0 (0)
G2 mäßig differenziert	110 (93,2)	18 (85,7)
G3 gering differenziert	4 (3,4)	3 (14,3)

**Tab. 5:** Subtypen und Differenzierungsgrade der diagnostizierten Mammakarzinome

Anmerkungen:

In 126/154 Fällen konnte der Subtyp ermittelt werden. Bei 24/37 Patientinnen mit malignem Befund der gegenseitigen Brust konnte der Subtyp ermittelt werden.

Das Tumorgrading konnte in 118/154 Fällen der betroffenen Brust und in 21/38 Fällen der gegenseitigen Brust ermittelt werden.

108/154 (70,1%) Frauen nahmen Kuraufenthalte in Anspruch. Im Mittel erfolgten 2 Kuraufenthalte (Spannweite: 1-6) pro Patientin (Tab. 6). Von beruflichen Veränderungen berichteten 31/154 (20,1%) Frauen, von privaten Veränderungen berichteten 16/154 (10,4%) Frauen.

<b>Rehabilitationen, n=154</b>	n	%
<b>Kuraufenthalte, n=154</b>	108	70,1
Anzahl der Kuraufenthalte/ Patientin		
1 x /Patientin	31	
2 x /Patientin	39	
3 x /Patientin	30	
4 x /Patientin	3	
5 x /Patientin	4	
6 x /Patientin	1	
<b>Psychotherapien, n=154</b>	36	23,3
Dauer der Psychotherapien/Patientin		
< 1Jahr	15	
1-2 Jahre	6	
> 2 Jahre	7	
bis heute (> 10 Jahre)	8	
<b>Berufliche Veränderungen, n=154</b>	31	20,1
vorzeitige Berentung		
	15	
Aufgabe beruflicher Selbständigkeit		
	3	
Karrierestopp		
	13	
<b>Private Veränderungen, n=154</b>	16	10,4
Trennung vom Lebenspartner		
	14	
Unerfüllter Kinderwunsch nach Chemotherapie	2	

**Tab. 6:** Rehabilitationen, berufliche und private Veränderungen

Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle berichteten 111/154 (72%) Frauen über aktuelle Beschwerden. Bei 70/154 (45,4%) Frauen lag ein Lymphödem des Armes vor (Tab. 7).

<b>Beschwerden, n=154</b>	n	%
<b>Beschwerden operierte Seite</b>	111	72
Lymphödem	70	
Narbenschmerzen	18	
Schulterschmerzen	17	
Bewegungseinschränkungen der Schulter	3	
Sensibilitätsstörungen der Axilla und Arme	3	
<b>Sonstige Beschwerden</b>	9	5,8
Myalgien	3	
Schlafstörungen	2	
Ängste	1	
Lumbalgien	1	
Allergien seit Chemotherapie	1	
Tremor	1	

**Tab. 7:** Aktuelle Beschwerden

---

Bei 7/164 (4,3%) Frauen lag eine Tumorprogression vor. Davon lagen bei 5/164 (3%) Fällen ein Lokalrezidiv vor und in einem Fall ein kontralaterales Mammakarzinom. In 2 Fällen traten Metastasen des vermuteten Mammakarzinoms auf. Bei einer dieser Patientinnen mit Metastasierung lag bereits vorher ein Lokalrezidiv vor (Tab. 8).

5/164 (3%) Frauen berichteten über andere, im Verlauf aufgetretene Tumorerkrankungen: In jeweils 2 Fällen lag ein Kolonkarzinom und ein Zervixkarzinom, bei einer Patientin lag ein malignes Melanom vor.

Pat.- Nr.	OP- Jahr	Operation ipsilateral	TNM ipsilateral	OP-Jahr kontralateral	Operation kontralateral	TNM kontralateral	Intervall Rezidiv ipsilateral [Jahre]	Intervall Rezidiv kontralateral [Jahre]	Intervall Metastase [Jahre]
1	1994	Ablatio	pT1aN0M0	1994	Exzisionsbiopsie	-	3	--	--
2	1994	Ablatio	pT1N1M0	1994	Ablatio	pT1N0M0	1	--	--
3	1994	Ablatio	n.b.	1995	Exzisionsbiopsie	-	3	--	11
4	1993	Ablatio	pT2N1M0	1994	Exzisionsbiopsie	-	7	--	--
5	1994	BET	pT1bN0M0	-	-	-	6	--	--
6	1994	Ablatio	pT1 N1M0	1994	Exzisionsbiopsie	-	--	--	11
7	1994	Ablatio	n.b.	-	-	-	--	11	--

**Tab. 8:** Merkmale der Patientinnen mit Tumorrezidiv und/oder Metastasen, n=7

Anmerkungen:

n.b.= nicht bekannt, - = keine Op. -- = kein Rezidiv, keine Metastasen.

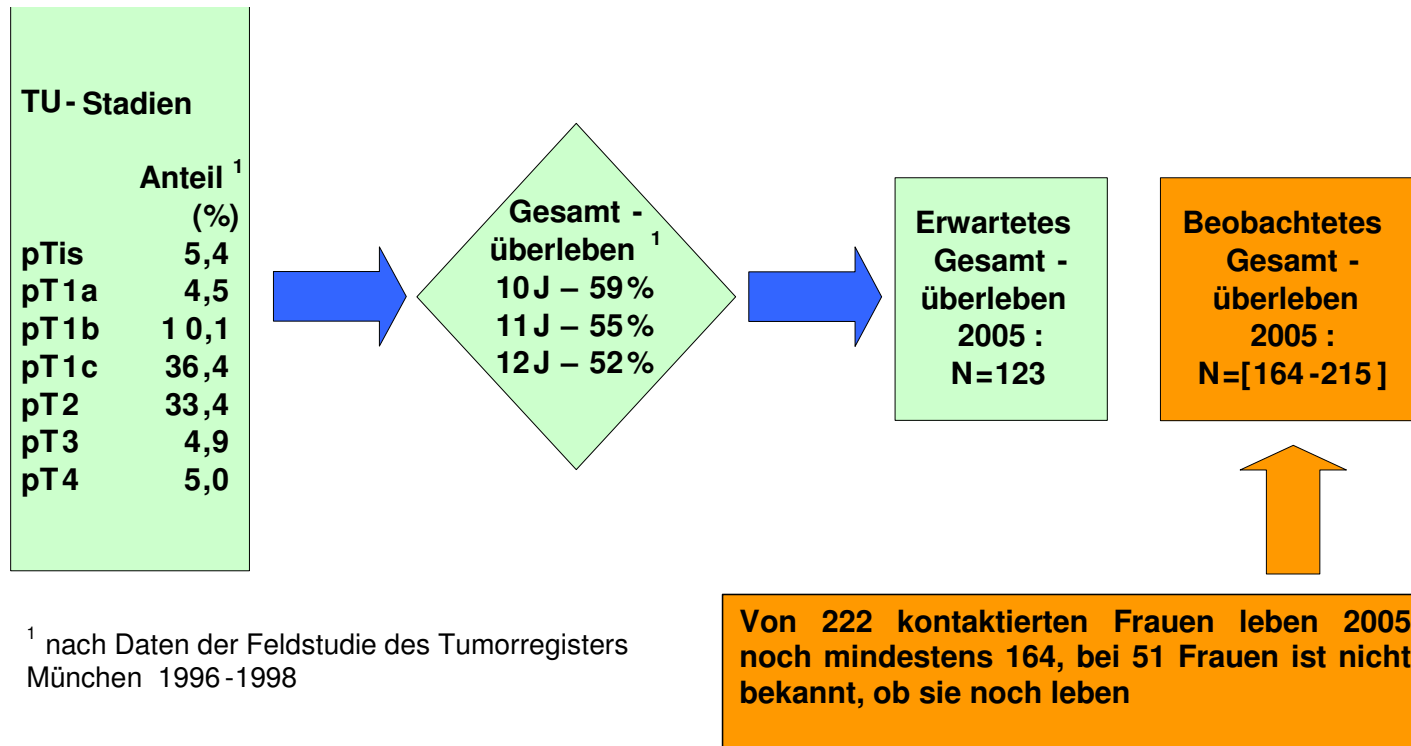
Ipsilateral ist als die betroffene Brust, kontralateral ist als die gegenseitige Brust definiert.



---

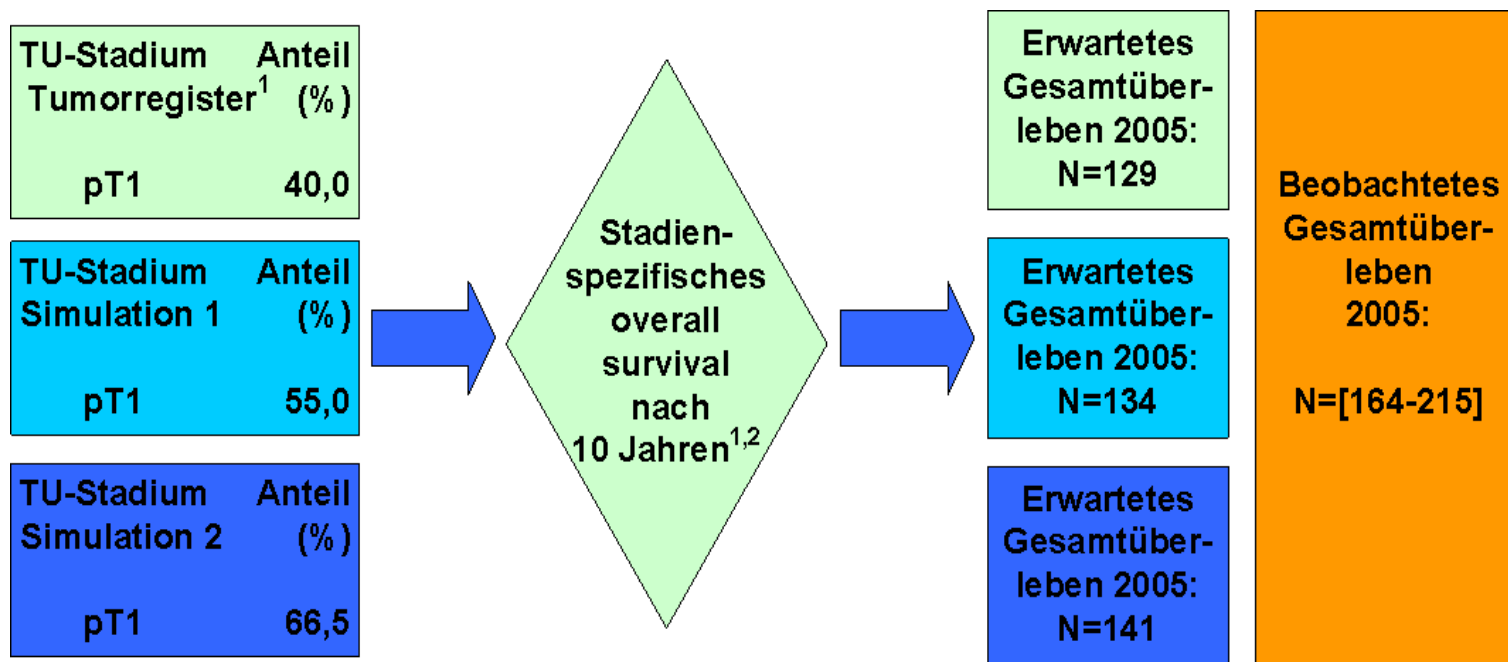
## **4.2 Mortalität und Progressionen**

Die Ergebnisse der Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit (Gesamtüberleben) bei einer der Feldstudie München entsprechenden Stadienverteilung bei Erstdiagnose, sind in **Abbildung 7** dargestellt. Im Vergleich mit der Feldstudie des Tumorregisters München, war unter Berücksichtigung der Tumorstadien das beobachtete Überleben für die betroffenen Frauen höher, als das erwartete Überleben.



**Abb. 7:** Erwartetes und beobachtetes Gesamtüberleben im Jahr 2005 für 222 Frauen, bei denen eine normale Stadienverteilung zum Diagnosezeitpunkt (1993-1996) angenommen wurde.

Stadienverteilung und erwartetes Gesamtüberleben nach Sauer, H., 2005. Anmerkungen: TU-Stadien= Tumorstadien; J= Jahre; N= Anzahl der Frauen



<sup>1</sup> nach Daten des Tumorregisters München 1985-1996

<sup>2</sup> eine geringe Überschätzung des erwarteten Wertes kommt durch die fehlende Berücksichtigung des overall survival nach 11 und 12 Jahren zustande

**Abb. 8:** Erwartetes und beobachtetes Gesamtüberleben nach 10 Jahren für 222 Frauen, bei denen ein normaler Anteil von T1-Stadien (50%) und zwei Szenarien für erhöhte Anteile von T1-Stadien (55% und 66%) simuliert wurden.

Nach Daten des Tumorregisters München [Hölzl, D. et al., 1996].

Anmerkungen: TU-Stadien= Tumorstadien; J= Jahre; N= Anzahl der Frauen

Auch unter Berücksichtigung eines höheren Anteils an T1-Stadien (Simulation 1 und 2) war das beobachtete Überleben deutlich höher als das erwartete Überleben (Abb. 8).

Im Vergleich mit den Angaben des Tumorregisters München war die Anzahl der im Verlauf aufgetretenen Progressionen (Rezidive bzw. Metastasen und an Brustkrebs Verstorbene) bei den betroffenen Frauen geringer als erwartet (Tab. 9).

	n	%
Alle	222	100
Beobachtete Progressionen	9	4,1
Maximal zu beobachtende Progressionen *	60	27,0
Erwartete Progressionen **	64	29,0

**Tab. 9:** Erwartete und beobachtete Progressionen bei 222 Frauen nach 10 Jahren. Erwartete Progressionen nach Daten des Tumorregisters München [Hölzl, D. et al., 1996].

Anmerkungen:

\* maximal zu erwartende Progression bei 222 kontaktierten Frauen unter der Annahme, dass alle Frauen, von denen keine Informationen vorliegen, eine Progression hatten.

\*\* Anteil der Patientinnen mit Progressionen im Tumorregister München 1996-1998

---

### 4.3 Auswertung der MR-Mammographien

Bei 114/154 (74%) Frauen erfolgte eine MR-Mammographie. 31/154 (20,2%) Frauen wünschten keine MRT-Untersuchung. In 9/154 (5,8%) Fällen lagen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung vor bzw. konnte die Untersuchung aufgrund von Schmerzen bei der Lagerung und/oder Klaustrophobie nicht durchgeführt werden.

Bei 114 durchgeführten MR-Mammographien ergaben sich 228 Befundzuordnungen: In 103/228 (45,2%) Fällen lag ein Befund gemäß BI-RADS mr 1-Kategorie, in 112/228 (49,1%) Fällen ein Befund der BI-RADS mr 2-Kategorie und in 12/228 (5,3%) ein Befund der BI-RADS mr 3-Kategorie vor. Bei einer Patientin (0,4%) mit erfolgter Ablatio mammae links im Jahre 1994 (**Nr. 7, Tab. 8**), lag in der MR-Mammographie rechtseitig ein 1,1 cm durchmessender irregulär begrenzter Herdbefund mit malignomsuspekter Kontrastkinetik im Sinne einer BI-RADS mr 5-Kategorie vor. Der Befund war mammographisch und sonographisch nicht sichtbar. Histopathologisch lag ein invasiv ductales Mammakarzinom im Stadium pT1 N0 M0 vor (**Tab. 8, Abb. 9 A, B**) Es konnte eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Strahlentherapie erfolgen.

Die Tabelle **10** zeigt einen Überblick über die MRT-analogen BI-RADS-Kategorien unserer Studie.

Die Abbildung **9** zeigt die konventionelle Mammographie und MR-Mammographie der Patientin mit kontralateralem Tumorrezidiv.

---

<b>Einteilung in Kategorien, n= 228</b>	<b>n (%)</b>
BI-RADS mr 0	0 (0)
BI-RADS mr 1	103 (45,2)
BI-RADS mr 2	112 (49,1)
BI-RADS mr 3	12 (5,3)
BI-RADS mr 4	0 (0)
BI-RADS mr 5*	1** (0,4)

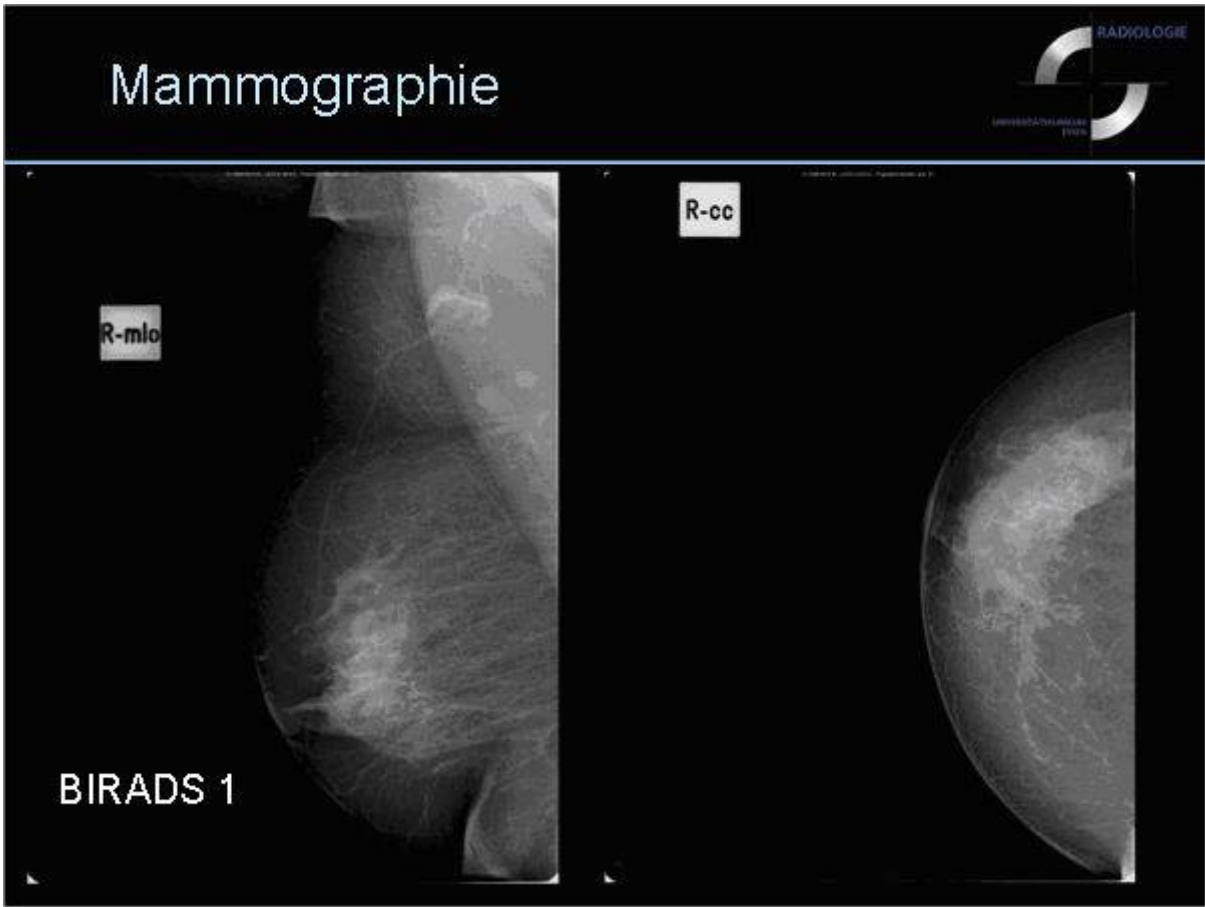
---

**Tab. 10:** MRT-Analoge BI-RADS-Kategorien

Anmerkungen:

Es erfolgten 114 MR-Mammographien. Von jeder Brust bzw. Thoraxwand erfolgte die Einteilung nach BI-RADS mr-Kategorien. Somit ergaben sich insgesamt 228 BI-RADS-Kategorien.

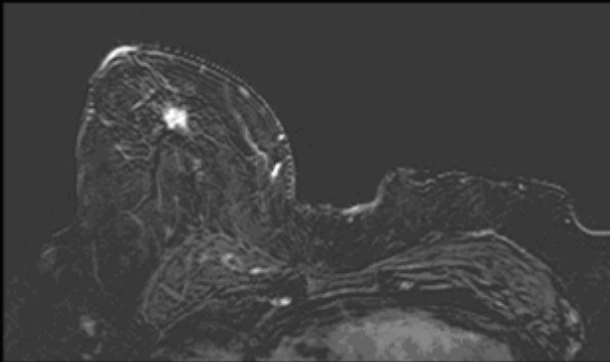
\* Patientin 7 (in Tab. 8) mit Ablatio mammae und kontralateralem Mammakarzinom



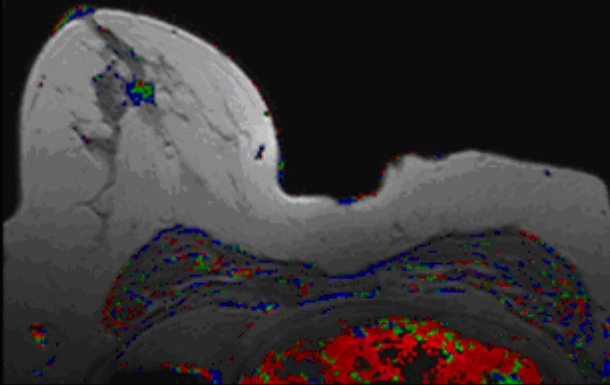
**Abb. 9:** Patientin mit kontralateralem Tumorrezidiv.

**A** Konventionelle Mammographieaufnahmen, Einstufung als BIRADS 1

## BI-RADS 5



- Kein Tastbefund
- Mammographie unauffällig
- Sonographie unauffällig



Ductales Ma-CA:  
T1N0

**Abb. 9:**

**B** MR-Mammographie: Subtraktionsaufnahme (oben) und parametrische, pixelbasierte Analyse (unten): Es zeigte sich eine irregulär begrenzte Läsion mit verstärkter Kontrastierung, suspekt für ein Mammakarzinom, Einstufung als BI-RADS mr 5. Der histopathologische Befund bestätigte das Mammakarzinom.



Chart		Data	
Red	Green	Blue	
0 / 0.00%			
0 / 0.00%			
	0 / 0.00%		
8 / 7.62%			
	3 / 2.86%		
		0 / 0.00%	
	22 / 20.95%		
		6 / 5.71%	
		66 / 62.86%	
8 / 7.62%	25 / 23.81%	72 / 68.57%	

**Abb. 9**

**C:** Report-Karte: Nach quantitativer Analyse der Läsion in **B** zeigt die Reportkarte Anzahl und Prozente der 9 Farbkategorien.

Bei 12/228 (5,3%) Patientinnen mit BI-RADS mr 3-Kategorie (wahrscheinlich benigne) lagen insgesamt 16 kontrastierte Läsionen in der MR-Mammographie vor. Bei der kernspintomographischen Verlaufskontrolle nach 6 Monaten waren 9/16 (56%) Läsionen nicht mehr sichtbar und somit vollständig regredient. 7/16 (44%) Läsionen konnten im Verlauf der BI-RADS mr 2-Kategorie zugeordnet werden: 5 Läsionen waren partiell regredient und 2 Läsionen waren stabil geblieben (Tab. 11)

Nummer der Läsion	D [cm] in Basis-MR n=16	D [cm] in Verlaufskontrolle n=16	%	Korrespondierende Kategorien nach Verlaufskontrolle n=16
1	0,8	0,8	0	SL
2	1,2	0,8	33	PRL
3	1,1	0,0	100	CRL
4	1,0	0,0	100	CRL
5	1,2	1,1	8	PRL
6	4,2	0,0	100	CRL
7	1,1	0,0	100	CRL
8	0,4	0,0	100	CRL
9	2,3	1,3	43	PRL
10	0,6	0,6	0	SL
11	1,7	0,0	100	CRL
12	1,7	0,0	100	CRL
13	1,0	0,0	100	CRL
14	1,0	0,0	100	CRL
15	3,2	0,7	78	PRL
16	1,4	1,1	21	PRL

**Tabelle 11:** Durchmesser (D) und korrespondierende Kategorien der BI-RADS mr 3-Läsionen in der Basis-MRT sowie in der MRT-Verlaufskontrolle

Korrespondierende Kategorien:

CRL = complete resolved lesion (vollständig regredient)

PRL = partial resolved lesion (partiell regredient)

SL = stable lesion (stabile Läsion)

Die Tabelle **12** zeigt die morphologischen und kontrastkinetischen Parameter der Läsionen mit BI-RADS mr 3-Kategorie.

	<b>Basis-MR</b> <b>n=16</b>	<b>Verlaufskontrolle</b> <b>n=7</b>
<b>Max. Durchmesser der Läsionen (cm)</b>		
Mittelwert +/- SD	1,54 +/- 7,41	0,78 +/- 0,47
[Median]	1,34	0,83
<b>Typ</b>		
Herdbefund	13	6
Ductales Enhancement	3	1
<b>Begrenzung</b>		
scharf begrenzt	12	5
irregulär	3	2
spikuliert	1	0
<b>Form</b>		
oval	6	4
rund	5	2
lobuliert	4	1
irregulär	1	0
<b>Kontrastverteilung</b>		
Homogen	10	4
heterogen	6	3
<b>Farbintensitäten</b>		
	Mittelwert +/- SD	Mittelwert +/- SD
Summe hell	6,9 +/- 11,11	6,8 +/- 12,07
Summe mittel	9,2 +/- 6,27	6,0 +/- 7,69
Summe dunkel	83,9 +/- 16,57	87,1 +/- 17,73
<b>Farben</b>		
Summe rot	5,1 +/- 8,66	9,0 +/- 11,58
Summe grün	16,3 +/- 13,88	14,6 +/- 12,01
Summe blau	77,8 +/- 20,54	74,9 +/- 22,38

**Tab. 12:** Morphologische Charakteristika und kontrastkinetische Parameter der Läsionen mit BI-RADS mr 3-Kategorie in der Basis-MRT und in der MRT-Verlaufskontrolle. In der Verlaufskontrolle waren 9 Läsionen nicht mehr abgrenzbar.

---

## 5 Diskussion

Innerhalb Deutschlands steht das Mammakarzinom nach wie vor an erster Stelle in der Rangfolge der Krebsinzidenzen bei der Frau [Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2004]. Das Tumorregister des Saarlandes hat für 1994 eine Neuerkrankungsrate von 110/100.000 Frauen pro Jahr angegeben. Von den Feldstudien München und Aachen wurden für 1996 jährliche Raten zwischen 130-140/100.000 ermittelt [Gutschow, K. et al., 2005]. Aus einem epidemiologischen Gutachten des euroregionalen Zentrums für Qualitätssicherung des Tumorzentrums Aachen [Spelsberg, A., 2001] wurde berichtet, dass in Anlehnung an das Krebsregister des Saarlandes im Jahre 1996 bei einer damaligen Bevölkerungszahl der Stadt Essen von 611.927 Menschen, davon die Hälfte Frauen, hinsichtlich des Mammakarzinoms ca. 300 Neuerkrankungen zu erwarten gewesen wären. Die Daten des onkologischen Schwerpunktes Ruhr, welche sowohl Essen, Mühlheim an der Ruhr als auch Oberhausen mit einer Dichte von ca. 1 Mio Einwohner umfassen, erfassten im Jahre 1996, 350 Karzinome [Spelsberg, A., 2001]. Im Jahre 1995 wurden nach der Statistik der kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein 1324 Mammakarzinome im onkologischen Schwerpunkt Ruhr erfasst. Ob diese Häufung auf die Geschehnisse in Essen zurückzuführen ist, ist bis heute ungeklärt [Spelsberg, A., 2001]. Ebenso ist bis heute ungeklärt, bei wie vielen Frauen tatsächlich die falsche Diagnose Brustkrebs gestellt wurde. Möglicherweise geht die geschätzte Anzahl von 300 betroffenen Frauen auf abrechnungstechnische Ergebnisse und/oder auf Dokumentationen der Haftpflichtversicherung des Pathologen zurück.

In dem epidemiologischen Gutachten von Spelsberg, A. wurde im Jahre 2001 über 102 betroffene Frauen aus Essen berichtet, die zwischen 1993 und 1995/96 von dem Pathologen in Essen als von frühen Stadien des Mammakarzinoms (< 2 cm) betroffenen Patientinnen „diagnostiziert“ worden waren. Da die übliche Verteilung der

---

Tumorstadien zeigt, dass lediglich 3,5% aller Tumoren im Stadium 0 (in situ) und nur 30% aller Tumoren im Stadium I ohne Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden, was die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei den 102 Diagnosen von Frühkarzinomen bzw. in situ Karzinomen der betroffenen Frauen um richtige Diagnosen handelt, aus epidemiologischer Sicht als praktisch null zu betrachten [Spelsberg, A., 2001].

Wir konnten in unserem Kollektiv der 154 Frauen in 129 Fällen das initial diagnostizierte Tumorstadium der betroffenen Brust ermitteln und ähnliche Ergebnisse feststellen, wonach der Anteil der pT1-Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen mit 48,8% und der Anteil an in situ Karzinomen mit 19,4% höher lag als üblich. Im Gegensatz zu den diagnostizierten Frühstadien konnten wir jedoch mit 49,4% einen hohen Anteil an ausgedehnten Primäreingriffen im Sinne einer Ablatio mammae feststellen. Ebenso konnten wir eine hohe Rate an Operationen der gegenseitigen Brust dokumentieren. Bei 50/154 (32,5%) Frauen erfolgte mit der Operation der betroffenen Brust ein gleichzeitiger operativer Eingriff der kontralateralen Brust, wobei in 20 Fällen eine beidseitige Ablatio mammae durchgeführt wurde. Möglicherweise ist die hohe Rate an Ablatio mammae darauf zurückzuführen, dass die Befunde, die in der Bildgebung praeoperativ nicht reproduzierbar waren, als maligne diagnostiziert wurden. Die fehlende Reproduzierbarkeit in der bildgebenden Diagnostik wird vermutlich zu einer Unsicherheit geführt haben, die in ausgedehnten operativen Eingriffen resultierte.

Bei 30/50 (60%) Frauen mit gleichzeitiger Operation der gegenseitigen Brust wurde das histopathologische Ergebnis als maligne beschrieben. Bei 24/154 (15,6%) Frauen erfolgte die Operation der gegenseitigen Brust 1-8 Monate später, wobei die histopathologische Diagnose in 7/24 (29%) Fällen ein Mammakarzinom ergab.

---

Ein bilaterales Mammakarzinom kann synchron oder metachron in Erscheinung treten. Bei 0,3% bis 1,6% der Frauen mit Mammakarzinom tritt die Erkrankung klinisch synchron bilateral auf. Diese Rate steigt an bis zu 10%, wenn eine Biopsie der kontralateralen Brust routinemäßig zum Zeitpunkt der Primärtherapie eines bekannten Mammakarzinoms durchgeführt wird [Gabka, C.J. et al. 2005]. Eine bilaterale Mammakarzinomrate von 24%, wie sie bei den betroffenen Frauen diagnostiziert wurde, erscheint unglaublich.

Wie bereits in dem Gutachten der Deutschen Gesellschaft für Senologie von 2000 festgestellt, konnten wir ebenfalls eine große Anzahl entfernter Lymphknoten beobachten. Demnach wurden pro Patientin im Mittel 29 Lymphknoten mit einer Spannweite von 4-60 Lymphknoten reseziert und histopathologisch untersucht. Eine pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten erfordert die Entfernung und Untersuchung der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Für zwei untersuchte Level werden in der Regel 10 Lymphknoten entnommen [Lebeau, A. et al., 2005]. Bei klinischem Befall der Level I und II-Lymphknoten sollte auch die Resektion des Level III erfolgen [Kreienberg, R. et al., 2004]. Der hohe Anteil resezierter und histopathologisch untersuchter Lymphknoten bei den betroffenen Frauen erscheint, selbst bei Entnahme der Level I-III-Lymphknoten ungewöhnlich bis unglaublich.

111/154 (72%) der betroffenen Frauen berichteten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle über körperliche Beschwerden, die auf die Brustoperationen zurückzuführen waren. Darüber hinaus konnten psychische Folgen, private und berufliche Einschnitte beobachtet werden. Diese Beeinträchtigungen, die durch die operativen Eingriffe, Strahlen- und Chemotherapien und durch die Ungewissheit über die Mammakarzinomerkrankung entstanden sind, erfordern auch nach 10 Jahren individuell modifizierte Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und weitere Rehabilitationsmaßnahmen der betroffenen Frauen. Dabei wäre eine interdisziplinäre

---

ärztliche Betreuung unter Einschluss anderer Berufsgruppen wie z.B. Psychoonkologen und Physiotherapeuten wünschenswert.

Die MR-Mammographie stellt heute eine anerkannte Indikation bei der Differenzierung zwischen Narbengewebe und Rezidiv in der behandelten Brust dar, wenn mittels der Mammographie und/oder Sonographie keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann [Kreienberg, R. et al., 2004, Heywang-Köbrunner, SH. et al., 1993, Gilles, R. et al., 1993, Wersebe, A. et al., 2001]. Wir konnten durch Einsatz der MR-Mammographie im Rahmen der Verlaufskontrolle in einem Fall ein kontralaterales Mammakarzinom diagnostizieren, welches sich mammographisch und sonographisch nicht darstellte. Das Mammakarzinom konnte daher in einem frühen Stadium diagnostiziert werden und die Patientin somit einer brusterhaltenden Therapie zugeführt werden.

Bisher berichten nur wenige Studien über die Ergebnisse von BI-RADS3-Läsionen in der MR-Mammographie [Lieberman, L. et al., 2003, Betsch, A. et al., 2001].

In der Studie von Liberman, L. et al. [2003] lagen in der MR-Mammographie bei 89/367 (24%) der Patientinnen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko Läsionen der BI-RADS3-Kategorie vor. In einer noch nicht publizierten Studie unseres Instituts wurden in nur 60/945 (6,3%) der Patientinnen Läsionen der BI-RADS3-Kategorie beobachtet. Diese Ergebnisse beziehen sich allerdings nicht auf ein Hochrisikokollektiv wie in der Studie von Liberman, L. et al., [2003], sondern auf Patientinnen mit unterschiedlicher klinischer Indikation für eine MR-Mammographie. In der hier vorliegenden Studie bei vermutlich falscher Brustkrebsdiagnose war die Anzahl der Patientinnen mit BI-RADS3-Läsionen in der MR-Mammographie mit 5,3% noch niedriger. Die Anzahl unserer Patientinnen mit BI-RADS3-Läsionen in der MR-Mammographie ist vergleichbar mit der Anzahl, die in konventionellen Mammographien beobachtet wird.

---

In konventionellen Mammographien beträgt nämlich die Rate an BI-RADS3-Befunden 3-11% [Sickles, EA., 1991, Sickles EA., 2004].

Liberman, L. et al. [2003] beobachteten in ihrer MRT-Verlaufskontrolle mit Hochrisikopatientinnen eine Stabilität der BI-RADS3-Läsionen in 43% der Fälle, eine partielle Regredienz in 27%, eine vollständige Regredienz in 10% und eine Progredienz der Läsionen in 20%. In unserer Studie nach vermutlich falscher Diagnose Brustkrebs konnten wir mit 56% eine höhere Rate an vollständig regredienten Läsionen beobachten. Eine progrediente Läsion wurde nicht beobachtet.

Wir schlussfolgern daraus, dass das Ergebnis der Verlaufskontrolle von BI-RADS3-Läsionen auch partiell von der Indikation zur MR-Mammographie abhängt. Es handelte sich in unserer Studie nicht um ein Kollektiv von Hochrisikopatientinnen. In einer anderen Studie von Liberman, L. et al. [2006] konnte festgestellt werden, dass die Häufigkeit der Malignität von Läsionen signifikant von der Größe der Läsion abhängt. Bei Läsionen unter 5 mm betrug die Malignität nur 3%, bei Läsionen zwischen 5-9 mm betrug sie 17%. 25% der Läsionen mit einer Größe von 10-14 mm, 28% der Läsionen mit einer Größe von 15-19 mm und 31% der Läsionen mit einem Durchmesser von 20 mm oder größer waren maligne. Sie schlussfolgerten daraus, dass eine Biopsie bei Läsionen unter 5 mm nicht erforderlich sei, da sie eine geringe Wahrscheinlichkeit der Malignität aufweisen. Wir konnten in unserer Verlaufskontrolle nach 6 Monaten in der Mehrzahl der Fälle eine komplette oder partielle Regredienz der Läsionen beobachten, so dass diese Läsionen als sicher benigne eingestuft werden können. Im Falle einer Progredienz einer Läsion sollte eine histopathologische Abklärung mittels einer Biopsie erfolgen.

Die diagnostische Wertigkeit der Morphologie von Läsionen in der MR-Mammographie scheint sich von denen in der konventionellen Mammographie zu



---

unterscheiden. Einzelne glatt begrenzte Läsionen in der MR-Mammographie zeigen nach Biopsie eine Malignitätshäufigkeit von 17-44% [Siegmann, KC. Et al., 2002, Liberman, L. et al., 2002], während sie in der konventionellen Mammographie lediglich eine Malignitätshäufigkeit von 2% aufweisen [Sickles, EA., 1991, Liberman, L. et al., 2003]. In der Studie von Liberman, L. et al. [2003] zeigten Läsionen mit glatter Begrenzung in der MRT-Verlaufskontrolle eine Malignität von 6%. In unserer Studie war die Mehrzahl der BI-RADS3-Läsionen glatt begrenzt, oval, rund oder lobuliert. In einer noch nicht publizierten Studie unseres Instituts konnten wir bei einer von 60 Läsionen der BI-RADS3-Kategorie histopathologisch einen malignen Befund erheben. Die Läsion zeigte in der MR-Verlaufskontrolle eine Größenprogredienz, wies allerdings eine ovaläre, glatt begrenzte Kontur auf. Es scheint als wäre der prädiktive Wert der Morphologie hinsichtlich der Malignität einer Läsion eher gering.

In der Studie von Liberman, L. et al. [2003] erfolgte die Bestimmung der Kontrastkinetik der Läsionen mittels der ROI-Analyse. Die Signalintensität der Läsionen der BI-RADS3-Kategorie zeigte in 71 (80%) Fällen ein Plateau, einen Signalintensitätsanstieg in 16 (18%) Fällen und ein wash-out in 2 (2%) Fällen. In unserer Studie erfolgte die Analyse der Kontrastkinetik mit Hilfe der parametrischen, pixelbasierten Analyse. Sie ermöglicht die Analyse der Kontrastkinetik der gesamten Läsion, nicht nur einer ausgewählten Region. Wir konnten bei den Läsionen im Mittel 83,9% dunkle Pixel und im Mittel 77,8% blaue Pixel feststellen. Dies entspricht einer langsamen und stetig ansteigenden Signalintensität der Läsionen nach Kontrastmittelgabe. Aufgrund der geringen Fallzahl der BI-RADS3-Läsionen kann allerdings keine Aussage über die Wertigkeit der Morphologie und Kontrastkinetik erfolgen.

Aus den MR-tomographischen Ergebnissen unserer Studie schlussfolgern wir, dass es empfehlenswert ist, die Indikation der MR-Mammographie bei den betroffenen

---

Frauen großzügig zu stellen. Sie könnte neben einer Mammographie als jährliches zusätzliches diagnostisches Verfahren eingesetzt werden.

Im Vergleich mit der Feldstudie des Tumorregisters München konnten wir für die betroffenen Frauen unter Berücksichtigung der Tumorstadien ein höheres beobachtetes Gesamtüberleben feststellen als erwartet. Dies ist ein Hinweis dafür, dass nicht alle Frauen an einem Mammakarzinom erkrankt waren.

Die im Verlauf aufgetretenen Tumorrezidive und/oder Metastasen waren ebenfalls geringer als erwartet. Der Anteil der Tumorprogressionen im Kollektiv des Tumorregisters München lag mit 29% höher als der Anteil der beobachteten Progressionen bei den betroffenen Frauen. Ein Vergleich der Daten von 1996-1998 aus dem Tumorregister München mit den Daten aus der Stufe-3-Leitlinie 2004 weist darauf hin, dass die Rate an Tumorrezidiven in den letzten 10 Jahren gesunken ist. Nach der Stufe-3-Leitlinie treten Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung nach 10 Jahren mit einer Häufigkeit von 5-10% auf. Rezidive an der Thoraxwand nach Mastektomie werden in 4% (2-20%) beobachtet [Kreienberg, R. et al., 2004]. Die lokale Rezidivrate der betroffenen Frauen ist mit 5/154 (3%) etwas geringer als in den heutigen Leitlinien.

Die epidemiologischen Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass nicht alle Frauen bei Diagnosestellung an einem Mammakarzinom erkrankt waren. Eine Aussage für den Einzelfall ist jedoch nicht möglich. Daher sollten die betroffenen Frauen weiterhin an einer Nachsorge bzw. Krebsvorsorge teilnehmen, als ob sie an einem Mammakarzinom erkrankt gewesen wären.

Durch die in der Zwischenzeit erfolgte Einrichtung von Brustzentren mit der Verpflichtung zu einem Qualitätsmanagement und zu einer umfassenden, sektorübergreifenden Dokumentation der Daten der Patientinnen, können Ereignisse,

---

wie sie im Falle der betroffenen Frauen geschehen sind, möglicherweise in Zukunft verhindert werden.

### **Schlussfolgerungen**

Die Ergebnisse der Verlaufskontrolle zeigen, dass nach 10 Jahren mehr Frauen überlebt haben, als erwartet und dass die Anzahl an Rezidiven und/oder Metastasen geringer war, als erwartet.

Dies sind Hinweise dafür, dass nicht alle Frauen bei Diagnosestellung an einem Mammakarzinom erkrankt waren.

---

## 6 Zusammenfassung

**Ziel:** Durch einen Pathologen in Essen wurden in der Zeit von 1993 bis 1996 vermutlich falsche Brustkrebsdiagnosen gestellt. In einer Verlaufskontrolle nach 10 Jahren wurde untersucht, wie viele Frauen an einem Tumorrezidiv und/oder Metastasen erkrankt oder an Brustkrebs verstorben sind.

**Material und Methoden:** 222 von geschätzten 300 betroffenen Frauen wurden schriftlich kontaktiert. Neben einer persönlichen Befragung zur Krankengeschichte und aktuellen Beschwerden wurde jeder Frau eine MR-Mammographie angeboten. Der Verlauf konnte bei 71/222 (77%) der Frauen dokumentiert werden. Bei 114/171 (66,6%) der Frauen erfolgte eine MR-Mammographie.

**Ergebnisse:** 7/171 (4,1%) Frauen waren verstorben, davon zwei an den Folgen eines Mammakarzinoms. 164/171 (96%) Frauen lebten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle. Bei 7/164 (4,3%) Frauen waren Tumorrezidive bzw. Metastasen aufgetreten. 154/164 (94%) Frauen nahmen an der Verlaufskontrolle teil. Rehabilitationsmaßnahmen waren bei 108/154 (70,1%) Frauen erforderlich. Berufliche und private Folgen traten bei 47/154 (30,5%) Frauen auf. Aktuelle Beschwerden lagen bei 111/154 (72%) Frauen vor. Bei einer Patientin wurde durch die MR-Mammographie ein kontralaterales Mammakarzinom diagnostiziert.

Unter Berücksichtigung der Tumorstadien war das beobachtete Überleben höher, als erwartet. Die Anzahl an Tumorrezidiven bzw. Metastasen war geringer als erwartet.

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse der Verlaufskontrolle zeigen, dass nach 10 Jahren mehr Frauen überlebt haben, als erwartet und dass die Anzahl an Tumorrezidiven bzw. Metastasen geringer war, als erwartet. Dies sind Hinweise dafür, dass nicht alle Frauen an einem Mammakarzinom erkrankt waren.

---

## 7 Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, (2004):  
Krebs in Deutschland.-Häufigkeiten und Trends.  
4. überarbeitete, aktualisierte Auflage.  
Saarbrücken.
2. Betsch, A., Arndt, E., Stern, W., Wallwiener, D., Claussen, CD.,  
Müller-Schimpfle, M. (2001):  
Can follow-up controls improve the accuracy of MR mammography.  
Rofo. 173(1), 24-30.
3. Boetes, C., Mus, RD., Holland, R., Barentsz, JO., Strijk, SP., Wobbes, T.,  
Hendriks, JH., Ruys, SH. (1995):  
Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography  
and US for demonstrating extent.  
Radiology. 197(3), 743-747.
4. Brasch, R., Turetschek, K. (2000):  
MRI characterization of tumors and grading angiogenesis using macromolecular  
contrast media: status report.  
Eur J Radiol. 34(3), 148-155.
5. Brinck, U., Fischer, U., Korabiowska, M., Jutrowski, M., Schauer, A.,  
Grabbe, E. (1997):  
The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography.  
AJR Am J Roentgenol. 168(5), 1331-1334.

- 
6. Brix, G., Semmler, W., Port, R., Schad, LR., Layer, G., Lorenz, WJ. (1991):  
Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging.  
J Comput Assist Tomogr. 15(4), 621-628.
  7. Degani, H., Gusic, V., Weinstein, D., Fields, S., Strano, S. (1997):  
Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial  
resolution.  
Natl Med 3(7), 780-782.
  8. Deutsche Gesellschaft für Senologie, Der Vorstand, (2000):  
Zusammenfassende Stellungnahme zu den von der Interessengemeinschaft  
„Diagnose Brustkrebs“ angeforderten Gutachten.  
Marburg, 1-8.
  9. Fischer, U. (2000):  
Lehratlas der MR-Mammographie. 1.Auflage  
Stuttgart: Thieme.
  10. Fischer, U., Kopka, L., Grabbe, E. (1999):  
Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the  
therapeutic approach.  
Radiology. 213(3), 881-888.
  11. Fischer, U., von Heyden, D., Vosschenrich, R., Vieweg, I., Grabbe, E. (1993):  
Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the  
breast.  
Fortschr Röntgenstr. 158(4), 287-292.
  12. Furman-Haran, E., Degani, H. (2002): Parametric analysis of breast MRI.  
J Comput Assist Tomogr. 26(3), 376-386.

- 
13. Furman-Haran, E., Grobgeld, D., Degani, H. (1997):  
Dynamic contrast-enhanced imaging and analysis at high spatial resolution of  
MCF7 human breast tumors.  
J Magn Reson. 128(2), 161-171.
14. Furman-Haran, E., Grobgeld, D., Kelcz, F., Degani, H. (2001): Critical role of  
spatial resolution in dynamic contrast-enhanced breast MRI.  
J Magn Reson Imaging 13(6), 862-867.
15. Furman-Haran, E., Grobgeld, D., Margalit, R., Degani, H. (1998):  
Response of MCF7 human breast cancer to tamoxifen: evaluation by the three-  
time-point, contrast-enhanced magnetic resonance imaging method.  
Clin Cancer Res. 4(10), 2299-2304.
16. Gabka, CJ., Anthuber, C., Bauerfeind, I., Baumeister, RGH., Eiermann, W.,  
Függer, T., Funke, I., Hamann, U., Höß, C., Janni, W., Kolben, M.,  
Lebeau, A., Plattner, B., Schwoerer, M., Untch, M., de Waal, JC. (2005):  
Operative Therapie des primären Mammakarzinoms.  
In: Sauer, H. (Eds.): Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und  
Nachsorge. Mammakarzinome. 10. Auflage; S. 95-102.  
München: Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag.
17. Gilles, R., Guinebretiere, JM., Lucidarme, O., Cluzel, P., Janaud, G.,  
Finet, JF., Tardivon, A., Masselot, J., Vanel, D. (1994):  
Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic  
MR imaging.  
Radiology. 191(3), 625-631.

- 
18. Gilles, R., Guinebretiere, JM., Shapeero, LG., Lesnik, A., Contesso, G., Sarrazin, D., Masselot, J., Vanel, D. (1993):  
Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients.  
Radiology 188(2), 473-478..
19. Gutschow, K., Artmann, A., Astner, S., de Waal, JC., Dietzfelbinger, H., Eiermann, W., Harbeck, N., Heinemann, V., Kahlert, S., Kessler, M., Lutz, L., Mahl, G., Prechtel, A., Rauthe, G., Schwoerer, M., Sittek, H., Sommer, H., Stemmler, HJ., Stieber, P., Untch, M., Wuttge-Hannig, A. (2005): Nachsorge.  
In: Sauer, H. (Eds.): Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome. 10. Auflage; S. 153-166.  
München: Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag.
20. Hauth, EA., Stockamp, C., Maderwald, S., Mühler, A., Kimmig, R., Jaeger, H., Barkhausen, J., Forsting, M. (2006): Evaluation of the three-time-point method for diagnosis of breast lesions in contrast-enhanced MR mammography.  
Clin Imaging. 30(3), 160-165.
21. Heywang-Köbrunner, SH., Bick, U., Bradley, WG. Jr., Bone, B., Casselman, J., Coulthard, A., Fischer, U., Muller-Schimpfle, M., Oellinger, H., Patt, R., Teubner, J., Friedrich, M., Newstead, G., Holland, R., Schauer, A., Sickles, EA., Tabar, L., Waisman, J., Wernecke, KD. (2001):  
International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions.  
Eur Radiol. 11(4), 531-546.



- 
22. Heywang-Köbrunner, SH., Schlegel, A., Beck, R., Wendt, T., Kellner, W., Lommatzsch, B., Untch, M., Nathrath, WB. (1993):  
Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy.  
J Comput Assist Tomogr. 17(6), 891-900.
23. Hölzl, D., Klamert, A., Schmidt, M. (1996):  
Krebs: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse.  
München: Zuckerschwertverlag.
24. Kacel, GM., Liu, P., Debatin, JF., Garzoli, E., Caduff, RF., Krestin, GP. (1998):  
Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast-enhanced MR imaging.  
Eur Radiol. 8(2), 194-200.
25. Kelcz, F., Furman-Haran, E., Grobgeld, D., Degani, H. (2002):  
Clinical testing of high-spatial-resolution parametric contrast-enhanced MR imaging of the breast.  
AJR 179(6), 1585-1492.
26. Kety, SS. (1951):  
The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues.  
Pharmacol Rev. 3(1), 1-41.
27. Kinkel, K., Helbich, TH., Esserman, LJ., Barclay, J., Schwerin, EH., Sickles, EA., Hylton, NM. (2000):  
Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability.  
AJR Am J Roentgenol. 175(1), 35-43.

- 
28. Knopp, MV., Port, RE., Brix, G. (1995):  
Diagnostische Wertigkeit der Quantifizierung der dynamischen Mammographie mit Hilfe pharmakokinetischer Parameter.  
Radiologe 35 (suppl), 84.
29. Krämer, S., Schulz-Wendtland, R., Hagedorn, K., Bautz, W., Lang, N. (1998):  
Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer.  
Anticancer Res. 18(3C), 2159-2161.
30. Kreienberg, R., Kopp, I., Lorenz, W., Budach, W., Dunst, J., Lebeau, A., Lück, H-J., von Minckwitz, G., Possinger, K., Sauerbrei, W., Sauerland, S., Souchon, R., Thomssen, C., Untch, M., Volm, T., Weis, J., Schmitt-ReiBer, B., Koller, M., Heilmann, V. (2004): Qualitätssicherung in der Onkologie.  
Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau.  
München, Wien, New York: W Zuckerschwerdt Verlag.
31. Kreienberg, R., Kopp, L., Lorenz, W., Budach, W., Dunst, J., Lebeau, A., Lück, H-J., v. Minckwitz, G., Possinger, K., Sauerbrei, W., Sauerland, S., Souchon, R., Thomsson, C., Untch, M., Volm, T., Weis, J., Schmitt-ReiBer, B., Koller, M., Heilmann, V. (2004):  
Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau.  
Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften.  
AWMF-Register Nr. 032/045.
32. Kuhl, CK. (2000): MRI of breast tumors.  
Eur Radiol. 10(1), 46-58.

- 
33. Kuhl, CK., Bieling, HB., Lutterbey, G., Sommer, T., Keller, E., Schild, HH. (1996):  
Standardization and acceleration of quantitative analysis of dynamic MR  
mammographies via parametric images and automatized ROI definition.  
Rofo. 164(6), 475-482.
34. Kuhl, CK., Miellcareck, P., Klaschik, S., Leutner, C., Wardelmann, E., Gieseke, J.,  
Schild, HH. (1999): Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course  
data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?  
Radiology. 211(1), 101-110 .
35. Larsson, HB., Stubgaard, M., Frederiksen, JL., Jensen, M., Henriksen, O.,  
Paulson, OB. (1990): Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic  
resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and  
brain tumors.  
Magn Reson Med. 16(1), 117-131.
36. Laubenberger, TH., Laubenberger, J. (1999):  
Technik der medizinischen Radiologie. Diagnostik, Strahlentherapie,  
Strahlenschutz. 7. Auflage.  
Köln: Deutscher Ärzteverlag.
37. Lebeau, A., Högel, B., Nährig, J., Permanetter, W. (2005):  
Pathomorphologie des Mammakarzinoms.  
In: Sauer, H. (Eds.): Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und  
Nachsorge. Mammakarzinome. 10. Auflage; S. 48-72.  
München: Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag
38. Liberman, L., Menell, JH. (2002):  
Breast imaging reporting and data system (BI-RADS).  
Radiol Clin North Am. 40(3), 409-430.

- 
39. Liberman, L., Morris, EA., Benton, CL., Abramson, AF., Dershaw, DD. (2003):  
Probably benign lesions at breast magnetic resonance imaging: preliminary  
experience in high-risk women.  
Cancer. 98(2), 377-388 .
40. Liberman, L., Mason, G., Morris, EA., Dershaw, DD. (2006):  
Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a  
function of lesion size.  
AJR Am J Roentgenol. 186(2), 426-430.
41. Liberman, L., Morris, EA., Lee, MJ., Kaplan, JB., LaTrenta, LR., Menell, JH.,  
Abramson, AF., Dashnaw, SM., Ballon, DJ., Dershaw, DD. (2002):  
Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value.  
AJR Am J Roentgenol. 179(1), 171-178.
42. Morris, EA. (2002): Breast cancer imaging with MRI.  
Radiol Clin North Am. 40(3), 443-466.
43. Morris, EA., Schwartz, LH., Dershaw, DD., van Zee, KJ., Abramson, AF.,  
Liberman, L. (1997):  
MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma.  
Radiology. 205(2), 437-440.
44. Nunes, LW., Schnall, MD., Orel, SG. (2001):  
Update of breast MR imaging architectural interpretation model.  
Radiology. 219(2), 484-494.

- 
45. Nunes, LW., Schnall, MD., Siegelman, ES., Langlotz, CP., Orel, SG., Sullivan, D., Muenz, LA., Reynolds, CA., Torosian, MH. (1997):  
Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast.  
AJR Am J Roentgenol. 169(2), 409-415.
46. Patlak, CS., Blasberg, RG., Fenstermacher, JD. (1983): Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data.  
J Cereb Blood Flow Metab. 3(1), 1-7.
47. Rieber, A., Merkle, E., Zeitler, H., Gorich, J., Kreienberg, R., Brambs, HJ., Tomczak, R. (1997): Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma.  
J Comput Assist Tomogr. 21(5), 780-784.
48. Rummeny, EJ., Reimer, P., Heindel, W. (2002):  
Ganzkörper-MR-Tomographie. 1. Auflage.  
Stuttgart: Thieme.
49. Sauer, H. (2005): Manual. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Mammakarzinome. 10. Auflage.  
Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt: Verlag München.
50. Sickles, EA. (1991):  
Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases.  
Radiology. 179(2), 463-468.
51. Sickles, EA. (2004):  
Management of probably benign lesions of the breast.  
Radiology. 193, 582-583.

- 
52. Siegmann, KC., Müller-Schimpfle, M., Schick, F., Remy, CT., Fersis, N., Ruck, P., Gorriz, C., Claussen, CD. (2002): MR imaging-detected breast lesions: histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data. *AJR Am J Roentgenol.* 178(6), 1403-1409.
53. Siewert, C., Oellinger, H., Sherif, HK., Blohmer, JU., Hadijuana, J., Felix, R. (1997): Is there a correlation in breast carcinomas between tumor size and number of tumor vessels detected by gadolinium-enhanced magnetic resonance mammography? *MAGMA.* 5(1), 29-31.
54. Spelsberg, A. (2001): Kommentar zum Essener Brustkrebskandal aus epidemiologischer Sicht. Euroregionales Zentrum für Qualitätssicherung, Tumorzentrum Aachen e.V. Aachen, 1-17.
55. Tofts, PS., Kermode, AG. (1991): Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med.* 17(2), 357-367.
56. Weishaupt, D., Köchli, VD., Marincek, B. (2001): Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
57. Wersebe, A., Xydeas, T., Clauß, T., Dietz, K., Belka, C., Fersis, N., Claussen, CD., Müller-Schimpfle, M. (2001): Quantitative Erfassung von Gewebsveränderungen der Mamma nach brusterhaltender Therapie mit der dynamischen MR-Mammographie. *Fortschr Röntgenstr.* 173, 1109-1117.

---

## 8 Anhang

### TABELLENVERZEICHNIS

<b>TAB. 1:</b> UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL .....	17
<b>TAB. 2:</b> ANZAHL DER OPERATIONEN DER BETROFFENEN UND GEGENSEITIGEN BRUST, 1993-1996.....	32
<b>TAB. 3:</b> ÜBERSICHT ÜBER DIE DURCHGEFÜHRTE PRIMÄREINGRIFFE.....	33
<b>TAB. 4:</b> DIAGNOSTIZIERTE TUMORSTADIEN .....	34
<b>TAB. 5:</b> SUBTYPEN UND DIFFERENZIERUNGSGRAD DER DIAGNOSTIZIERTEN MAMMAKARZINOME .....	36
<b>TAB. 6:</b> REHABILITATIONEN, BERUFLICHE UND PRIVATE VERÄNDERUNGEN .....	37
<b>TAB. 7:</b> AKTUELLE BESCHWERDEN .....	38
<b>TAB. 8:</b> MERKMALE DER PATIENTINNEN MIT TUMORREZIDIV UND/ODER METASTASEN.....	40
<b>TAB. 9:</b> ERWARTETE UND BEOBACHTETE PROGRESSIONEN BEI 222 FRAUEN NACH 10 JAHREN. ERWARTETE PROGRESSIONEN NACH DATEN DES TUMORREGISTERS MÜNCHEN [HÖLZL, D. ET AL., 1996]. .....	44
<b>TAB. 10:</b> MRT-ANALOGE BI-RADS-KATEGORIEN.....	46
<b>TABELLE 11:</b> DURCHMESSER (D) UND KORRESPONDIERENDE KATEGORIEN DER BI-RADS MR 3-LÄSIONEN IN DER BASIS-MRT SOWIE IN DER MRT-VERLAUFSKONTROLLE .....	50
<b>TAB. 12:</b> MORPHOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA UND KONTRASTKINETISCHE PARAMETER DER LÄSIONEN MIT BI-RADS MR 3-KATEGORIE IN DER BASIS-MRT UND IN DER MRT-VERLAUFSKONTROLLE. IN DER VERLAUFSKONTROLLE WAREN 9 LÄSIONEN NICHT MEHR ABGRENZBAR.....	51

---

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

<b>ABB. 1:</b> 1.5T MAGNETRESONANZTOMOGRAPH (MAGNETOM SONATA ®; SIEMENS, ERLANGEN) DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS ESSEN .....	10
<b>ABB. 2:</b> LAGERUNG DER PATIENTIN AUF DER OBERFLÄCHENSPULE.....	14
<b>ABB. 3:</b> PROTOKOLL ZUR DURCHFÜHRUNG DER DYNAMISCHEN MR-MAMMOGRAPHIE NACH DER 3TP-METHODE.....	23
<b>ABB. 4:</b> FARBCODIERUNGSSHEMA NACH DER 3TP-METHODE .....	24
<b>ABB. 5:</b> MR-MAMMOGRAPHIE UND REPORTKARTE EINES FIBROADENOMS (AUS EINER ANDEREN STUDIENPOPULATION) .....	27
<b>ABB. 6:</b> MR-MAMMOGRAPHIE UND REPORTKARTE EINES INVASIV-DUCTALEN KARZINOMS (AUS EINER ANDEREN STUDIENPOPULATION).....	28
<b>ABB. 7:</b> ERWARTETES UND BEOBACHTETES GESAMTÜBERLEBEN IM JAHR 2005 FÜR 222 FRAUEN, BEI DENEN EINE NORMALE STADIENVERTEILUNG ZUM DIAGNOSEZEITPUNKT (1993-1996) ANGENOMMEN WURDE. ....	42
<b>ABB. 8:</b> ERWARTETES UND BEOBACHTETES GESAMTÜBERLEBEN NACH 10 JAHREN FÜR 222 FRAUEN, BEI DENEN EIN NORMALER ANTEIL VON T1-STADIEN (50%) UND ZWEI SZENARIEN FÜR ERHÖHTE ANTEILE VON T1-STADIEN (55% UND 66%) SIMULIERT WURDEN. ....	43
<b>ABB. 9:</b> PATIENTIN MIT KONTRALATERALEM TUMORREZIDIV.....	47
<b>A</b> KONVENTIONELLE MAMMOGRAPHIEAUFNAHMEN, EINSTUFUNG ALS BIRADS 1 .....	47
<b>ABB. 9:</b> .....	48
<b>B</b> MR-MAMMOGRAPHIE: SUBTRAKTIONSAUFNAHME (OBEN) UND PARAMETRISCHE, PIXELBASIERTE ANALYSE (UNTEN): ES ZEIGTE SICH EINE IRREGULÄR BEGRENZTE LÄSION MIT VERSTÄRKTER KONTRASTIERUNG, SUSPEKT FÜR EIN MAMMAKARZINOM, EINSTUFUNG ALS BI-RADS MR 5. DER HISTOPATHOLOGISCHE BEFUND BESTÄTIGTE DAS MAMMAKARZINOM. ....	48
<b>ABB. 9</b> .....	49
<b>C:</b> REPORT-KARTE: NACH QUANTITATIVER ANALYSE DER LÄSION IN <b>B</b> ZEIGT DIE REPORTKARTE ANZAHL UND PROZENTE DER 9 FARBKATEGORIEN. ....	49



---

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Michael Forsting, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie für die Überlassung des Themas zu dieser Dissertation.

Frau PD Dr. med. Elke Hauth danke ich für die kompetente Betreuung meiner Arbeit und dafür, dass sie auch nach einigen Monaten Pause den roten Faden wieder gefunden hat. Ausdrücklicher Dank gilt ihr auch dafür, dass ich mit meinen Fragen nie alleine gelassen worden bin.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. Barbara Hoffmann aus dem Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel), für die Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung zu dieser Arbeit.

Besondere Unterstützung habe ich von meiner Familie bekommen. So danke ich besonders meinem Mann Dirk Rotermund und meiner Schwester Kristina Langerbein für die vielen Tipps und Tricks im Umgang mit Word, Excel, Tabellenverzeichnissen usw.

Meinen Eltern und Schwiegereltern möchte ich ganz herzlich für die vielen, teils kurzfristig übernommenen Babysitterdienste danken, die es mir ermöglichten, Termine auch zu Baby-unfreundlichen Zeiten wahr zu nehmen.

## 10 Lebenslauf

<b>Name</b>	Langerbein, Katja Marion
<b>Wohnort</b>	Essen
<b>Geburtsdatum</b>	22. Oktober 1977
<b>Geburtsort</b>	Essen
<b>Eltern</b>	Langerbein, Gregor Langerbein, Petra, geb. Skibba
<b>Geschwister</b>	Langerbein, Carsten Langerbein, Kristina
<b>Familienstand</b>	verheiratet, 1 Tochter
<b>Staatsangehörigkeit</b>	deutsch
<b>Religion</b>	römisch- katholisch

### Schulbildung

1984-1988	Grundschule an der Margarethenhöhe
1988-1997	BMV-Gymnasium Essen
1997-2000	Ausbildung zur MTA für Radiologie, Uniklinikum Essen

### Hochschulbildung

2000-2007	Studium der Humanmedizin an der Universität Duisburg-Essen
2003	Physikum nach alter AO
2007	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung