

Zentrum für Bildgebende Diagnostik
und Interventionen
Klinik und Poliklinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

**Zweitbefundung in der
diagnostischen Mammographie anhand
des BI-RADS Systems**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Anna Katharina Wedel
aus Darmstadt
Hamburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Das Mammakarzinom – Überblick.....	5
1.1.1.	Risikofaktoren.....	5
1.1.2.	Histologie und Prognose	6
1.2.	Mammadiagnostik - Untersuchungsmethoden und ihr Stellenwert	7
1.2.1.	Inspektion und Palpation	7
1.2.2.	Stellenwert der Palpation.....	7
1.2.3.	Mammographie	8
1.2.4.	Stellenwert der Mammographie	9
1.2.5.	Sonographie	10
1.2.6.	Stellenwert der Sonographie	11
1.3.	Befundbewertung	12
1.4.	Doppel- bzw. Zweitbefundung	15
1.5.	Fragestellung	16
2.	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1.	Patientengut	17
2.1.1.	Patientendaten.....	17
2.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.2.	Material.....	21
2.2.1.	Auswertung des Datenmaterials	21
2.2.2.	Statistische Analyse.....	22
3.	ERGEBNISSE	23
3.1.	Kollektiv I von 632 Patientinnen.....	23
3.1.1.	Histologie	23
3.1.2.	BI-RADS Einstufung.....	24
3.1.3.	Trefferquote BI-RADS Einstufung.....	26
3.1.4.	Diagnostikmethoden	29
3.2.	Kollektiv II von 374 Patientinnen	32
3.2.1.	Histologie	33
3.2.2.	BI-RADS Einstufung.....	34
3.2.3.	Diagnostikmethoden	38
3.2.4.	Altersabhängigkeit.....	40

4.	DISKUSSION	43
5.	ZUSAMMENFASSUNG	52
6.	LITERATURVERZEICHNIS	54
7.	DANKSAGUNG	60
8.	LEBENS LAUF	61
9.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	63

1. EINLEITUNG

1.1. Das Mammakarzinom – Überblick

Das Mammakarzinom mit seinen verschiedenen Formen stellt in Deutschland und weltweit die häufigste Tumorerkrankung der Frau dar. In Deutschland schätzt man die Zahl der Neuerkrankungen auf jährlich ca. 45.000. Das Mammakarzinom stellt nicht nur die häufigste maligne Neubildung der Frau dar, sondern auch die häufigste Krebstodesursache: Etwa jede 9. Frau in Deutschland wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, fast jede 2. hiervon wird daran sterben [1].

Nach Schätzungen der IARC (International Agency for Research on Cancer) ist das Mammakarzinom für ca. 22% der Sterbefälle an bösartigen Neubildungen von Frauen in der Altersgruppe zwischen 35 und 69 Jahren verantwortlich [2]. Hinsichtlich der Inzidenz des Mammakarzinoms wurden geographisch erhebliche Unterschiede festgestellt. Deutschland gehört im internationalen Vergleich zusammen mit anderen westlichen Industrienationen zu den Ländern mit hoher Brustkrebssterblichkeit. Die stetige Zunahme der Inzidenz ist nach Meinung von Experten auf externe Faktoren wie Einflüsse des Lebensstils und der Umwelt zurückzuführen [3].

Diese Inzidenzerhöhung beruht jedoch teilweise auch auf einer vermehrten Anzahl von Mammakarzinomen, die durch das zunehmend an Verbreitung gewinnende Mammographie-Screening entdeckt werden. Dadurch werden zum Teil Karzinome und deren frühe Vorstufen diagnostiziert, die klinisch vielleicht nie in Erscheinung getreten wären, wie beispielsweise beim gut differenzierten duktalem Carcinoma in situ (DCIS) oder dem tubulären Mammakarzinom.

1.1.1. Risikofaktoren

Für das Erkranken an Brustkrebs sind eine Reihe von Risikofaktoren bekannt. Neben den genetischen Ursachen bilden nichtgenetische externe Faktoren, wie Lebensstil, reproduktives Verhalten und Umwelt aber auch sozioökonomische Einflüsse den hauptsächlichen Anteil. Dabei wird das Alter als bedeutendster Risikofaktor diskutiert. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 63 Jahren. Populationsbezogene Feldstudien konnten diesbezüglich zeigen, dass 79% der Erkrankten durchschnittlich älter als 50 Jahre sind [4]. Auch spielt

Östrogen eine Rolle als Risikofaktor. So nimmt das Risiko zu, wenn eine Patientin länger einer höheren Konzentration an Östrogenen ausgesetzt ist: Nulliparität, zunehmendes Alter der Mutter bei der Geburt des ersten Kindes, Vorverlagerung der Menarche und Verspätung der Menopause werden als brustkrebsfördernd beschrieben. Als unsichere Risikofaktoren werden ein überdurchschnittlicher Verzehr von Fett und anderen Nahrungsbestandteilen und die Exposition ionisierender Strahlung genannt, die mit der Mammakarzinomhäufigkeit korrelieren. Genetische bzw. familiäre Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle. Diese sind relevant, wenn eine Familienangehörige 1.Grades an einem prämenopausalen Mammakarzinom leidet. Von den jährlichen Neuerkrankungen lassen sich mindestens 8-10% auf eine vererbte Mutation zurückführen [5]. Als Gene, die mit der Entstehung von Brustkrebs in Verbindung gebracht werden können, sind BRCA1 und BRCA2 bekannt. Diese begünstigen zum einen das häufigere Auftreten von Brustkrebs, zum anderen auch ein multizentrisches und früheres Auftreten. Das Lebenszeitrisiko für BRCA 1- und 2- assoziierte Mammakarzinome wird auf über 50% geschätzt [3]. Eine Frühdiagnostik im Rahmen des Mammographie-Screenings dieser Patientinnen ist somit besonders indiziert.

1.1.2. Histologie und Prognose

In der WHO-Klassifikation wird das Mammakarzinom in verschiedene Subtypen untergliedert, die sich histologisch differenzieren lassen und sich hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Diese werden unterteilt in nicht-invasive Karzinome, invasive Karzinome und Morbus Paget der Mamille [6]. Zu den nicht-invasiven Formen des Mammakarzinoms zählen das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (CLIS). Die invasiven Karzinome werden untergliedert in duktales, lobuläres, muzinöses, medulläres, tubuläres und papilläres Formen. Dabei bildet das invasive duktales Karzinom mit ca. 80% den größten Anteil der invasiven Karzinome, gefolgt von dem lobulären mit 10%, dem medullären, dem tubulären und dem papillären Karzinom mit jeweils 2% [7]. Den unterschiedlichen histologischen Typen werden unterschiedliche Prognosen zugeschrieben [8]: Eine günstige Prognose haben das muzinöse, das papilläre und das tubuläre Karzinom, eine ungünstige dagegen das duktales und das atypische medulläre Karzinom. Das lobuläre Karzinom nimmt zusammen mit dem

medullären Mammakarzinom und anderen Kombinations- und Sonderformen eine Intermediärstellung ein.

1.2. Mammadiagnostik - Untersuchungsmethoden und ihr Stellenwert

1.2.1. Inspektion und Palpation

Die klinische Untersuchung der Mamma und ihrer Lymphabflussgebiete sollte unverzichtbarer, integraler Bestandteil jedes Screeningverfahrens und jeder diagnostischen Mammographie sein [9]. Sie sollte die Inspektion und Palpation der gesamten Brustdrüse einschließen. Aber auch die Lymphabflussgebiete der Axilla, der Infra- und Supraklavikularlinie sollten nicht ausgespart werden. Lässt sich ein Knoten palpieren, so muss seine Größe, seine Konsistenz, seine Kontur, umgebendes Gewebe, Tiefenausdehnung, Zeichen von Schwellungen oder Rötungen, Fixierung zur Haut und Unterlage sowie Retraktionen der Mamille dokumentiert werden.

1.2.2. Stellenwert der Palpation

Die inspektorische und palpatorische Untersuchung der Mamma stellt einen wichtigen additiven Untersuchungsparameter in der Mammadiagnostik dar. Unterschiedliche Studien, die die Auswirkungen der Selbstuntersuchung verschiedener Frauengruppen beobachten, kamen in der Literatur jedoch zu widerstreitenden Ergebnissen bezüglich des Nutzens der Palpation. In einer Metaanalyse verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass die Selbstuntersuchung der Brust zu einer Verringerung der Zahl der Mammakarzinome > 2 cm und Lymphknoten-positiven Befunden führt [10]. Im Gegensatz dazu konnte in zwei randomisierten klinischen Studien aus St. Petersburg und Shanghai kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalitätsrate des Mammakarzinoms in einer Selbstuntersuchungsgruppe, verglichen mit einer Kontrollgruppe, festgestellt werden [11,12]. Auch in einer weiteren Metaanalyse von Hackshaw und Paul konnte keine Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden [13]. Diese Studien konnten weiterhin zeigen, dass das Durchführen der Palpation zu einem Anstieg der entdeckten gutartigen Tumore und damit auch zu einem Anstieg der falsch-positiven Befunde kommt. Obwohl

die Effektivität der Früherkennung mittels Palpation nicht belegt werden konnte, sieht die S-3-Leitlinie vor, dass die Palpation im Früherkennungsprogramm der Brust integriert sein muss. Die Selbstuntersuchung findet dabei größtenteils palpable Karzinome heraus, vermindert die falsch negativen Befunde der Mammographie und erfasst Hautveränderungen, die dem Nachweis durch die Mammographie entgehen [14].

1.2.3. Mammographie

Die Mammographie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode [9]. Für keine andere Tumorart sind Wirkung und Effektivität einer Früherkennungsmethode so gut evaluiert und dokumentiert wie für das Mammakarzinom und seine Detektion durch die Mammographie [9]. Die Durchführung einer Mammographie muss den Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung entsprechen [15]. Nach Sicherstellen der untersuchungstechnischen Voraussetzungen sollte eine systematisierte und reproduzierbare Analyse der Bilder auf Auffälligkeiten hin folgen. Um den Anforderungen der Qualitätssicherung gerecht zu werden, muss zum einen eine standardisierte Mammographiebefundung und zum anderen eine standardisierte Befundbewertung entsprechend der BI-RADS Klassifikation des American College of Radiology erfolgen (s.1.3).

Die Mammographie stellt in der Mammadiagnostik nach wie vor die wichtigste und nicht selten die einzige Möglichkeit der Diagnosefindung dar. Um Informationen über die Zusammensetzung, die Struktur und den Typus des Drüsengewebes einer Mamma zu erhalten, wird eine röntgenologische Aufnahme der Mamma angefertigt. Klagt eine Patientin über Beschwerden in der Mamma oder weist sie einen auffälligen Befund auf (z.B. Palpationsbefund), so ist die Mammographie die Methode der Wahl als bildgebendes Verfahren zur Abklärung. Sie wird in diesem Fall als diagnostische oder auch indikative Mammographie bezeichnet. Folglich ist sie indiziert bei Knoten, Verhärtungen, resistenten Schmerzzuständen oder Hautverdickungen und muss stets in Standardprojektionen, craniocaudal und mediooblique, durchgeführt werden. Eine Ausnahme, bei der die Mammographie in ihrer Bedeutung in den Hintergrund tritt, bildet die sonographisch optimal zu diagnostizierende Zyste der jungen Frau (<40 Jahre). Als weitere Indikationen, bei denen die Mammographie

die wichtigste Diagnostikmöglichkeit darstellt, sind die nonpuerperale Mastitis zur Differentialdiagnose des inflammatorischen Mammakarzinoms, die pathologische Sekretion zur Durchführung einer Milchgangssondierung sowie die Abklärung von auffälligen Lymphknoten zu nennen [16].

Von den diagnostischen Mammographien unterscheidet man die Früherkennungsmammographien bzw. die Screening-Mammographien, die als Vorsorgeuntersuchung bei asymptomatischen Frauen zur Anwendung kommen. Auch in diesem Fall ist die Mammographie das bislang einzige bildgebende Verfahren, das die Prognose des Brustkrebses nachweislich verbessern kann, da die möglichst frühe Erkennung und die damit geringere Tumorgröße einen wichtigen Prognosefaktor darstellt [16]. Nachdem nach wie vor keine präventiven Maßnahmen bekannt sind, ist die Früherkennung die einzige Möglichkeit, die Mortalität zu senken [17]. Dadurch soll erreicht werden, dass Mammakarzinome frühestmöglich diagnostiziert werden, manifeste Tumorstadien weitestgehend verhindert werden, Heilungschancen erhöht und die Brustkrebssterblichkeit gesenkt werden. In diesem Zusammenhang wird die Einführung eines bundesweiten Screeningverfahrens diskutiert. Da das Mammakarzinom eine Erkrankung ist, die einerseits ein mit hoher Prävalenz auftretendes, umfassendes gesundheitliches Problem darstellt und bei der andererseits durch eine frühere Diagnose eine effizientere Therapie mit Verbesserung der Prognose erreicht werden kann, wäre ein Screeningverfahren durchaus gerechtfertigt

1.2.4. Stellenwert der Mammographie

Bei den diagnostischen Mammographien beträgt die Sensitivität für den Nachweis eines Mammakarzinoms bei kompletter Fettgewebsinvolution annähernd 100%. Bei zunehmender Dichte des Drüsenparenchyms sinkt auch die Sensitivität für den Malignomnachweis. Insgesamt aber beträgt die Rate der Karzinome, die mammographisch nicht erkannt werden, 5-15% [18]. Neben der Dichte des Drüsenparenchyms, kann das aber auch durch ungenügende Erfahrung des Begutachters oder durch ungenügende Röntgentechnik oder fehlerhafte Abbildungen begründet werden. Ursächlich dafür können aber auch die Beschaffenheit der Mamma (z.B. dichter Drüsenkörper, grobfleckige Mastopathie) oder die Eigenschaften des Tumors an sich (z.B. Größe und Ausbreitungsmuster) sein [1].

Hinsichtlich des Mammographie-Screenings konnten verschiedene Studien belegen, dass durch ein qualitätsgesichertes Screening-Verfahren eine statistisch nachweisbare Reduktion der Mortalität erreicht werden konnte [19, 20,21]. Die HIP-Studie z.B. belegte eine Reduktion der Mortalität um 40% für Frauen älter 50 Jahre und die Östergötlandstudie eine Reduktion um 31% für Frauen zwischen 40 und 74 Jahren [22,23]. Ein weiterer Vorteil, der durch die Screening-Mammographien erzielt werden konnte, liegt in einem Anstieg der brusterhaltenden Therapien verbunden mit einem Rückgang der Ablatio, da die Karzinome durchschnittlich weniger als den halben Durchmesser haben als die Karzinome der Patientinnen ohne Screening, wie die Stockholm-Studie belegen konnte [24].

Hinzu kommt der Anstieg der entdeckten duktaalen Carcinoma in situ, der zwischen 13% (England) und 25% (Schweden) variiert. Nur 60% der DCIS entwickeln sich zu einem invasiven Karzinom. Dennoch führt die Diagnose zu einer psychischen Belastung der Patientinnen und einer Operation. Aufgrund der hervorragenden Prognose des DCIS ist die entstehende Belastung für die Patientin durchaus vertretbar [25,24].

Die Risiken der Mammographie, die sich aus der Strahlenexposition der Patientinnen während der Untersuchung ergeben, darf man nicht gänzlich außer Acht lassen. Aufgrund der low-dose Mammographien ist das Risiko eines strahleninduzierten Mammakarzinoms verschwindend gering und kann nur theoretisch berechnet werden. Das Risiko beträgt etwa 0,01% im Vergleich zu der etwa zehnpromtigen Wahrscheinlichkeit für Frauen, an Brustkrebs zu erkranken [26]. Ab dem 40. Lebensjahr beginnt der individuelle Nutzen der Mammographie das Strahlenrisiko zu überwiegen. Ein Optimum des Verhältnisses Nutzen vs. Risiko ist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr erreicht [9].

1.2.5. Sonographie

Der Ultraschall hat sich in den letzten Jahren als eine der wichtigsten additiven bildgebenden Methode in der Mammadiagnostik zur Abklärung von Tastbefunden, unklaren mammographischen Verdichtungen und zur sicheren Diagnostik von Zysten etabliert [9].

Bei der Durchführung einer Ultraschalluntersuchung muss darauf geachtet werden, bestimmte Standards einzuhalten. Diese Standards der Untersuchungstechnik umfassen die Positionierung, Schallkopfhaltung, Ankoppelung,

Fokussierung sowie standardisierte Untersuchungsvorgehensweise. Ziel ist die lückenlose Untersuchung der gesamten Brust und eine abschließende Befunddokumentation, aus der sich reproduzierbar ablesen lässt, ob ein auffälliger oder unauffälliger Befund vorlag. Der Befund sollte nach einer 5er-Klassifikation in Anlehnung an die BI-RADS Klassifikation mit einer Empfehlung zum weiteren Procedere bewertet werden [27].

1.2.6. Stellenwert der Sonographie

Die Sonographie ist zu einem unverzichtbaren additiven Bestandteil der Mammadiagnostik geworden. Zwar kann sie die Mammographie als wichtigste Diagnostikmethode keinesfalls ersetzen. Doch kann sie diese gut ergänzen, vor allem dann, wenn der mammographische Befund nicht eindeutig ist. Somit dient sie zur weiteren Abklärung klinisch okkulten mammographischer Läsionen und kann so bei der Differenzierung zwischen Zysten und soliden Herdbefunden hilfreich sein. Ergänzend kann der Ultraschall auch dann zum Einsatz kommen, wenn mammographische Herdbefunde durch dichte Parenchymstrukturen überlagert werden. Eine Schlüsselrolle spielt der Ultraschall bei Palpationsbefunden, z.B. wenn diese im Mammogramm nicht oder nur unzureichend sichtbar gemacht werden können oder die Lokalisation nicht eindeutig bestimmt werden kann. Verfahren der ersten Wahl sollte der Ultraschall bei jüngeren Patientinnen sein, bei denen das Auftreten eines Malignoms sehr unwahrscheinlich ist, bei Schwangeren und bei Frauen in der Laktationsperiode. So sollte er bei diesen Patientinnen das erste bildgebende Verfahren zur Abklärung unklarer Tastbefunde darstellen.

Defizitär zeigt sich die Sonographie in der Abklärung herdförmiger Mikrokalzifikationen, da diese trotz Einsatz hochauflösender Ultraschallscanner gänzlich dem sonographischen Nachweis entgehen können [28]. Hilfreich kann die Mammasonographie jedoch bei der Analyse der den Mikrokalk umgebenden Parenchymstrukturen sein. Durch den Nachweis weiterer, suspekter Herde kann sie zusätzliche Hinweise auf die Ausdehnung des Prozesses oder ein multizentrisches Vorgehen liefern [28]. Optimal geeignet ist die Mammasonographie hingegen zur Unterstützung interventioneller Techniken, die einer sonographischen Steuerung bedürfen, wie minimal- invasive Diagnostik (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) oder präoperative Lokalisationen und Feinnadelpunktionen.

1.3. Befundbewertung

Um die Mammographiebefundung zu standardisieren und eine Vereinheitlichung der mammographischen Befunde zu erleichtern, wurde vom American College of Radiology das Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) entwickelt. Mit Hilfe dieses BI-RADS Systems werden mammographische und neuerdings auch sonographische Befunde anhand einer 6er-Klassifikation eingestuft. Zweck dieser Einstufung ist, mammographische Befunde standardisieren zu können, um Ungenauigkeiten bei der Interpretation von Mammographiebildern zu reduzieren und um Erfolgskontrollen zu erleichtern [29]. Die Vereinheitlichung mammographischer Befunde anhand dieser BI-RADS Klassifikation erleichtert die Zuordnung von Befunden in benigne oder maligne und gibt klare Richtlinien für das weitere Procedere vor, ob z.B. eine Verlaufskontrolle ausreichend ist oder eine bioptische Klärung erfolgen sollte [30].

Beurteilungskategorien

Anhand der Definitionen des American College of Radiology ergeben sich folgende Kategorien:

0. unvollständige Diagnostik
1. unauffällig
2. gutartig
3. wahrscheinlich gutartig
4. verdächtig
5. hoch malignitätsverdächtig
6. Malignität gesichert

BI-RADS Kategorie 0: weitere Bildgebung erforderlich

Beurteilung ist unvollständig, weitere bildgebende Untersuchung erforderlich (in Form von Sonographie, Tubuskompressionsaufnahmen, Vergrößerungsaufnahmen usw.).

BI-RADS Kategorie 1: negatives Mammogramm

Es liegt kein beschreibenswerter Befund im Mammogramm vor, die Mammae sind symmetrisch. Es finden sich keine Herdbefunde, architektonischen Störungen oder suspekta Verkalkungen.

BI-RADS Kategorie 2: gutartiger Befund

Die Mammographie ist ebenfalls unauffällig, allerdings liegt ein beschreibenswerter Befund vor. Verkalkte Fibroadenome, multiple sekretorische Verkalkungen oder lipomatöse Läsionen (Ölzysten, Lipome, Galaktozelen, Hamartome) weisen ein charakteristisches Bild auf, so dass sie eindeutig als benigne eingestuft werden können.

BI-RADS Kategorie 3: wahrscheinlich gutartig- kurzfristige Verlaufskontrolle

Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen gutartigen Befund handelt. Veränderungen während der Verlaufskontrollen sind nicht zu erwarten, die Stabilität des Befundes ist dennoch zu überprüfen. Die Verlaufskontrollen sollten in einem Intervall von 6 Monaten erfolgen.

BI-RADS Kategorie 4: suspekter Befund, wahrscheinlich maligne

Diese Befunde sind suspekt, weisen jedoch nicht die typischen Charakteristika eines Malignoms auf. Eine definitive Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund besteht aber. Daher sollte eine Biopsie in Erwägung gezogen werden.

BI-RADS Kategorie 5: hochgradiger Verdacht auf Malignität

Bei diesen Befunden handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit (>95%) um ein Mammakarzinom. Eine histologische Sicherung und angemessene Behandlungsmaßnahmen sollten eingeleitet werden.

BI-RADS Kategorie 6: Malignität gesichert

Bei diesen Befunden wurde die Malignität bereits bioptisch gesichert, angemessene Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Beschreibung signifikanter Befunde

Bei der Beschreibung signifikanter Befunde werden Herdbefunde, Verkalkungen, Architekturstörungen und Spezialfälle einbezogen. Dabei sollte jeweils auf Größe, Form, Begrenzung, Dichte, assoziierte Verkalkungen, Zusatzbefunde, Lage und Beschreibung von Befundänderungen im Verlauf eingegangen werden.

1.4. Doppel- bzw. Zweitbefundung

Ein Problem in der Mammadiagnostik stellt die Rate der von den Untersuchern übersehenen Mammakarzinome dar. Aus mehreren Studien geht hervor, dass bis zu 30% der Malignome radiologisch nicht erkannt werden, was durch eine retrospektive Nachbefundung verifiziert werden konnte [18,31,32].

Als hilfreich stellt sich dabei eine unabhängige Doppelbefundung heraus. Dies bedeutet, dass die Mammographieaufnahmen von zwei unabhängigen qualifizierten Radiologen befundet werden- ohne Kenntnis der Einschätzung des ersten Befunders. Die Doppelbefundung steigert die Sensitivität um bis zu 15% [33,34].

Laut den Europäischen Leitlinien wird eine solche unabhängige Doppelbefundung generell empfohlen [15]. Sie hat durch einen zertifizierten Experten zu erfolgen und sollte mindestens bei den Befunden BI-RADS 3, 4 und 5 durchgeführt werden. Wünschenswert wäre eine unabhängige Doppelbefundung jedoch bei allen Befundklassen (BI-RADS 1-5). Dies ist jedoch sehr zeit- und kostenaufwändig und erfordert zusätzliche personelle Kapazitäten, die sich im Gesundheitswesen nur schwer realisieren lassen.

Eine Alternative zu der unabhängigen Doppelbefundung ist die simultane Zweitbefundung, die sich als weniger zeitaufwändig erwiesen hat. Dabei hat der Zweitbefunder Kenntnis über den Befund des Erstbefunders und ist somit nicht unabhängig. Es hat sich dabei bewährt, dass der erste Befunder die suspekten Läsionen markiert. Der zweite Befunder widmet sich anschließend dem restlichen Mammagewebe, ohne sich auf die bereits markierten Bereiche zu konzentrieren. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit, weitere suspekte Areale zu übersehen, reduziert werden. [33]

Eine weitere Möglichkeit der Zweitbefundung ist die Anwendung von CAD-Systemen (Computerassistierte Diagnose), die Computer-gestützt Mikroverkalkungen und Herdbefunde unabhängig voneinander markieren. Dazu wurden verschiedene Studien publiziert, die mit Hilfe des CAD-Systems eine Steigerung der Sensitivität um bis zu 19% beschreiben [35,36].

1.5. Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit der Zweitbefundung anhand des BI-RADS Systems zu überprüfen. Im Rahmen der gynäkologischen Mammadiagnostik und Krebsvorsorgeuntersuchungen überweisen niedergelassene Gynäkologen bzw. Radiologen Patientinnen in das Universitätsklinikum, um dort ihre Diagnosestellung durch eine Zweitbefundung abzusichern. Vor allem bei unklaren Befunden soll die Zweitmeinung zur Unterstützung hinzugezogen werden. Sowohl die Befunde der auswärtigen Zuweiser als auch die der Ärzte des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) wurden anhand des BI-RADS Systems klassifiziert. Diese Einteilungen wurden verglichen und die Ergebnisse anhand der Histologien überprüft.

Durch diesen Vergleich sollte mittels einer retrospektiven Auswertung herausgefunden werden, ob die Zweitbefundung zu einer messbaren Strategieänderung in der diagnostischen Bewertung führt. Dazu wurden die Daten von Patientinnen mit diagnostischen Mammographien anhand zweier Patientenkollektive retrospektiv verglichen.

Folgende Fragestellungen werden dabei erörtert:

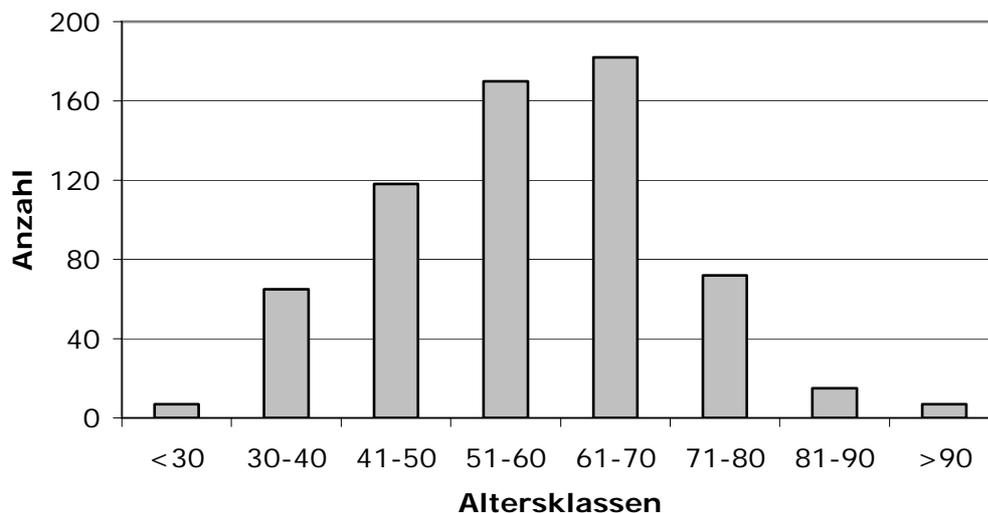
1. Führt die Zweitbefundung von auswärts zugewiesenen Patientinnen in der Mammadiagnostik mit Hilfe des BI-RADS Systems zu einer signifikanten Änderung der diagnostischen Bewertung?
2. Wie hoch ist die Trefferquote der BI-RADS Klassifikation?
3. Welche Bedeutung haben Mammographie und Sonographie am diagnostischen Entscheidungsprozess?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patientengut

In diese retrospektive Studie wurden 632 Patientinnen eingeschlossen, die zwischen Januar 2001 und August 2003 im Brustzentrum des Universitätsklinikums Eppendorf untersucht wurden. Die Durchführung dieser Studie wurde im Vorwege von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Das Durchschnittsalter dieses Kollektivs lag bei 58 Jahren (23-100 Jahre). 470 Frauen gehörten dabei der Hauptaltersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren an (Abb.1).

Abb. 1: Altersverteilung Kollektiv 1: 632 Pat.



2.1.1. Patientendaten

Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Frauen erfolgte im Vorfeld eine Primärbefundung durch einen auswärtigen, niedergelassenen Radiologen bzw. Gynäkologen. Alle berücksichtigten Frauen wurden somit zur Zweitbefundung bzw. zur weiteren Abklärung in das Universitätsklinikum überwiesen. Es handelte sich dabei ausschließlich um diagnostische Mammographien, d.h. die Vorstellung in der Ambulanz der Mammadiagnostik erfolgte zum einen bei auffälligen mammographischen und/oder sonographischen Befunden mit Indikationsüberprüfung einer eventuellen bioptischen Intervention oder bei Indikation zur

engmaschigen diagnostischen Verlaufskontrolle. Bei insgesamt 555 Patientinnen war ein mammographischer, bei 483 Frauen ein sonographischer Befund vorbeschrieben. Zum anderen handelte es sich um Frauen mit einem auffälligen klinischen Befund (Tastbefund, Mastodynie, Mastitis, Galaktorrhoe) bei unauffälliger auswärtiger mammographischer und sonographischer Diagnostik. 337 der insgesamt 632 Patientinnen (53%) wiesen in der klinischen Untersuchung einen neu aufgetretenen Palpationsbefund auf.

Früherkennungs- Mammographien wurden in die Studie nicht mit eingeschlossen.

Nach Vorstellung dieser 632 Patientinnen in der universitären Ambulanz wurde bei allen regelhaft eine Palpationsuntersuchung durchgeführt. Anschließend erhielten alle Frauen eine ergänzende sonographische Untersuchung mit 7,5-10 MHz Linearschallköpfen (AU4 Idea, Esaote GmbH, München; Senoline Sienna, Siemens AG, Erlangen). Bei fehlendem auswärtigem Mammographiebefund erfolgte eine Mammographie und, wenn nötig, ergänzende Ziel- und Vergrößerungsaufnahmen (Mammo-Diagnost 3000, Philips, Best, Niederlande). Die Untersuchungen wurden von einem Facharzt mit mindestens 1-jähriger ganztägiger Tätigkeit in der Mammadiagnostik der Universitätsklinik mit mehr als 5000 Mammographien und Sonographien jährlich durchgeführt. Ergänzend wurden in unabhängiger Doppelbefundung die auswärtigen und gegebenenfalls zusätzlich angefertigten Aufnahmen von einem zweiten Facharzt mit mindestens 2-jähriger ganztägiger Tätigkeit im Konsensusverfahren befundet.

Für die Befunddokumentation wurde ein Evaluationsbogen angelegt, der Angaben zur Anamnese (Vorerkrankungen der Mamma, Operationen, Hormoneinnahme, Familienanamnese bezüglich Brustkrebs) sowie klinische Symptome (Palpationsbefund, Mastodynien, Galaktorrhoe) umfasste. Auch das Ergebnis der Mammographie und Sonographie sowie die abschließende Beurteilung der konsensuellen Zweitbefundung wurden auf diese Weise dokumentiert.

Die Mammographieaufnahmen wurden im Rahmen der Befundung entsprechend des von der Deutschen Röntgengesellschaft autorisierten BI-RADS Systems des American College of Radiology [37] in fünf Kategorien eingestuft. Die Kategorie 6 wurde dabei nicht mit eingeschlossen, da vor der Diagnosestellung keine Histologie bekannt war. Auch die sonographischen Befunde wurden in Anlehnung an die Dignitätskriterien nach dem BI-RADS System anhand einer

Fünferklassifikation bewertet. Diese Einstufung erfolgte entsprechend der S1-Leitlinie „Mammasonographie“ der Deutschen Gesellschaft für Senologie und der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM): Klasse I: unauffällig – Klasse II: benigne erscheinender Befund (z.B. Zysten) – Klasse III: solide erscheinende Befunde, die ausschließlich Benignitätskriterien zeigen oder sich in der Verlaufskontrolle unverändert erweisen – Klasse IV: abklärungsbedürftig – Klasse V: malignitätsverdächtig [14,38].

Die seit Dezember 2003 existierende BI-RADS Klassifikation für Mammasonographie des American College of Radiology lag im Befundungszeitraum bis Juli 2003 noch nicht vor und ist bislang auch von keiner Fachgesellschaft autorisiert [39].

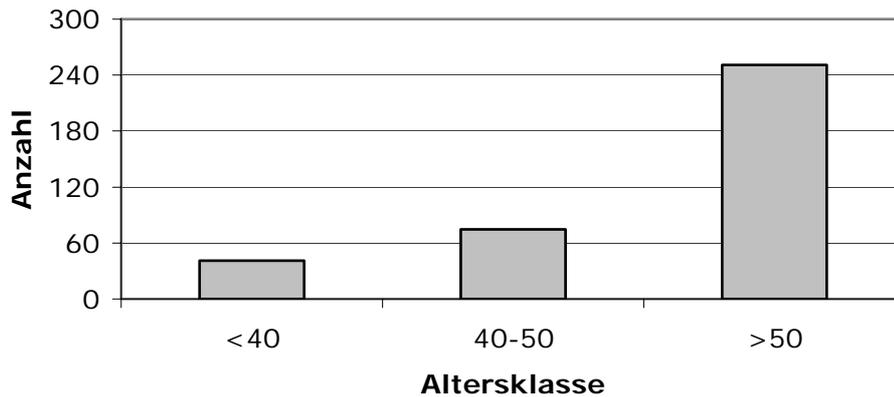
Bei Studienbeginn waren von allen Patientinnen die Verläufe bekannt, d.h. die histologischen Ergebnisse aus Stanzbiopsien und/oder Operationen lagen vor (554 Patientinnen: 88%), bzw. eventuell erforderliche Verlaufskontrollen über mindestens 9 Monate (9-26 Monate) konnten gewährleistet werden (78 Patienten). Alle Befunde der 632 Patientinnen wurden entsprechend der jeweiligen Methode (Mammographie/Sonographie) und deren diagnostischer Bewertung anhand der BI-RADS Klassifikation am Untersuchungstag eingestuft. In der retrospektiven Auswertung wurden zwei Diagnostikgruppen gebildet, die sich hinsichtlich nicht suspekt, also nicht karzinomverdächtig (BI-RADS 1-3) und suspekt, also karzinomverdächtig (BI-RADS 4+5) unterschieden. In mindestens einem diagnostischen Verfahren musste der Verdacht auf ein Karzinom geäußert werden, um bei histologisch malignem Befund als richtig positiv, bzw. bei histologisch benignem/unauffälligem Befund als falsch positiv gewertet zu werden.

Aus diesem Gesamtkollektiv von 632 Patientinnen wurde ein zweites Kollektiv gebildet, das 374 Patientinnen umfasste. Diese Patientinnen wurden aus 33 auswärtigen radiologischen Praxen zugewiesen, die zwischen 2 und 55 Frauen in das Universitätsklinikum überwiesen. Alle Frauen erhielten auswärts eine Mammographie und eine Sonographie, so dass bei Vorstellung in der Ambulanz alle Untersuchungsbefunde der Zuweiser vorlagen. Auch diese Patientinnen wurden anhand des BI-RADS Systems eingestuft. Alle Frauen erhielten eine

ergänzende Sonographie und bei Bedarf zusätzliche mammographische Aufnahmen im Rahmen der Zweitbefundung.

In diesem zweiten Kollektiv aus 374 Patientinnen lag der Altersdurchschnitt bei 57 Jahren (23-99 Jahre) (Abb.2).

Abb. 2: Altersverteilung Kollektiv 2 (374 Pat.)



2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

1. Diagnostische Mammographie
2. BI-RADS 1-5 (größtenteils BI-RADS 3-5)
3. Überweisung zur Zweitbefundung
4. Vorliegen aller benötigten Daten (Histologien, Verlaufskontrollen)

Ausschlusskriterien:

1. Screening-Mammographien
2. BI-RADS Kategorie 0
3. BI- RADS Kategorie 6
4. fehlende histologische Daten und Verlaufskontrollen über unzureichenden Zeitraum (<9 Monate)

2.2. Material

Das Material, das zur Datenerhebung zur Verfügung stand, setzte sich wie folgt zusammen:

- alle Befunde (Mammographie-, Sonographie- und ggf. weitere Untersuchungsbefunde) der jeweiligen Patientinnen aus dem UKE
- Mammographie- und Sonographiebilder der jeweiligen Patientinnen
- Histologische Befunde aus Stanzbiopsien und Operationen aus der Pathologie
- OP-Berichte
- Arztbriefe der zuweisenden Gynäkologen bzw. Radiologen
- ggf. auswärtige Mammographie- und Sonographieaufnahmen

2.2.1. Auswertung des Datenmaterials

Im ersten Kollektiv wurde zunächst die Dignitätsverteilung und die histologischen Ergebnissen ermittelt. Anhand der 632 Patientinnen wurde überprüft, wie hoch die Trefferquote der BI-RADS Klassifikation war, d.h. wie oft die Einstufung anhand des BI-RADS Systems mit dem histologischen Ergebnis bzw. dem Ergebnis der Verlaufskontrollen übereinstimmte.

Dazu wurden die Befunde entsprechend der jeweiligen Methode (Mammographie/Sonographie) und deren diagnostischer Bewertung am Untersuchungstag beurteilt. In der retrospektiven Auswertung erfolgte die Einteilung in 2 diagnostische Gruppen: entweder nicht karzinomverdächtig (BI-RADS 1-3) oder karzinomverdächtig (BI-RADS 4+5). Dabei musste in mindestens einem diagnostischen Verfahren ein Malignitätsverdacht geäußert worden sein, um bei histologisch malignem Befund als richtig positiv, bzw. bei histologisch benignem oder unauffälligem Befund als falsch positiv gewertet zu werden. Ferner wurde das Kollektiv auf die einzelnen Diagnostikmethoden hin überprüft, welches Verfahren zur diagnostischen Bewertung führte und welcher Dignität die Befunde waren (Herdbefunde, Mikrokalk).

In dem zweiten Kollektiv wurden die 374 Patientinnen ebenfalls auf Histologie, BI-RADS Einstufungen und Diagnostikmethoden hin untersucht. Zusätzlich erfolgte der Vergleich zwischen Erst- und Zweitbefundung. Dabei wurde der Grad

der Übereinstimmung in der BI-RADS Einstufung ermittelt und mit dem histologischen Ergebnis verglichen.

2.2.2. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert von Mammographie und Sonographie. Der Nachweis von malignen und benignen Befunden mit der Mammographie und der Sonographie wurde mit Hilfe des Mc Nemar-Tests ermittelt. Ein p-Wert von kleiner 0.05 wurde als signifikant angenommen.

Zusätzlich wurde der Grad der Übereinstimmung zwischen der BI-RADS Einstufung und der endgültigen Diagnose mit Hilfe des Kappa Index nach Cohen mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for Social Sciences) berechnet [40]. Die Interpretation der Kappa-Werte erfolgte nach Landis und Koch: 0,0-0,2: ungenügend; 0,21-0,4: ausreichend; 0,41-0,6: befriedigend; 0,61-0,8: gut; 0,81-1,0: sehr gut [41].

In dem Kollektiv aus 374 Patientinnen wurde die Trefferquote von Mammographie und Sonographie in der auswärtigen Befundung und in der Zweitbefundung anhand des Fisher-Exact-Tests bestimmt.

3. ERGEBNISSE

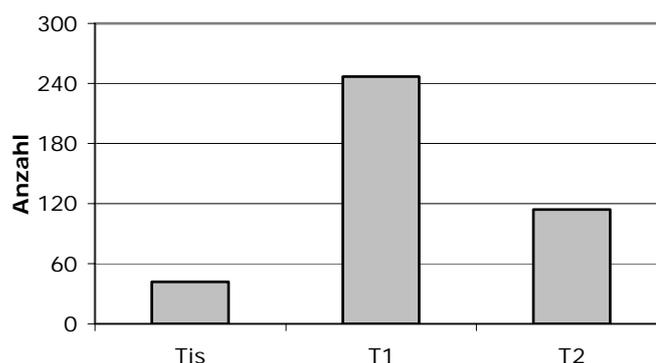
3.1. Kollektiv I von 632 Patientinnen

Das Gesamtkollektiv der Patientinnen, die sich in dem Zeitraum unserer Studie in der Universitätsklinik Eppendorf einer Zweitbefundung unterzogen, umfasste 632 Frauen. 244 (39%) der zu beurteilenden Läsionen im untersuchten Kollektiv wiesen eine Größe < 1cm, 219 von 1-2cm (35%) und 169 Läsionen eine Größe > 2cm (27%) auf.

3.1.1. Histologie

Ein histologisch verifizierter maligner Befund lag in 402/632 Fällen vor (64%). Diese unterteilen sich in 4 Carcinomata lobulare in situ (CLIS), 37 duktale Carcinomata in situ (DCIS) und 361 invasive Karzinome. Davon hatten 273 Patientinnen ein invasives Karzinom vom duktalem, 87 Frauen vom lobulären Typ, bei einer Patientin wurde ein Sarkom nachgewiesen. Insgesamt waren 247 der invasiven Karzinome im Tumorstadium T1 (68%) und 114 im Stadium T2 (Abb.3). Von den 337 Frauen, die einen neu aufgetretenen Palpationsbefund zeigten, hatten 254 ein Malignom.

Abb. 3: Tumorstadien [37]



Ein benigner Befund konnte dagegen bei 230/632 Frauen (36%) nachgewiesen werden (Abb.5). Dieser verifiziert sich in 77 Fällen mittels Verlaufskontrolle, während bei den restlichen 153 Frauen eine histologische Verifizierung durch eine Stanzbiopsie oder eine operative Exzision erfolgte. Bei den benignen Befunden ergab die Histologie in 31 Fällen mastopathisches Drüsenparenchym.

Ein Fibroadenom konnte bei 31 Patientinnen, ein Papillom bei 12 Patientinnen nachgewiesen werden. 3 Frauen wiesen histologisch Brustlipome auf (Abb.4).

Abb. 4: Histologieverteilung gesamt

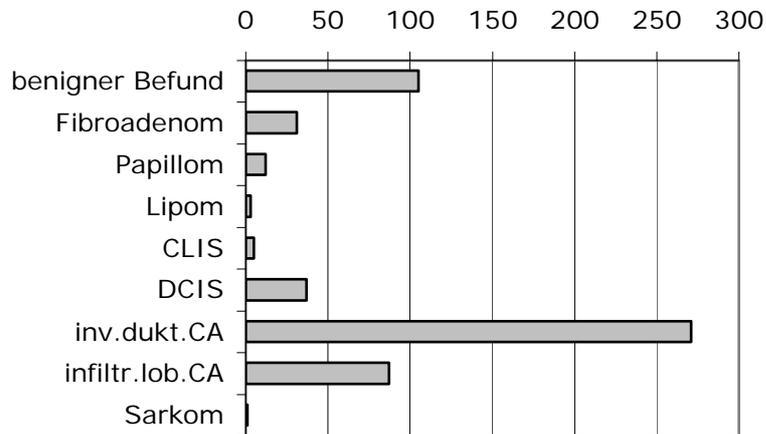
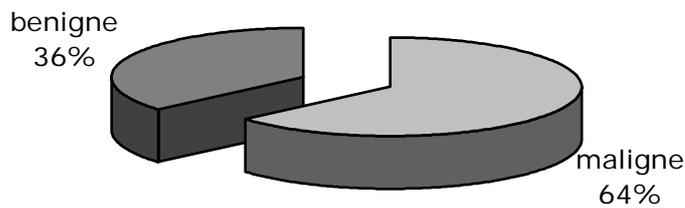


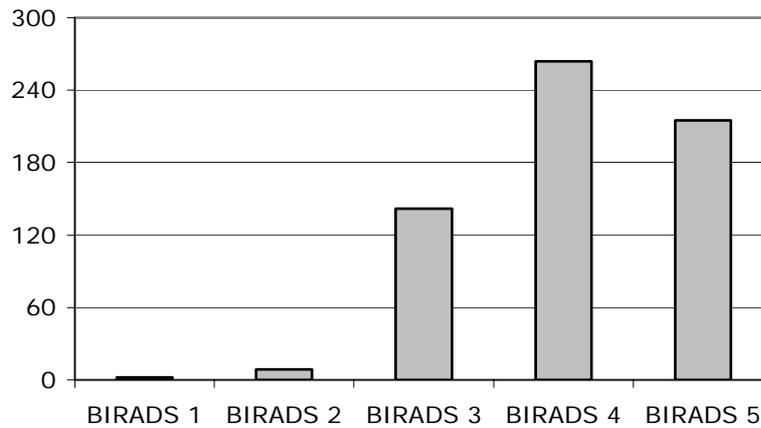
Abb. 5: Dignitätsverteilung



3.1.2. BI-RADS Einstufung

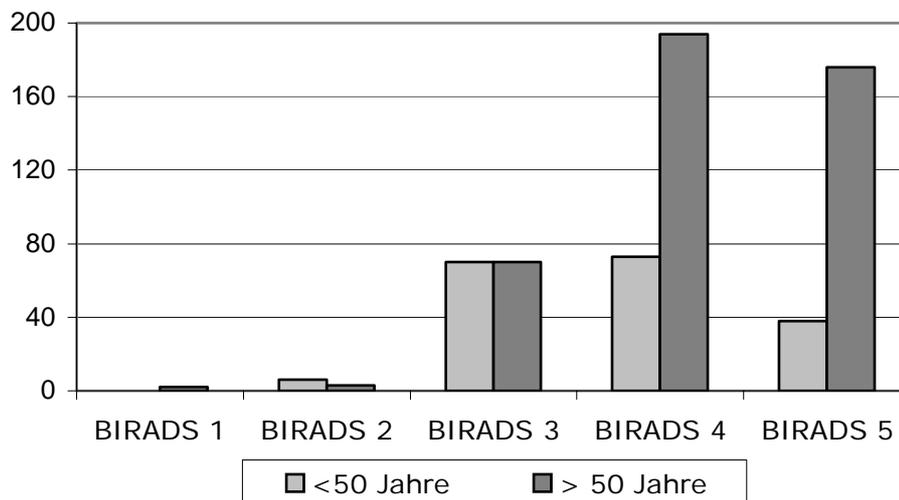
Eine benigne Einstufung in die BI-RADS Kategorien 1 und 2 lag bei 11/632 Frauen (2%) vor. Ein wahrscheinlich benigner Befund (BI-RADS 3) wurde bei 142/632 Frauen (23%) angenommen. Die verbleibenden 479/632 Patientinnen (76%) wurden mit BI-RADS 4 und 5 als maligne kategorisiert (264 mal BI-RADS 4, 215 mal BI-RADS 5) (Abb.6).

Abb. 6: BI-RADS Verteilung 632 Patientinnen [27]



In der Altersgruppe der 187 unter 50-jährigen Patientinnen erfolgte bei 111 Frauen (59%) eine Einstufung in die malignen BI-RADS Kategorien 4 und 5, während eine benigne Kategorisierung in BI-RADS 1-3 in 76 Fällen geschah. Bei den Frauen älter 50 Jahren erfolgte mit 370 Fällen in der Mehrzahl der Fälle eine Eingruppierung in die Kategorien 4 und 5 (83%) bei einer benignen Einschätzung von 75 Fällen (Abb.7).

Abb. 7: BI-RADS Verteilung in Altersgruppen ID11



3.1.3. Trefferquote BI-RADS Einstufung

Bei dem Vergleich der BI-RADS Einteilung und ihrer Verifizierung, kommt man zu dem Ergebnis, dass von den 632 untersuchten Fällen bei 545 Frauen (86%) eine richtige Einstufung anhand des BI-RADS Systems stattfand, 87/632 Frauen (14%) dagegen wurden falsch kategorisiert.

Die Befunde der 11/632 benigne (2%) eingestuften Frauen (BI-RADS 1 und 2) wurden 5 mal (46%) mittels Verlaufskontrolle, 4 mal (37%) mittels Stanzbiopsie und 2 mal (18%) operativ abgeklärt. Somit wurden alle 11 Befunde, bei denen ein benigner Befund angenommen wurde, als benigne bestätigt.

Bei den 142/632 Frauen (22%), die BI-RADS 3 klassifiziert wurden, erfolgte eine Verifizierung mittels Verlaufskontrolle in 75 Fällen (54%), die restlichen 67 Fälle wurden mittels stanzbiopischer Abklärung und/oder operativer Exzision verifiziert. Ein benigner Befund bestätigte sich dabei bei 137/142 BI-RADS 3 klassifizierten Frauen, während sich bei 5/142 Patientinnen ein maligner Befund im Sinne eines falsch negativen Befundes herausstellte. Bei einer dieser 5 Frauen lag eine unauffällig eingestufte Mammographie vor. In der Sonographie zeigte sich eine nicht suspekt eingestufte glatt begrenzte echoarme Parenchymregion ohne Schallauslöschung von 7 mm Größe. Trotz der BI-RADS 3 Einstufung wurde sicherheitshalber eine stanzbiopische Abklärung durchgeführt, die histologisch ein invasiv duktales Mammakarzinom mit begleitendem DCIS ergab.

Bei der 2. Patientin war die Sonographie unauffällig, während die Mammographie einen glatt begrenzten Herdbefund darstellte, der ebenfalls mit BI-RADS 3 bewertet wurde. Auf Wunsch der Patientin erfolgte eine operative Exzision, durch die ein mittelgradig differenziertes invasives duktales Karzinom von 8 mm Größe nachgewiesen wurde.

Bei einer weiteren Patientin handelte es sich mammographisch um teetassenförmig imponierenden Mikrokalk, der als nicht suspekt (BI-RADS 3) gewertet wurde. Die von der Patientin erwünschte unmittelbare operative Exzision ergab histologisch den Nachweis eines duktales Carcinoma in situ (Typ II nach van Nuys) von 0,9 cm Durchmesser.

Bei den übrigen 2 Fällen lagen sonographisch echoarme Befunde vor, die mammographisch in der Zweitbefundung keine Malignitätskriterien aufwiesen, so dass zunächst eine sonographische Verlaufskontrolle in 3 Monaten empfohlen wurde. Die von der einen Patientin zur Absicherung erwünschte Operation

erfolgte unmittelbar, wodurch sich histologisch ein 11 mm durchmessendes, infiltrierendes lobuläres Mammakarzinom Stadium T1, NO (Malignitätsgrad II, pT 1c) und CLIS-Formationen im Umgebungsparenchym zeigte. Im 2. Fall erbrachte die Verlaufskontrolle den Nachweis einer Größenprogredienz des in der Sonographie darstellbaren glatt begrenzten, homogenen Herdbefundes ohne Schallauslöschung und somit die Indikation für eine operative Exzision des Befundes. Histologisch zeigte sich ein invasives tubuläres Mammakarzinom von 10 mm Größe des Stadiums T1, NO (Grad I, pT 1b) mit begleitendem low grade-DCIS.

Es lagen insgesamt 264/632 Fälle (42%) vor, die in BI-RADS 4 kategorisiert wurden. Davon wurden 12 Frauen gestanzt, bei 191 erfolgte eine operative Exzision und die restlichen 61 Patientinnen wurden sowohl einer stanziobiopsischen als auch einer operativen Abklärung unterzogen. Die Histologie ergab in 187/264 Fällen einen malignen und in 77/264 Fällen einen benignen Befund. Somit erhielten 77 dieser 264 Frauen eine falsch-positive Einteilung, da ihnen keine Malignität nachgewiesen werden konnte, während sich bei 187/264 Frauen (71%) der maligne Befund verifizieren ließ.

Eine Einstufung in die BI-RADS Kategorie 5 erfolgte bei 215 der insgesamt 632 Patientinnen (34%), die alle stanziobiopsisch und/oder operativ histologisch abgeklärt wurden. Insgesamt zeigte sich bei 210 Frauen, die BI-RADS 5 klassifiziert wurden auch ein maligner Befund. Bei 5/215 Frauen jedoch konnte in der Histologie keine Malignität festgestellt werden. Die Zahl der falsch-positiven Befunde lag in dieser Kategorie somit bei 5 Fällen (2%), während 210 Befunde (98%) richtig-positiv eingestuft wurden.

Insgesamt fanden sich somit 82/632 Befunde, die diagnostisch fälschlicherweise in die malignen Kategorien 4+5 im Sinne einer falsch-positiven Befundung eingestuft wurden (Tab.1). In dieser Gruppe überwogen die Befunde <1cm (38%) und Herdbefunde mit/ohne Mikrokalk (56%). Bezogen auf den relativen Anteil am Gesamtkollektiv überwogen allerdings die nur sonographisch sichtbaren Befunde, die in 18% der Einstufungen falsch-positiv waren (14/77).

Tab. 1: Verteilung der falsch positiven Befunde in Abhängigkeit von der Größe und Entität.

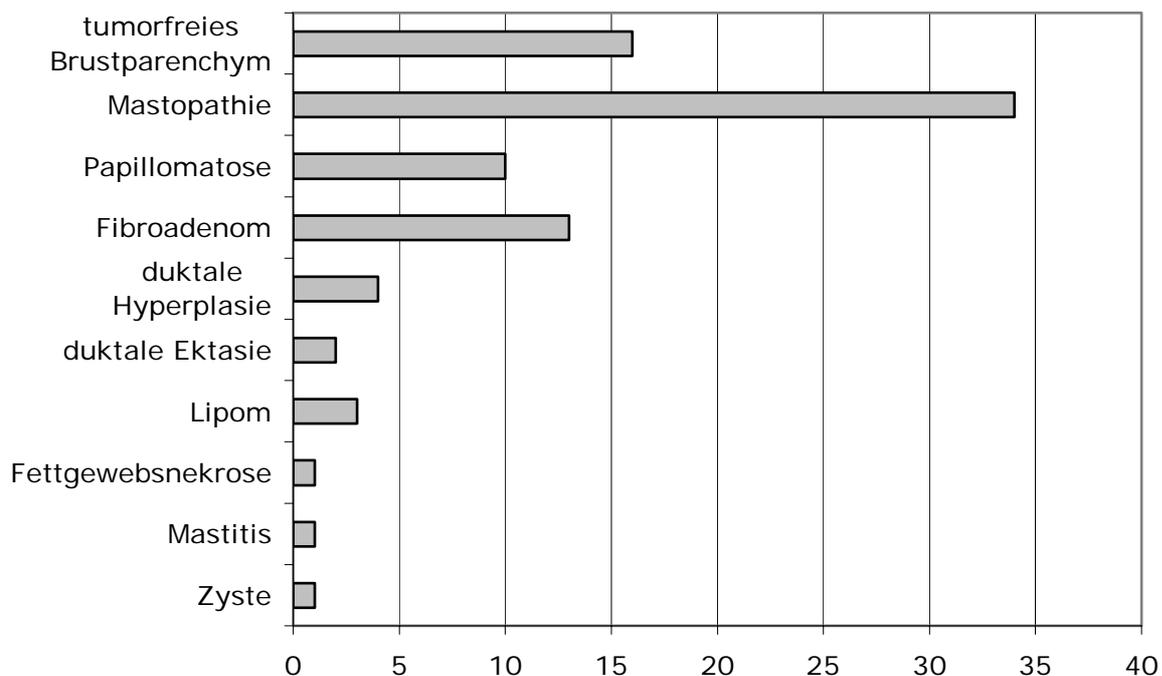
	< 1 cm	1–2 cm	> 2 cm	Gesamt
Herdbefund	15	17	12	44 (54%)
Herdbefund mit Mikrokalk	1	0	1	2 (2%)
Mikrokalk	11	5	3	19 (23%)
Andere ¹	2	0	1	3 (4%)
Nur Sonographie ²	8	3	3	14 (17%)
Gesamt	37 (45%)	25 (31%)	20 (24%)	82

1 Asymmetrien bzw. Architekturstörungen in der Mammographie.

2 Befunde, die nur in der Sonographie abgrenzbar waren.

Histologisch ergaben sich in der Gruppe der falsch-positiven Befunde in der Mehrzahl der Fälle Mastopathien mit einem Anteil von 42% und Fibroadenome mit einem Anteil von 16% (Abb.8). Der Rest unterteilte sich in duktales Hyperplasien (4), Papillomatosen (10), Lipome (3), tumorfreies Parenchym ohne Malignitätskriterien (13), eine Zyste und eine Fettgewebsnekrose.

Abb. 8: Histologie der falsch positiven Befunde [4]



In den BI-RADS Kategorien 1 und 2 zeigte sich ein positiver Vorhersagewert (PPV) für das Vorliegen einer malignen Läsion von 0% bzw. 100% für das einer benignen Läsion (alle 11 Fälle bestätigten sich als benigne). Der PPV der 142/632 Läsionen, die BI-RADS 3 gestuft wurden, betrug 3% für Malignität (5/142 Fällen) und 97% für Benignität. In den malignen Kategorien zeigte sich bei den 264/632 BI-RADS 4 bewerteten Fällen ein PPV von 71% (Malignität) bzw. 29% für Benignität (77/264) und bei den 215/632 BI-RADS 5 bewerteten ein PPV für Malignität von 98% (210/215). Die Gesamtkorrelation für das verifizierte Vorliegen einer benignen oder malignen Läsion im Vergleich zur diagnostischen BI-RADS Klassifikation erreichte einen guten Grad der Übereinstimmung bei einem Kappa-Wert von 0,681 ($p < 0,001$).

3.1.4. Diagnostikmethoden

Die Betrachtung der einzelnen Diagnostikmethoden ergab, dass bei allen 632 Patientinnen, die zur Zweitbefundung in die Universitätsklinik kamen, sowohl eine Mammographie als auch eine Sonographie durchgeführt wurde. Die Mammographie wies dabei in 555/632 Fällen (88%) einen beschreibenswerten Befund auf. Davon wurden 432/555 dieser Befunde (78%) als maligne beschrieben. Falsch negativ war die Mammographie in 29 Fällen. Falsch-positive Mammographiebefunde zeigten sich dagegen in 61 Fällen.

In der Mammographie überwogen die Herdbefunde mit/ohne Mikrokalk mit insgesamt 427/632 Läsionen (68%), gefolgt von Mikrokalk in 124/632 Fällen (20%) und Parenchymasymmetrie bzw. Architekturstörungen bei 18/632 Patientinnen (3%) (Tab.2). 77/632 Läsionen (12%) waren nur sonographisch als Herdbefund sichtbar. In 2 Fällen waren sowohl Mammographie als auch Sonographie unauffällig (BI-RADS 1).

Tab. 2: Verteilung der mammographischen Befunde in Abhängigkeit von der Größe und Entität

	< 1 cm	1–2 cm	> 2 cm	Gesamt
Herdbefund	134	141	103	378 (60%)
Herdbefund mit Mikrokalk	10	23	16	49 (8%)
Mikrokalk	55	36	33	124 (20%)
Andere ¹	12	2	4	18 (3%)
Nur Sonographie ²	30	18	13	61 (10%)
Gesamt	241 (38%)	220 (35%)	169 (27%)	630 ³

1 Asymmetrien bzw. Architekturstörungen in der Mammographie.

2 Befunde, die nur in der Sonographie abgrenzbar waren.

3 abzgl. der zwei BI-RADS 1 eingestuften Patientinnen, die keinen mammographischen und sonographischen Befund aufwiesen.

Zusammenfassend ergab sich für die Mammographie eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 75%. Die Übereinstimmung der diagnostischen Aussage der Mammographie und dem endgültigen Ergebnis erreichte einen guten Kappa-Wert von 0,684 ($p < 0,001$).

Die Sonographie wies in 483/632 Fällen einen Befund auf. In 348/483 Fällen wurde der Befund korrekterweise als malignomverdächtig eingestuft. Bei 53/632 Frauen wurde das Malignom in der Sonographie nicht detektiert. Falsch-positiv war die Sonographie dagegen bei 55/632 Frauen.

Für die Sonographie ergab sich daher insgesamt eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 76%. Der Kappa-Wert der Gesamtkorrelation betrug 0,631. Eine höhere Korrelation zwischen der primären BI-RADS Einstufung und dem finalen Ergebnis wurde erreicht, wenn die Mammographie und die Sonographie in der malignen bzw. benignen Einschätzung eines Befundes übereinstimmten. Von den 518 Fällen, bei denen eine Übereinstimmung vorlag, wurden 97% der malignen und 81% der benignen Fälle korrekt klassifiziert. Die Korrelation lag mit 0,817 signifikant höher als bei den einzelnen Verfahren und erreichte eine sehr gute Übereinstimmung. Die Sensitivität in dieser Gruppe betrug 97% (5 falsch-negative Befunde), die Spezifität 81% (34 falsch-positive Befunde).

In 114/632 Fällen ergab sich eine widersprüchliche Aussage der Mammographie und Sonographie bezüglich der Dignität eines Befundes. In diesem Kollektiv betrug die Sensitivität und Spezifität für die Mammographie 69% (22 falsch-

negative Befunde) bzw. 43% (26 falsch-positive). Die Sonographie erreichte in diesem eine ungenügende Sensitivität von 32% (46 falsch-negative Befunde) und eine Spezifität von 52% (20 falsch-positive Befunde). Der Kappa-Wert von 0,113 für die Mammographie und -0,102 für die Sonographie zeigte keinen signifikanten bzw. einen ungenügenden Zusammenhang zwischen den Befunden und der endgültigen Diagnose (Tab.3).

Betrachtet man allerdings insgesamt die Häufigkeit im Nachweis eines malignen Befundes mit der Mammographie bei allen 632 Patientinnen im Vergleich zur Sonographie, so zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Mammographie ($p=0,005$), wohingegen der Nachweis eines benignen oder unauffälligen Befundes keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Verfahren ergab ($p=0,46$).

Tab. 3: Sensitivität, Spezifität und Übereinstimmung mit dem endgültigen Ergebnis (Kappa-Wert) der verschiedenen Diagnostikmethoden

	Sensitivität	Spezifität	Kappa
Sonographie gesamt	86%	76%	0,631
Mammographie gesamt	92%	75%	0,684
Mammo/Sono identisch ¹	97%	81%	0,817
Mammographie different ²	69%	43%	0,113
Sonographie different ²	31%	57%	-0,102

1 Mammographie und Sonographie stimmen in der benignen bzw. malignen Einstufung überein.

2 Die mammographische und sonographische Befundung stimmen in der malignen bzw. benignen Einstufung nicht überein.

3.2. Kollektiv II von 374 Patientinnen

Bei diesem Kollektiv handelte es sich insgesamt um 374 Patientinnen, von denen sowohl die BI-RADS Einstufungen der auswärtigen Befunder und der Universitätsklinik vollständig vorlagen. In diesem Kollektiv wiesen 151 (40%) der 374 zu beurteilenden Läsionen eine Größe < 1cm, 124/374 von 1-2cm (33%) und 99/374 Läsionen eine Größe > 2cm (27%) auf (Tab.4).

Tab. 4: Verteilung der mammographischen Befunde in Abhängigkeit von der Größe und Entität

	< 1cm	1-2 cm	> 2cm
HB (218)	77	83	58
HB+MK (27)	5	14	8
MK (27)	37	22	19
andere (51)	32	5	14
Summe	151	124	99

3.2.1. Histologie

Ein maligner Befund lag bei 228 (61%) der insgesamt 374 Frauen vor, die zur Zweitbefundung vorgestellt wurden (Abb.9). Diese wurden alle histologisch mittels Stanzbiopsie und/oder Operation gesichert (Abb.10, Tab.5). Ein benigner Befund lag folglich in 146/374 Fällen (39%) vor. Dieser wurde bei 88/146 Frauen (60%) operativ bzw. stanzbiopsisch histologisch gesichert, eine Verifizierung mittels Verlaufskontrolle erfolgte in 58 Fällen/146 (40%).

Abb. 9: Dignitätsverteilung

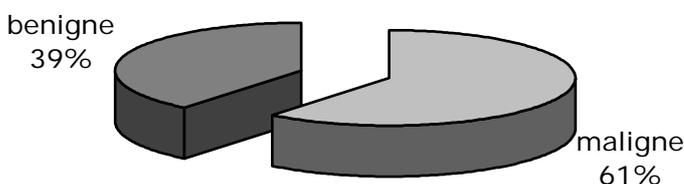
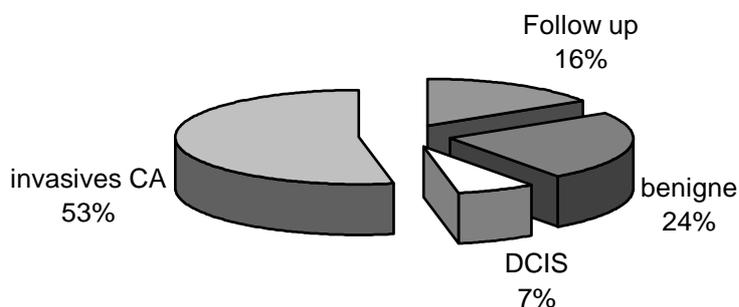


Abb. 10: Histologie [16]



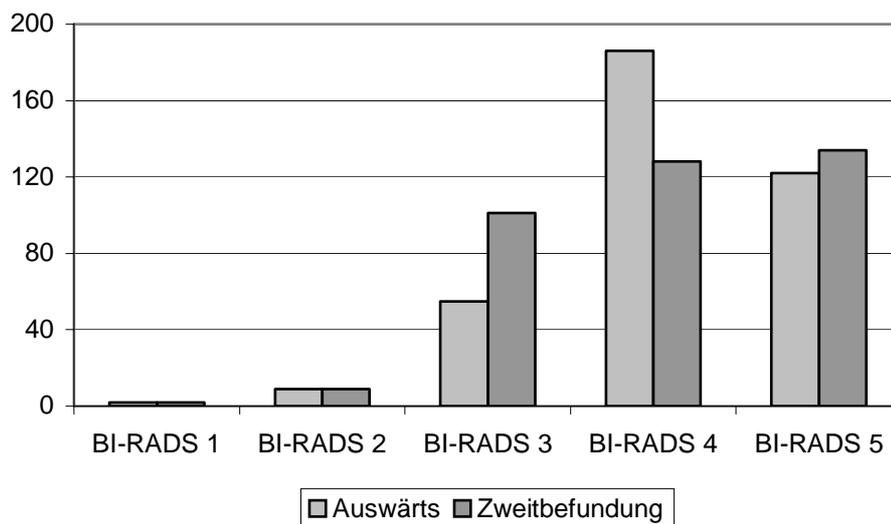
Tab. 5: Histologieverteilung

Histologie	Anzahl
Mastopathie	64
Fibroadenom	22
Lipom	2
DCIS	23
CLIS	5
invasiv duktales CA	157
infiltrierend lobuläres CA	43

3.2.2. BI-RADS Einstufung

Bei 277 Frauen dieser 374 Patientinnen (74%) fand sich hinsichtlich der BI-RADS Klassifikation eine Übereinstimmung zwischen dem auswärtigen Befund und der Einstufung des Universitätsklinikums (UKE). Die BI-RADS Kategorien 1 und 2 wurden übereinstimmend in 11 Fällen (3%) angenommen. Die Einstufung in die Kategorien BI-RADS 4 und 5 in der Primärbefundung überwog mit insgesamt 308/374 Nennungen (82%) die Zweitbefundung, bei der die Einstufung eines malignen Befundes in nur 262/374 Fällen (70%) erfolgte. Dementsprechend übertraf die Annahme eines wahrscheinlich benignen Befundes (BI-RADS 3) bei der Zweitbefundung die primäre Einschätzung mit 101/55 (27%/15%) (Abb.11).

Abb. 11: Diagnostische Einstufung



Eine übereinstimmende Kategorisierung der auswärtigen Befunder und der Befunder des Universitätsklinikums in BI-RADS 4 und 5 fand sich bei 205/374 Frauen (55%). Diese Einstufung wurde in allen Fällen histologisch gesichert. In 40/374 Fällen (11%) wurden die Befunde auswärts und in der Zweitbefundung als benigne eingestuft, d.h. in die BI-RADS Kategorien 1-3. Die Verlaufskontrollen bei 23/40 Frauen (58%) und die histologische Sicherung durch Stanzbiopsie in 9/40 Fällen (23%) verifizierten diese Eingruppierung. Bei 8/40 Frauen (20%) wurde trotz der benignen Einstufung eine operative Exzision durchgeführt, in 5/40 Fällen (13%) auf Wunsch der Patientinnen und bei 3/374 Patientinnen (8%) aufgrund der Verdachtsdiagnose eines Papilloms, die sich aus

der Galaktographie ergab. In keinem Fall stellte sich in den Verlaufskontrollen ein übereinstimmend als benigne eingestuft Befund als maligne heraus.

In 32 der 374 Fälle (9%) wurde in der Primärbefundung und der Zweitbefundung ein suspekter Befund (BI-RADS 4 oder 5) erhoben, der sich histologisch jedoch nicht bestätigen ließ. Hieraus ergibt sich ein falsch-positiver Wert in der übereinstimmenden Einschätzung von 9% des Gesamtkollektivs. Ausschlaggebend für die maligne Einschätzung war bei 10 der 32 Patientinnen (31%) Mikrokalk, der fälschlicherweise als suspekt eingestuft wurde. In 2 Fällen (6%) wurde aufgrund eines sonographisch auffälligen Herdbefundes die Biopsie empfohlen.

Bei den verbleibenden 20/32 Frauen (63%) lag ein als suspekt eingeschätzter Herdbefund in der Mammographie und Sonographie vor, 13 davon (41%) hatten zusätzlich einen neu aufgetretenen Palpationsbefund.

Eine auswärtige falsch-positive Einteilung eines malignen Befundes (BI-RADS 4 und 5) fand sich bei 68/374 Patientinnen (18%), die durch die Zweitbefundung korrekterweise in eine benigne Kategorisierung (BI-RADS 1-3) umgewandelt wurde. In der auswärtigen Primärbefundung führte das Vorliegen eines sonographisch suspekten Befundes bei 9/68 Frauen (13%) zu der falsch-positiven Bewertung. Bei der Hälfte der Frauen (50%) war allerdings die mammographische Diagnostik dafür entscheidend, eine Biopsieindikation zu stellen. Davon führte wiederum in 21/68 Fällen (31%) Mikrokalk zu der Fehleinschätzung und in 13/68 Fällen (19%) ein mammographisch auffälliger Herdbefund. Bei 25/68 Frauen (37%) war bei der Primärbefundung ein mammographischer und sonographischer Befund ausschlaggebend für die maligne Einstufung, in 12/68 Fällen (18%) wurde ein begleitender Tastbefund erhoben. Diese Umstufung eines malignen Befundes in einen benignen durch die Zweitbefundung wurde 33 mal (49%) histologisch verifiziert, bei den restlichen 35 Frauen (52%) erfolgte eine Verlaufskontrolle, in der auch später kein maligner Befund nachgewiesen werden konnte.

Eine falsch positive Eingruppierung in der auswärtigen Befundung ergab sich somit insgesamt bei 100 der 374 untersuchten Fälle (27%).

Die maligne Kategorisierung eines Befundes (BI-RADS 4 oder 5) in der Zweitbefundung, der sich dann als falsch-positiv herausstellte, geschah hingegen in 6/374 Fällen (2%). Dabei wurde bei der Zweitbefundung die Verdachts-

diagnose eines malignen Tumors bzw. eines DCIS erhoben und alle Befunde mit BI-RADS 4 bewertet, nachdem sie zuvor in der auswärtigen Diagnostik in die BI-RADS Kategorie 3 eingestuft wurden. In 2 Fällen (33%) zeigte sich galaktographisch ein Gangabbruch bei sezernierender Mamma. In beiden Fällen wurde histologisch nach operativer Exzision eine Papillomatose nachgewiesen. In einem Fall (17%) zeigte die Mammographie duktal angeordneten Mikrokalk, dem histologisch eine kanalikuläre Papillomatose zugrunde lag. Bei den verbleibenden 3 Fällen handelte es sich um sonographisch als suspekt eingestufte Befunde. In 2 dieser Fälle wurde zunächst in der Stanzbiopsie eine proliferierende Mastopathie mit chronischer Mastitis nachgewiesen mit der Empfehlung einer operativen Sicherung. Auch hier konnte keine Malignität nachgewiesen werden. Bei dem dritten Fall wurde stanzbiopsisch eine proliferierende Mastopathie dokumentiert, die über die Verlaufskontrolle bestätigt werden konnte.

Ein falsch-negativer Befund wurde in der übereinstimmenden Einschätzung von Primärbefundung und Zweitbefundung nicht erhoben, d.h. keiner der Befunde, der von beiden Befundern in BI-RADS 1-3 eingestuft wurde, stellte sich letztendlich als maligne heraus. Somit wurde kein maligner Befund übersehen. In der Primärbefundung der auswärtigen Begutachter kamen falsch-negative Einstufungen jedoch vor. Bei 20/374 (5%) Fällen ergab die auswärtige Befundung eine Einstufung in die BI-RADS Kategorien 2 und 3. Die Zweitbefundung des Universitätsklinikums führte zu einer Höherstufung in die BI-RADS Kategorien 4 bzw. 5, die sich histologisch als maligne verifizieren ließen. Ausschlaggebend für die Höherstufung waren in 4/20 Fällen (20%) ein sonographisch auffälliger Befund, in 3/20 Fällen (15%) Mikrokalk und in 13/20 Fällen (65%) wurde sowohl mammographisch als auch sonographisch ein suspekter Befund erhoben. Bei 12/20 Patientinnen (60%) lag zusätzlich ein neu aufgetretener Tastbefund vor.

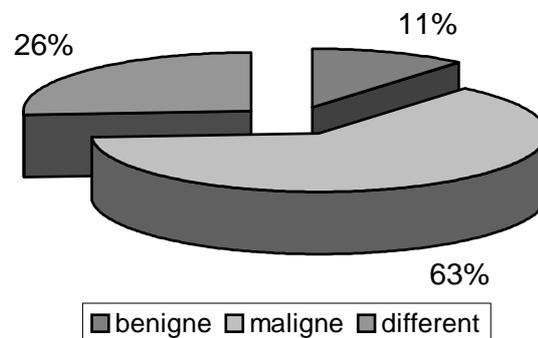
Diesen 20/374 Patientinnen (5%), denen durch die Zweitbefundung frühzeitiger die Operation ermöglicht wurde, stehen 3 Fälle (1%) entgegen, bei denen in der Zweitbefundung ein falsch-negativer Befund erhoben wurde.

In diesen 3/374 Fällen (1%) war die Befundkonstellation in der Zweitbefundung mit BI-RADS 3 bewertet worden. Bei einer Patientin handelte es sich um

Mikrokalk, der auswärts in BI-RADS 4 eingestuft wurde. Die von der Patientin erwünschte Operation ergab histologisch den Nachweis eines duktales Carcinoma in situ (Typ II nach van Nuys) von 0,9 cm Durchmesser. Bei den beiden anderen Fällen handelte es sich um sonographisch echoarme Befunde, die mammographisch in der Zweitbefundung keine Malignitätskriterien aufwiesen, sodass zunächst eine sonographische Verlaufskontrolle in 3 Monaten empfohlen wurde.

Eine Patientin wurde jedoch auf Wunsch unmittelbar operiert, wodurch sich histologisch ein 1,1 cm durchmessendes, infiltrierendes lobuläres Mammakarzinom Stadium T1, NO (Malignitätsgrad II, pT 1c) und CLIS-Formationen im Umgebungsparenchym zeigten. Im 2. Fall erbrachte die Verlaufskontrolle den Nachweis einer Größenprogredienz des sonographischen Befundes und somit die Indikation für eine operative Exzision des Befundes. Histologisch wurde ein invasives tubuläres Mammakarzinom von 1 cm Größe des Stadiums T1, NO (Grad I, pT 1b) mit begleitendem low grade-DCIS nachgewiesen.

Abb. 12: Korrelation der diagnostischen Bewertung



Tab. 6: Korrelation von diagnostischer Bewertung und histologischem Ergebnis

Befund auswärts/UCR/Histologie	Anzahl Patienten
maligne+maligne=maligne	205
benigne+benigne=benigne	40
maligne+maligne=benigne	32
maligne+benigne=benigne	68
benigne+maligne=benigne	6
benigne+benigne=maligne	0
benigne+maligne=maligne	20
maligne+benigne=maligne	3

Insgesamt führte die Zweitbefundung nach dem BI-RADS System in 97/374 Fällen (26%) zu einer Änderung der diagnostischen Bewertung. Bei 88/374 Patientinnen (24%) stellte sich diese Änderung als korrekt heraus. Somit profitierte fast jede 4. Frau von der Zweitbefundung. Von den 68/374 Patientinnen, die von einer malignen BI-RADS Kategorie korrekterweise in eine benigne Kategorie herabgestuft wurden, wurden trotzdem 19 Frauen auf eigenen Wunsch hin operiert. Den anderen 49 Frauen (13%) konnte durch die Zweitbefundung jedoch eine Operation erspart werden. Den 20/374 Frauen (5%), die durch die Zweitbefundung von einer benignen Primäreinstufung in eine maligne Kategorie hochgestuft wurden, wurden dadurch frühzeitigere Therapieoptionen ermöglicht.

3.2.3. Diagnostikmethoden

Die Sensitivität in der Malignomdetektion der Primärbefundung lag insgesamt bei 91% bei einer Spezifität von 60%. Der positive Vorhersagewert der Primärbefundung war mit 68% dementsprechend deutlich niedriger als der negative Vorhersagewert mit 88%. In der Zweitbefundung konnte die Sensitivität auf 99% gesteigert werden, bei einer Spezifität von 80% und einem positiven Vorhersagewert von 86% bzw. einer negativen Vorhersage von 98%. Der signifikante Unterschied in der Diagnostik der Erst- und Zweitbefundung spiegelt sich auch in der Nachweisrate von malignen bzw. benignen Befunden wieder. Die Trefferquote der Mammographie in der Zweitbefundung ist im Nachweis eines

malignen bzw. benignen Befundes der Mammographie der Erstbefundung signifikant überlegen. Auch der Sonographie ist sie im Nachweis eines Malignoms in der Erst- und Zweitbefundung überlegen. Die Trefferquote hinsichtlich der benignen Befunde hingegen ergab überraschenderweise, dass die Sonographie die Mammographie signifikant übertraf. In der Zweitbefundung erreichte die Sonographie für diese Gruppe ebenfalls eine höhere Trefferquote, die jedoch nicht signifikant war ($p=0,066$) (Abb.13, 14).

Abb. 13: maligne Läsionen

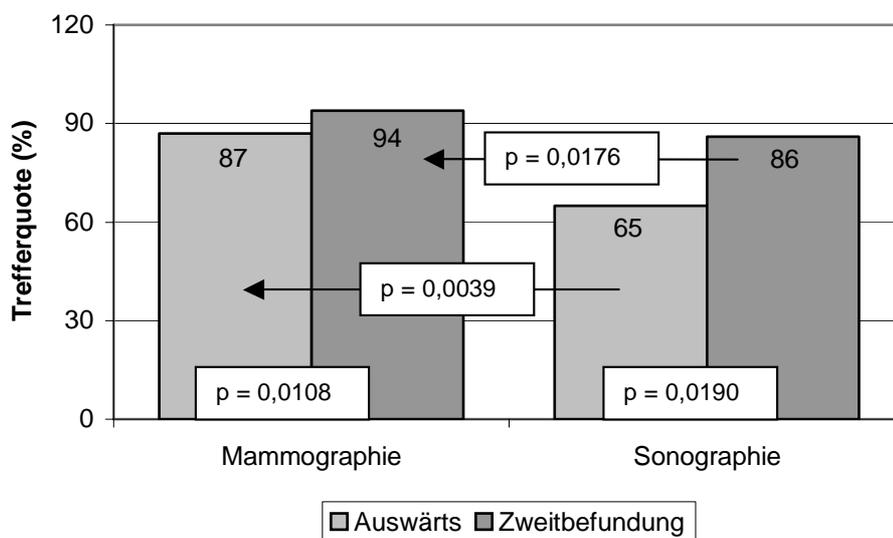
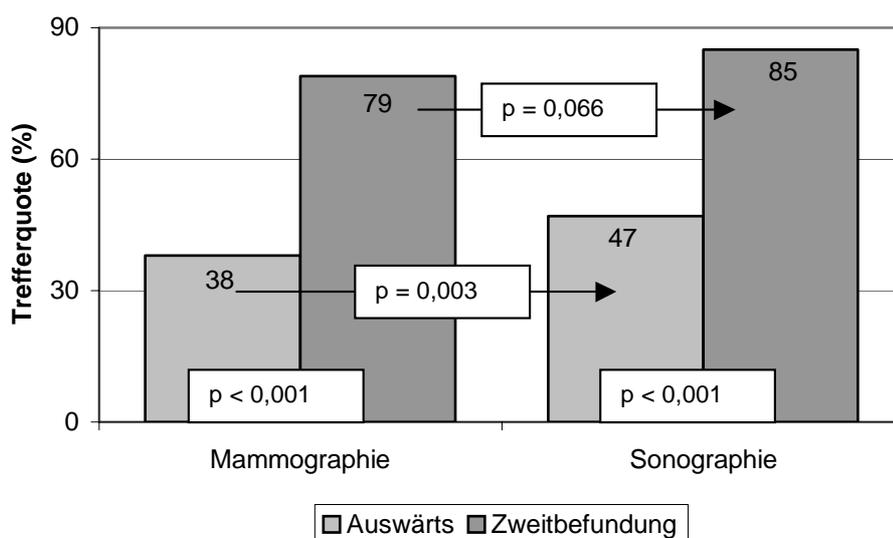


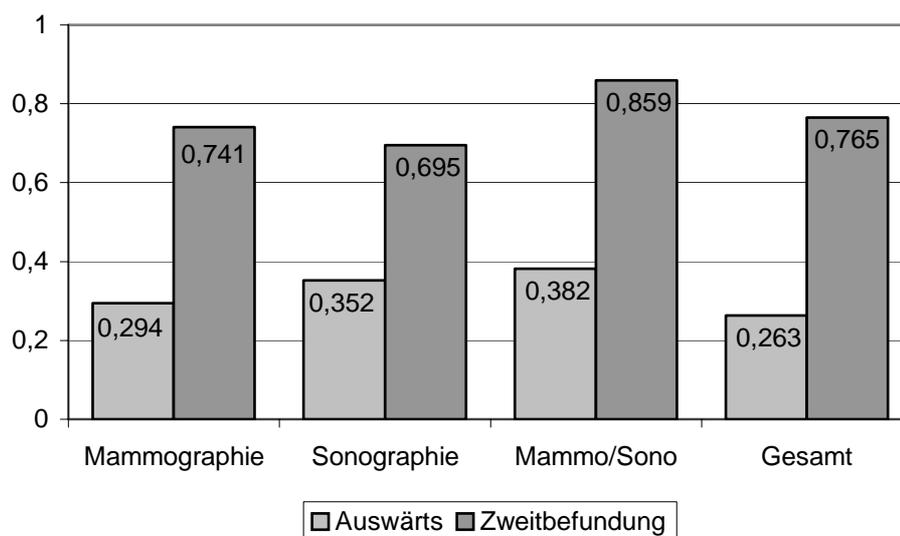
Abb. 14: benigne Läsionen



Hinsichtsichtlich der Korrelation zwischen der diagnostischen Einschätzung und der Histologie zeigt sich, dass die Korrelation in der Zweitbefundung insgesamt mit einem Kappa-Wert von 0,765 einen guten Wert erreicht, verglichen mit einem nur ausreichenden Kappa-Wert von 0,263 der Primärbefundung. Während in der auswärtigen Befundung die Mammographie und Sonographie mit 0,294 und 0,352 jeweils nur einen ausreichenden Kappa-Wert erzielten, konnte durch die Zweitbefundung der Kappa-Wert für die Mammographie und Sonographie mit 0,741 bzw. 0,695 auf einen befriedigenden Wert gesteigert werden.

Auch zeigt sich, dass durch die Kombination der Untersuchungsmethoden nur in der Sekundärbefundung eine Steigerung der Korrelation erreicht werden konnte. In der Zweitbefundung erzielte die Korrelation dadurch einen sehr guten Kappa-Wert (0,859) (Abb.15).

Abb. 15: Korrelation von diagnostischer Einschätzung und Histologie



3.2.4. Altersabhängigkeit

Ergänzend wurde das Kollektiv aus 374 Patientinnen hinsichtlich des Alters untersucht. Dazu wurde das Kollektiv in eine Gruppe der bis 50-Jährigen bzw. in eine Gruppe der über 50-Jährigen unterteilt (118 bzw. 256 Frauen). Daraus ergab sich, dass beide Altersgruppen von der Zweitbefundung profitieren konnten. Bezüglich der Detektionsraten der malignen bzw. benignen Läsionen ergab sich für die 1. Altersgruppe eine Detektionsrate für die Malignität von 91% für die auswärtige bzw. 96% für die Zweitbefundung. In der 2. Altersgruppe

zeigten sich wiederum für Malignität 91% in der Primärbefundung im Vergleich zu 99% in der Sekundärbefundung. Auch bei den benignen Läsionen erreichte die Zweitbefundung eine Steigerung der Detektionsrate. Bei den jüngeren Patientinnen wurde die Rate von 40% auf 84% gesteigert (auswärts/uke), während bei den älteren Frauen die Rate von 27 % auf 67% angehoben wurde (Abb.16, Abb.17).

Abb. 16: maligne Läsionen

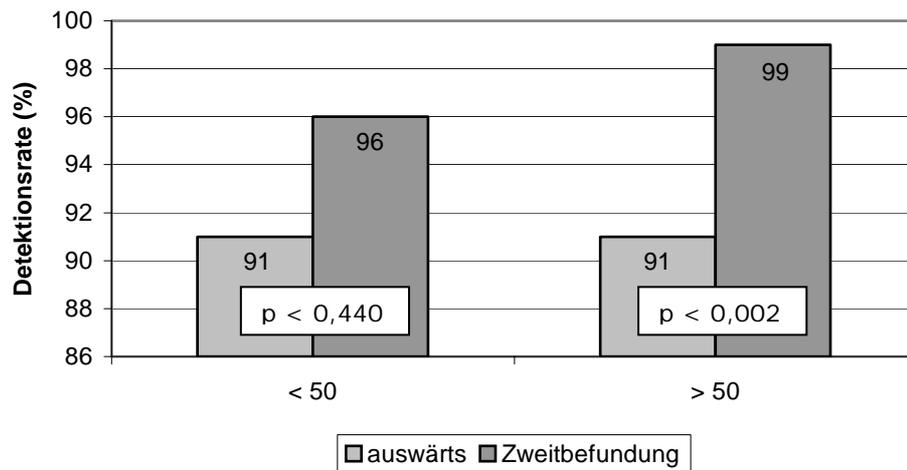
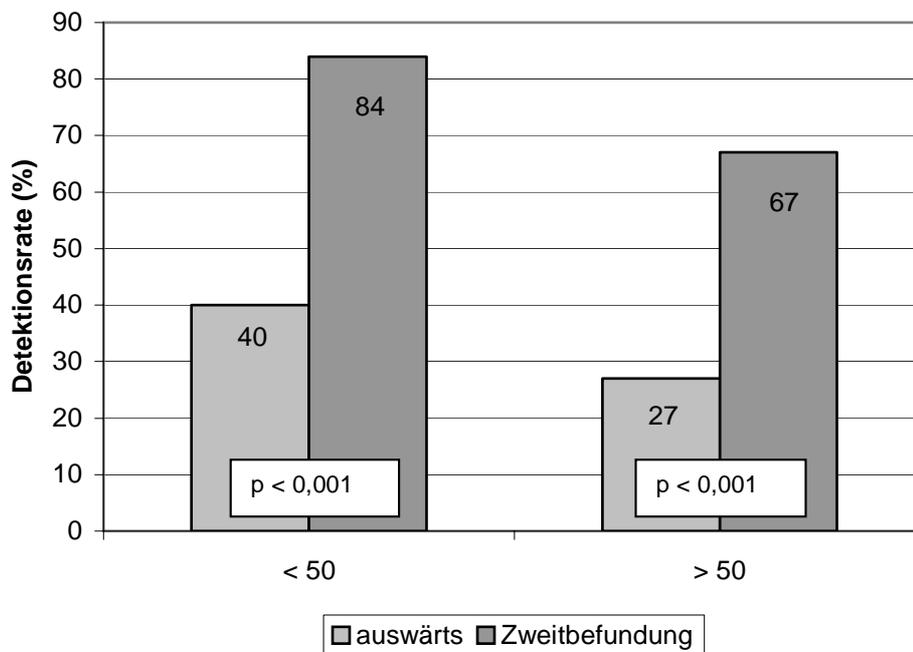


Abb. 17: benigne Läsionen



Insgesamt profitierten somit 88 der 374 Patientinnen (24%) von der Zweitbefundung, die zu einer korrekten Änderung der BI-RADS Klassifikation führte. Diese 88 Patientinnen verteilten sich auf beide Altersgruppen (35 Frauen 1. bzw. 53 Frauen 2. Altersgruppe), so dass beide Altersgruppen einen Nutzen aus der Zweitbefundung zogen. Der höhere Anteil der über 50-Jährigen war dabei nicht signifikant.

4. DISKUSSION

Diese Studie entstand mit dem Ziel, die Wertigkeit der Zweitbefundung in Abhängigkeit vom BI-RADS System zu ermitteln. Es handelte sich ausschließlich um diagnostische Mammographien, bei denen jeder Befund anhand des BI-RADS Systems (BI-RADS 1-5) eingestuft wurde. Dieses System dient der Standardisierung von Befunden mit der Ableitung von Indikationen für das weitere Vorgehen und ist dementsprechend in der S3-Leitlinie der Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland übernommen worden [14]. Zurzeit ist in Deutschland jedoch noch die diagnostische bzw. kurative Mammographie das etablierte Verfahren.

Daten über den Zusammenhang der BI-RADS Klassifikation und dem histologischen Ergebnis bei der kurativen Mammographie und der ergänzenden Sonographie liegen bisher nicht vor. Die Indikationen zur diagnostischen Mammographie führen zu einer Veränderung des Patientenkollektivs im Vergleich zu publizierten Daten der Screening-Mammographie und sind dementsprechend nicht unmittelbar auf die diagnostische Mammographie zu übertragen.

Die BI-RADS Verteilung der Zweitbefunder aus dem UKE umfasste mit 479/632 Befunden daher größtenteils maligne Einstufungen, von denen 264 Befunde mit BI-RADS 4 und 215 Befunde mit BI-RADS 5 bewertet wurden. Lediglich 11/632 Patientinnen erhielten eine benigne Einstufung (2 mal BI-RADS 1, 9 mal BI-RADS 2), während eine wahrscheinlich benigne Bewertung mit BI-RADS 3 bei 142/632 Zweitbefundungen gewählt wurde.

Vergleicht man unsere BI-RADS Einteilung mit den Werten einer Studie von Taplin et al. [42], bei der 292795 Screening-Mammographien auf die BI-RADS Einteilung hin untersucht wurden, so findet man dort im Gegensatz zu uns fast ausschließlich benigne BI-RADS Kategorisierungen. Von den 292795 miteinbezogenen Patientinnen bei Taplin, fand sich eine benigne Gruppierung in BI-RADS 1 und 2 bei 269022 Frauen (92%). 11861 Frauen (4%) wurden mit BI-RADS 3 als wahrscheinlich benigne beschrieben, während nur noch 0,64% eine maligne Einstufung erhielten (1625 mal BI-RADS 4, 243 mal BI-RADS 5). Dieser deutliche Unterschied zwischen der prozentualen Verteilung in benigne bzw. maligne Kategorien ist dadurch erklärlich, dass es sich bei Taplin et al. [42]

ausschließlich um Screening-Mammographien handelte, wohingegen bei uns ausschließlich diagnostische Mammographien berücksichtigt wurden. Da es sich bei diagnostischen Mammographien um Mammographien handelt, die aufgrund der Abklärung eines Befundes oder aber auch aufgrund familiären Risikos durchgeführt werden, ist es nahe liegend, dass die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines tatsächlich malignen Befundes höher ist als bei reinen Vorsorgeuntersuchungen. Diesbezüglich führten Dee et al. [43] in einer Studie einen Vergleich zwischen diagnostischen und Screening-Mammographien durch, in der 46857 Mammographieergebnisse eingeschlossen wurden, die sich in 10007 diagnostische und 36850 Screening-Mammographien unterteilten. Dabei konnte belegt werden, dass der Anteil an malignen Befunden bei den diagnostischen Mammographien in der Tat höher ist als bei Screening-untersuchungen. Eine Biopsieempfehlung für die diagnostischen Mammographien wurde dreimal so häufig erteilt wie für Screening-Mammographien. Durchgeführt wurde eine Biopsie bei den diagnostischen sogar neunmal häufiger als bei den Screening-Untersuchungen. Die Karzinomhäufigkeit der diagnostischen Mammographien überwog dementsprechend mit 46% die der Screening-Mammographien mit 38%.

Ein Grund für den höheren Anteil an Malignomen in unserem Kollektiv liegt zum einen sicherlich an der Selektion der Patienten, da es sich ausschließlich um vordiagnostizierte Patientinnen handelte, die sich zur Zweitbefundung mit in der überwiegenden Zahl einem sonographischen und/oder mammographischen Befund vorstellten. Zum anderen stellten sich die Hälfte der Frauen mit einem neu aufgetretenen Palpationsbefund vor, bei dem in 75% der Fälle Malignität nachgewiesen wurde. Der höhere Anteil an suspekten Befunden drückt sich folgerichtig in der BI-RADS Einstufung aus, indem 76% der Läsionen in die Kategorien 4 und 5 eingestuft wurden.

Ein maligner Befund, der durch die Histologie verifiziert wurde, fand sich in unserer Studie bei insgesamt 402/632 Patientinnen. In 397 Fällen wurde das Malignom histologisch auch bei den malignen Einteilungen (BI-RADS 4 oder 5) gefunden. fünfmal jedoch wurde ein histologisch maligner Befund in der Gruppe der mit BI-RADS 3 bewerteten Patientinnen entdeckt. Dies entspricht einer falsch-negativ Rate von 3,6% bzw. einem positiven Vorhersagewert für einen

malignen Befund von 3%. Die falsch-positiv Rate lag mit 82 Befunden bei 13%. Davon fanden sich 77 falsch-positive Befunde in der BI-RADS Kategorie 4 und 5 falsch-positive Befunde in der BI-RADS Kategorie 5.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus der Praxis von Krohn [44], die eine Überprüfung der Befundungsqualität für die Mammographie auf der Grundlage der BI-RADS Klassifikation durchführte. Bei dieser Studie wurden insgesamt 757 Untersuchungen erfasst, aus denen sich eine richtig-negativ Quote von 99,85% bei einer falsch-negativ Rate von 0,15% ergab. Allerdings wurde mit 691 Fällen der Großteil der Befunde (91%) in benigne Kategorien eingestuft und nur 28 Befunde wurden als verdächtig angesehen. Das kann daran liegen, dass in dieser Studie nicht ausschließlich diagnostische, sondern, wie auch schon bei Taplin et al [42], auch Screening-Mammographien eingeschlossen wurden, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines benignen Befundes bekanntlich deutlich höher ist [43]. Von den 28 als maligne eingestuften Befunden (BI-RADS 4 und 5) erwiesen sich 21 als maligne und 7 als benigne. Die falsch-positiv Rate liegt mit 25% bei Krohn also deutlich über der unserer Studie mit 13%.

Ebenfalls auf den positiven Vorhersagewert der BI-RADS Klassifikation hin untersucht wurden in einer Studie von Orel et al. [45] 1312 mammographische Befunde, von denen lediglich 50 Patientinnen eine benigne Wertung entsprechend BI-RADS 2 (4%) bekamen, die sich, wie bei uns auch, in allen Fällen als benigne bewahrheitete (PPV 0%). Es ließ sich im untersuchten Kollektiv in 3/141 der Kategorie 3 histologisch ein Karzinom nachweisen, so dass der positive Vorhersagewert von 2% mit dem Ergebnis aus unserer Studie vergleichbar ist.

Die Rate der falsch-negativen Befunde in unserer Studie betrug 3,5%, da 5 der 142 BI-RADS 3 klassifizierten Frauen histologisch einen malignen Befund zeigten. Bezieht man diesen Anteil jedoch auf das Gesamtkollektiv von 632 Frauen, so beträgt die falsch-negative Rate lediglich 0,8% und ist damit erfreulich niedrig. In einer älteren Studie aus dem Jahre 1992 von Varas et al. wurden 426 von 558 Frauen mit einem nicht palpablen, wahrscheinlich benignen Mammabefund (BI-RADS 3) im Verlauf kontrolliert. Bei 12 Frauen wurde im Verlauf ein maligner

Befund nachgewiesen, einem Anteil von 2% entsprechend, der mit unserem vergleichbar ist [46]. Grund für die falsch-negative Kategorisierung war hierbei in allen Fällen ein mammographischer Befund, größtenteils in Form von Mikrokalk, der zunächst als nicht eindeutig suspekt zu beschreiben war und sich erst im Verlauf konkretisierte, wie das auch bei einer von 5 falsch-negativen Patientinnen aus dem UKE der Fall war.

Eine ähnliche Studie führte 1992 auch Sickles [47] durch, bei der 3184 ebenfalls als wahrscheinlich benigne eingestufte Befunde (BI-RADS 3) bei einem Gesamtkollektiv von 34282 durchgeführten Mammographien im Verlauf kontrolliert wurden. Dabei zeigte sich eine falsch-negativ Rate von 0,5% (17/3184), vergleichbar mit unserem Wert von 0,8% des Gesamtkollektivs. Eine neuere Studie von Mendez et al. [48], die ebenfalls eine Untersuchung an BI-RADS 3 kategorisierten Patientinnen durchführte, kam zu vergleichbaren Ergebnissen. In dieser Studie fand sich ein Mammakarzinom bei 7 von 156 BI-RADS 3 Klassifizierten, die einer stereotaktischen Vakuumbiopsie unterzogen wurden. Mit einem Anteil von 4,5% falsch-negativer Befunde liegen diese Daten sogar oberhalb des Wertes unserer Studie.

Während in der Gruppe der BI-RADS 3 klassifizierten Befunde damit insgesamt vergleichbare Ergebnisse mit unserer Studie veröffentlicht wurden, finden sich in der BI-RADS 4-Klassifikation Unterschiede zu den bisher publizierten Daten. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit der Studie von Liberman et al. [49], so findet sich dort ein deutlich höherer Trend zu den malignen Kategorien. Der Anteil der Kategorie 3 lag mit 2% der Läsionen deutlich niedriger als in unserer Untersuchung (22%), wohingegen die Kategorien 4 und 5 mit 98% überwogen (76% BI-RADS 4). In der Studie von Liberman wurde der PPV von nicht palpablen mammographischen Läsionen untersucht. Auffällig ist jedoch, dass nur bei 48% der Läsionen in der Histologie auch ein maligner Befund nachweisbar war. Auch in der bereits erwähnten Studie von Dee fanden sich nur in 46% der biopsierten Läsionen ein Malignom. Dieser Anteil ist in unserer Studie mit 82% deutlich höher, bzw. die Anzahl der falsch-positiven Befunde im Vergleich zu anderen Untersuchungen erfreulich niedrig.

Insbesondere bei diagnostischen Mammographien kann der höhere Anteil an Patienten mit familiärem Brustkrebsrisiko, neu aufgetretenen Palpationsbefunden und mammographischen bzw. sonographischen Befunden die Abwägung

zwischen ausreichender Sensitivität bei vertretbarer Spezifität erschweren. Hierbei spielt die Erfahrung der Untersucher eine entscheidende Rolle. Sickles et al. [50] konnten bei einer Untersuchung von 13286 diagnostischen Mammographien nachweisen, dass die Biopsieindikation bei den Spezialisten (>5000 Mammographien pro Jahr) mit 10% der Untersuchungen unter dem der Allgemeinradiologen (16%) im selben Patientenkollektiv lag. Trotz niedriger Biopsierate wurden durch die Spezialisten im Gegenzug mit 59 Karzinomen auf 1000 Patienten nahezu doppelt so viele Malignome entdeckt wie bei den Allgemeinradiologen. Auch ist die Erfahrung mit dem BI-RADS System ein Parameter, der dabei zu einer gesteigerten Effizienz führt. So zeigte sich bei Berg et al. in einer Studie, dass gezieltes Training zu einer Steigerung der Trefferquote bei den malignen Läsionen von 73% auf 88%, bei den benignen Läsionen von 43% auf 51% führen kann [51].

Ein weiterer Aspekt unserer Studie zielte auf die Auswertung der Diagnostikmethoden. Die Kategorisierungen in das BI-RADS System basieren auf den Bewertungen der Mammographie und der Sonographie. Die in dieser Studie berechneten Werte für die Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 75% entsprechen den Daten bisher publizierter Studien zur diagnostischen Mammographie mit einer Sensitivität von 78% bis 93% [52,53,54,55]. Auch die Daten der Screening-Mammographien liegen, wie eine Meta-Analyse zeigen konnte, in einem Bereich zwischen 87 und 97%. Sie sind somit mit unseren Daten vergleichbar [56].

Bei diagnostischen Mammographien ist die Spezifität in der Regel niedriger und wird mit Werten zwischen 87 und 97% beschrieben [52,53,54,55,57]. Dabei ist die Anamnese der Patientin bei der Spezifität als beeinflussender Parameter zu werten. So zeigt sich, dass Angaben über Palpationsbefunde oder eine positive Familienanamnese zu einer Abnahme der Spezifität bzw. einer vermehrten Biopsierate führen [52,53,54,55,57]. Einer der Gründe für die relativ niedrige Spezifität der Mammographie unserer Studie könnte der hohe Anteil an Palpationsbefunden sein. Die Korrelation der mammographischen Diagnostik mit dem endgültigen Befund ist dabei in unserer Studie diskret höher als die Korrelation mit der sonographischen Befundung bei einer Spezifität von 86%.

Wird die Mammographie durch eine Ultraschalluntersuchung ergänzt, so vermag diese die Sensitivität bzw. Spezifität deutlich zu steigern, wie auch in unserer Studie gezeigt werden konnte. Dies zieht konsekutiv eine erhöhte Korrelation mit der finalen Diagnose nach sich, wie bereits auch in anderen Studien beschrieben wurde [58,59,60]. Bei Kolb konnte ein Anstieg der Sensitivität von 74% bei der Kombination von Palpation und Mammographie auf 97% durch die Kombination von Sonographie und Mammographie verzeichnet werden. Insbesondere bei zunehmender Dichte des Brustdrüsenparenchyms beschrieben Kolb et al. einen Benefit durch die zusätzliche Sonographie. Einen Anstieg der Sensitivität der Mammographie von 83% auf 91% durch den Einsatz der Sonographie beschrieben Zonderland et al. in einem Kollektiv von 4811 Patientinnen [59].

Eine vergleichbare Analyse von Durfee et al. an 298 palpablen Karzinomen zeigt ebenfalls, dass die höchste Treffsicherheit erreicht werden kann, wenn Mammographie und Sonographie als Diagnostikmethoden kombiniert werden. Dabei konnte die Sonographie die Trefferquote sogar auf 99% steigern [61]. Demgegenüber steht jedoch eine weitere Studie von Zonderland, in der ein Kollektiv von 272 Mammakarzinomen beschrieben wurde, von denen 38 der Tumore kein signifikantes sonographisches Korrelat zeigten [62]. Auch Chao et al. berichteten, dass bis zu 32% der Malignome sonographisch Benignitätskriterien wie z.B. homogene Echogenität aufwiesen [63].

Kopans wies in diesem Zusammenhang darauf hin, dass in den bisher veröffentlichten Studien die Sonographie immer in Kenntnis des mammographischen Befundes erfolgte und somit die Bewertung der Sonographie durch den mammographischen Befund beeinflusst oder sogar bevorteilt war [64]. In unserer Studie ist diesbezüglich auffällig, dass die Sonographie im Vergleich zur Mammographie im Falle differenter Bewertung der Befunde nur noch weniger als 50% der Karzinome in demselben Kollektiv diagnostizieren konnte (69% im Vergleich zu 31%). Zusätzlich wurde im Gesamtkollektiv der 632 Patientinnen nachgewiesen, dass die Mammographie der Sonographie im Nachweis eines Malignoms signifikant überlegen war.

Für eine abschließende Beurteilung der sonographischen Bedeutung in der Brustkrebsdiagnostik wurde daher eine geblindete sonographische Multi-Center-Studie gefordert, die 2003 vom American College of Radiology initiiert wurde [65].

Der letzte Teil unserer Studie konzentrierte sich auf die Bedeutung der Zweitbefundung. Dabei sollte evaluiert werden, ob und wenn ja, welche Patientinnen von dieser Zweitbefundung profitieren konnten. Das Kollektiv von Patientinnen, von denen alle Daten der Zuweiser vorlagen, umfasste 374 Frauen. Eine übereinstimmende Einteilung in eine benigne (BI-RADS 1-3) bzw. eine maligne Kategorie (BI-RADS 4 oder 5) der Primär- und Sekundärbefunder fand sich bei 277/374 Frauen, während bei 97/374 Frauen eine unterschiedliche Klassifizierung vorgenommen wurde. Ein maligner Befund wurde anschließend bei insgesamt 228/274 Frauen, ein benigner bei 146/374 Frauen in der histologischen Untersuchung vorgefunden. 205 der insgesamt 228 detektierten Karzinome wurden von beiden Untersuchern diagnostiziert. Durch die Zweitbefundung konnten jedoch 23 weitere Karzinome nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse entsprechen einer Sensitivität der Malignomdetektion bei den auswärtigen Befundern von 91% bei einer Spezifität von 60%. Die Zweitbefundung des UKE konnte die Sensitivität auf 99% und die Spezifität auf 80% steigern. Somit konnte in unserer Studie durch die Zweitmeinung ein Anstieg der Sensitivität um 8% und der Spezifität um 20% verzeichnet werden.

Eine vergleichbare Analyse führten Antinnen et al. [34] durch, bei der insgesamt 17916 Screening-Mammographien von zwei unabhängigen Radiologen befundet wurden. Dabei wurden insgesamt 68 Mammakarzinome detektiert. 57 Malignome (84%) wurden von beiden Begutachtern entdeckt. Zusätzlich wurden 7 Karzinome (10%) von dem einen und 4 weitere Karzinome (6%) von dem 2. Befunder diagnostiziert. Somit ergaben sich bei Antinnen et al. [34] nahezu identische Werte wie in unserer Auswertung. Die Sensitivität konnte bei ihm von 94% durch die Doppelbefundung auf 97% gesteigert werden, die Spezifität blieb weitestgehend konstant bei 97%. Auch diese Werte sind durchaus mit unseren vergleichbar.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie von Thurfjell et al. [33] decken sich ebenfalls weitestgehend mit unseren. Dabei wurden 11343 Frauen mit eingeschlossen, von denen insgesamt 74 Frauen ein Mammakarzinom hatten. 56 Karzinome (76%) wurden wiederum von beiden, 12 weitere (16%) von dem ersten und 6 weitere Malignome (8%) von dem zweiten Radiologen entdeckt. Somit konnte auch hierbei mit Hilfe der Doppelbefundung eine bessere Trefferquote erzielt werden. Allerdings handelte es sich bei Thurfjell et al. [33],

wie auch schon bei Antinnen et al. [34], um reine Screening-Mammographien, was die niedrige Malignitätsrate von 0,4% bzw. 0,7% erklärt. Außerdem wurde bei diesen beiden Studien die Doppelbefundung unabhängig durchgeführt, d.h. die Zweitbefunder hatten keine Kenntnis über die Primärbefundung. Im Gegensatz dazu waren bei uns die Ergebnisse der Erstbefunder bekannt, so dass die Evaluierung der Zweitbefunder im Grunde nicht mehr unabhängig durchgeführt werden konnte und durch die Meinung ihrer Vorgänger beeinflusst wurde. Dennoch wurden im Endeffekt in allen 3 Studien sehr ähnliche Ergebnisse erzielt.

Desgleichen konnten weitere Studien, die ebenfalls die Effektivität der Doppelbefundung bei Screening-Mammographien bewerten wollten, übereinstimmend einen Anstieg der Sensitivitäten verzeichnen. So führten Anderson et al. [66] und Warren and Duffy [67] zwei große Studien mit über 30000 Frauen durch, bei denen eine Doppelbefundung erfolgte. Anderson et al. [66] verzeichneten dabei eine Steigerung der Sensitivität um 10%, bei Warren and Duffy [67] wurde sogar eine Steigerung um 14% beschrieben. Diese Werte liegen jeweils deutlich über der von uns erreichten Steigerung der Sensitivität um 7,5%. Einen im Vergleich dazu sehr geringen Anstieg der Sensitivität, der durch eine unabhängige Doppelbefundung erreicht werden konnte, beschreiben Denton and Field [68] mit Werten zwischen 1,5 und 4,2% im Verlauf von 3 Jahren.

Ein Problem der Zweitbefundung stellt die mit ihr steigende Rate der falsch-positiven Befunde dar. Dadurch steigt parallel auch die Zahl unnötiger Biopsien [17]. In unserer Studie war dieser Anstieg jedoch relativ gering. Nur 6 Patientinnen (1,6%) wurden von einer auswärtigen benignen Klassifizierung (alle BI-RADS 3) durch die Zweitbefundung in die maligne Kategorie 4 umgestuft. Somit mussten diese 6 Frauen einer stanziobiopsischen und/oder operativen Abklärung unterzogen werden, in der keine Malignität nachgewiesen wurde. Das bedeutet, dass diese 6 Frauen unnötigerweise operiert wurden und dadurch einer überflüssigen psychischen Belastung ausgesetzt wurden. Rechtfertigen kann man die fälschlicherweise erfolgte Umstufung dadurch, dass 2 Patientinnen in der Galaktographie einen Gangabbruch bei vorliegender Papillomatose zeigten, und dass eine weitere Patientin ebenfalls eine

Papillomatose hatte, die sich mammographisch als suspekter Mikrokalk darstellte. Eine nachgewiesene Papillomatose stellt jedoch trotz benigner Histologie eine Operationsindikation dar.

Die restlichen 3 Frauen bekamen zunächst nur eine stanzbiotische Abklärung, die keinen malignen Befund erbrachte, was anschließend auch mittels Verlaufskontrolle belegt werden konnte. Diesen 3 Frauen wurde somit, trotz der falsch-positiven Kategorisierung, keine unnötige Operation zugemutet.

Demgegenüber stehen jedoch die Vorteile, die die Zweitbefundung mit sich bringt. Nicht nur der Anstieg der Karzinomdetektion hat sich als vorteilhaft erwiesen. Auch die Fälle, die in der Primärbefundung zunächst als maligne eingestuft wurden, durch die Zweitbefundung dann aber korrekterweise in eine benigne Kategorie herabgestuft wurden, also die auswärts falsch-positiv eingestuften Befunde, müssen berücksichtigt werden.

In unserer Studie betraf diese Konstellation 68 Patientinnen, die von den auswärtigen Befundern in die BI-RADS Kategorie 4 bzw. 5 klassifiziert wurden und für die somit zunächst eine Operationsindikation gestellt wurde. Durch die Zweitbefundung konnte diese maligne Klassifizierung (18%) jedoch revidiert und korrekterweise in eine benigne Kategorie (BI-RADS 1-3) geändert werden. Die benigne Kategorisierung wurde anschließend mittels Verlaufskontrolle und/oder Histologie verifiziert. Bei 19 dieser 68 Patientinnen erfolgte eine histologische Überprüfung, zumeist mittels Stanzbiopsie. Den restlichen 49 Frauen aus dieser Gruppe konnte mit Hilfe der Zweitmeinung die Operation erspart werden, was immerhin 13% des Gesamtkollektivs entspricht.

Folglich ist die Zweitbefundung in der Mammadiagnostik als sinnvolle zusätzliche Diagnostik anzusehen. Allein in unserer Studie profitierten 88 Frauen, d.h. fast ein Viertel des Gesamtkollektivs, von dieser Zweitmeinung. Durch die Zweitbefundung wurden 20 zusätzliche Mammakarzinome entdeckt, die andernfalls erst später diagnostiziert worden wären. Dadurch konnte diesen Patientinnen früher eine Therapie ermöglicht werden. Schwerere Verläufe konnten dadurch gegebenenfalls verhindert und die Chance auf Heilung erhöht werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das BI-RADS System wurde vom American College of Radiology entwickelt, damit mammographische und mittlerweile auch sonographische Befunde anhand einer 6er-Klassifikation standardisiert werden können. In unserer Studie sollte dabei die Wertigkeit der Zweitbefundung anhand des BI-RADS Systems überprüft werden. Das Patientenkollektiv umfasste 632 Frauen, die von niedergelassenen Radiologen zur Zweitbefundung in das Universitätsklinikum überwiesen wurden. Von 374 Patientinnen dieses Kollektivs lagen alle Untersuchungsbefunde aus Mammographie und Sonographie der Überweiser vor.

Bedingt durch die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs, bei dem nur diagnostische Mammographien und keine Screening-Mammographien berücksichtigt wurden, war der Anteil an Einstufungen in die BI-RADS Kategorien 3-5 mit 98% sehr hoch. In Korrelation zu den BI-RADS Kategorisierungen war dementsprechend der Anteil der malignen Läsionen größer als der der benignen Läsionen. Die Anwendung des BI-RADS Systems bei der diagnostischen Mammographie in Kombination mit der Sonographie führte in unserer Studie in der BI-RADS Kategorie 3 zu einem geringen Anteil an falsch-negativen Einstufungen, 5 von 142 Patientinnen wurden falsch-negativ eingestuft.

Hinsichtlich der Diagnostikmethoden ist die Mammographie als alleinige Diagnostikmethode der Sonographie in der Übereinstimmung mit dem endgültigen Befund überlegen. Die Mammographie erreichte insgesamt eine Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 75%, während bei der Sonographie die Sensitivität bei 86% und die Spezifität bei 76% lag. Insbesondere in der Detektion eines Malignoms konnte ein signifikanter Vorteil der Mammographie gegenüber der Sonographie nachgewiesen werden ($p=0,005$). Die beste Korrelation wurde jedoch durch die kombinierte Anwendung beider Untersuchungsmethoden erreicht. Die Sensitivität im Malignomnachweis wurde signifikant auf 97% gesteigert.

Die unabhängige Zweitbefundung im Rahmen der diagnostischen Mammographie führte in unserem Kollektiv zu einer signifikanten Steigerung der Übereinstimmung von diagnostischer Einschätzung anhand des BI-RADS Systems und dem endgültigen histologischen Ergebnis, insbesondere in den BI-RADS

Kategorien 3 und 4. Insgesamt führte die Zweitbefundung in 26% zu einer Änderung der diagnostischen Bewertung. Es profitierte fast jede 4. Frau von der Zweitbefundung, während nur in 2% eine falsche Änderung der diagnostischen Einschätzung durch die Zweitbefundung erfolgte.

Die Sensitivität der Malignomdetektion konnte von 92% in der Primärbefundung auf 99% in der Sekundärbefundung gesteigert werden. Entsprechend kam es auch zu einem Anstieg der Spezifität. Bezüglich der einzelnen Untersuchungsparameter erreichte auch in dem 374 Frauen umfassenden Kollektiv die Kombination aus Mammographie und Sonographie die höchste Korrelation, gefolgt von Mammographie und Sonographie als alleinige Parameter.

Hinsichtlich der Altersverteilung ergab sich, dass beide Altersgruppen von der Zweitbefundung profitieren konnten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die unabhängige Zweitbefundung in der diagnostischen Mammographie eine sinnvolle Addition in der Diagnostik darstellt und einen festen Stellenwert in der Diagnostik finden sollte, insbesondere bei Patientinnen, die nicht am Mammographie-Screening teilnehmen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Schulz-Wendtland R, Sinn HP (2004): Radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms, Teil 1: Pathologie und Röntgenmammographie. *Der Radiologe*, 44: 517-540
2. International Agency for Research on Cancer (2002). Lyon, Frankreich. www-dept.iarc.fr/cgi-bin/exe/eucanf
3. Dronkers DJ, Hendriks JH, Holland R, Rosenbusch G (1999): Lehrbuch Radiologische Mammadiagnostik, Thieme Verlag
4. Engel J, Nagel G, Breuer E, Meisner C, Albert US et al. (2001): Primary breast cancer therapy in six regions of Germany. *Eur J Cancer*, 38: 578-585
5. Kuhl C (2003): Früherkennung des familiären Mammakarzinoms- Was leisten die verschiedenen Verfahren Mammographie, Ultraschall, MRT? *Der Onkologe*, 9: 1020-1022
6. WHO (1981): Histological typing of breast tumors. International Histological Classification of Tumors. World Health Organisation, Geneva
7. van Diest PJ, Belien JA, Zanstra PE et al. (1994): Integrated decision support system/image archive for histological typing of breast cancer using a relation oriented inference system. *Histopathology*, 25: 253-259
8. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B (1993): Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast protocol B-06.10- year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*, 71: 2507-2517
9. Leitlinien Mammadiagnostik der dt. Röntgengesellschaft
10. Hill D, White V, Jolley D et al. (1988): Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-Analysis of Studies investigating breast self examination and extent of disease in patients with breast cancer. *Br Med J*, 297: 271-275
11. Semiglazov VF, Moiseenko VM, Manikhas AG et al. (1999): Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of cancer. *Vopr Onkol*, 45: 265-71
12. Thomas DB, Gao DL, Ray RM et al (2002): Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. *J Natl Cancer Inst*, 94 (19): 1445-57
13. Hackshaw AK, Paul EA (2003): Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 88: 1047-53

14. Schulz KD, Albert US (eds). Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München: W.Zuckerschwerdt Verlag, 2003
15. Perry NM, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S (2001): Commission of the European Communities: European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. Office for official publications of the European Communities, 3rd edn CEC, Luxembourg
16. Bauer M, Madjar H (2000): Mammographie. Radiologe, 40: 1114-1123
17. Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Bautz W (2002): Der Stellenwert von CAD-Systemen. Radiologe, 42: 270-274
18. Bird RE, Wallace TW, Vankabas BC (1992): Analysis of cancers missed at screening mammography. Radiology, 184: 613-617
19. Nystrom L, Andersson L, Bjurstam N et al. (2002): Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet, 359: 909-919
20. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, Ljungquist U, Lundstrom B, Manson JC, Eklund G (1985): Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet, 13: 829-832
21. Tabar L, Vitak B, TonyChen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA (2001): Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer, 91: 1724-1731
22. Fagerberg G, Baldetorp L et al. (1995): Effects of repeated mammographic screening on breast cancer stage distribution. Results from a randomised study of 92934 women in a Swedish county. Acta Radiol Oncol, 24: 465-473
23. Sharpio S, Coleman EA, Broeders M et al. (1998): Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening network and the network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. Int J Epidemiol, 27: 735-742)
24. Lidbrink E (1995): Mammographic screening for breast cancer. Karolinska Institutue Stockholm, Sweden
25. Fournier D v (1996): Kosten-Nutzenanalyse beim Mammographie-Screening. Radiologe, 36: 300-305
26. Bundesamt für Strahlenschutz, Stand April 2003

27. Schreer I (2003): Sonographie in der Mammadiagnostik. Radiologe up2date2, 161-172
28. Milz P, Kessler M, Köster A, Reiser M (1997): Moderne Ultraschall Diagnostik der weiblichen Brust- Möglichkeiten und Grenzen. Radiologe, 37: 636-642
29. Deutsche Röntgengesellschaft, Fischer U (2003): Mammographiebefundung nach BIRADS, Thieme, Stuttgart
30. Hergan K, Oser W, Längle jun. I (2002): Implementierung der BIRADS-Klassifikation in Kombination mit einer Organisation der perkutanen Nadelbiopsie von Brustläsionen: Erfahrungen, Reaktionen. Fortschr Röntgenstr, 174: 1516-1521
31. Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR (1994): Variability in radiologists' interpretations of mammograms. N Engl J Med, 331: 1493-1499
32. Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA (2001): Mammographic Characteristics of 115 Missed Cancers Later Detected with Screening Mammography and the Potential Utility of Computer-aided Detection. Radiology, 219: 192-202
33. Thurfjell EL, Lernevall KA, Taube AAS (1994): Benefit of Independent Double Reading in a Population-based Mammography Screening program. Radiology, 191: 241-244
34. Antinnen I, Pamilo M, Soiva M, Roiha M (1993): Double Reading of Mammography Screening Films- One Radiologist or Two? Clinical Radiology, 48: 414-421
35. Freer TW, Ullsley MJ (2001): Screening Mammography with Computer-aided Detection: Prospective Study of 12860 Patients in a Community Breast Center. Radiology, 220: 781-786
36. Kegelmeyer WP, Prudeda JM, Bourland PD, Hillis A, Riggs MW, Nipper ML (1994): Computer-aided mammographic screening for spiculated lesions. Radiology, 191: 331-337
37. American College of Radiology (1993): Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology
38. Duda VF: S1-Leitlinie Mammosonographie. Deutsche Gesellschaft für Senologie 2001

39. American College of Radiology (2003): Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADSTM Sonography). 1st ed. Reston, VA: American College of Radiology
40. Cohen JA (1960): A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Measurement*, 20: 37-46
41. Landis JR, Koch GG (1977): The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33: 159-174
42. Taplin SH, Ichikawa LE, Kerlikowske K, Ernster VL, Rosenberg RD, Yankaskas BC et al. (2002): Concordance of Breast Imaging Reporting and Data System Assessments and Management Recommendations in Screening Mammography. *Radiology*, 222: 529-535
43. Dee KE, Sickles EA (2001): Medical Audit of Diagnostic Mammography Examinations: Comparison with Screening Outcomes Obtained Concurrently. *AJR*, 176: 729-733.
44. Krohn BR (2003): Erfahrungen mit einem Qualitätskontrollsystem für die Mammographie in der Praxis. *Radiologe*, 43: 306-309
45. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC (1999): BI-RADS Categorization as a Predictor of Malignancy. *Radiology*, 211: 845-850
46. Varas X, Leborgne F, Leborgne JH (1992): Nonpalpable, Probably Benign Lesions: Role of Follow-up Mammography. *Radiology*, 184: 409-414
47. Sickles EA (1991): Periodic Mammographic Follow-up of Probably Benign Lesions: Results in 3184 Consecutive Cases. *Radiology*, 179: 463-468
48. Mendez A, Cabanillas F, Echenique M, Malekshamran K, Perez I, Ramos E (2004): Evaluation of Breast Imaging and Reporting Data System Category 3 Mammograms and the Use of Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in a Nonacademic Community Practice. *American Cancer Society*, Volume 100, Number 4: 710-714
49. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD (1998): The Breast Imaging Reporting and Data System: Positive Predictive Value of Mammographic Features and Final Assessment Categories. *American J Roentgenol*, 171: 35-40
50. Sickles EA, Wolverson DE, Dee KE (2002): Performance parameters for screening and diagnostic mammography: Specialist and general radiologists. *Radiology*, 224: 861-869

51. Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, Crewson PE (2002): Does training in the breast imaging reporting and data system (BIRADS) improve biopsy recommendations or feature analysis agreement with experienced breast imagers at mammography? *Radiology*, 224: 871-880
52. Duijm LE, Guit GL, Zaat JO, Koomen AR, Willebrand D (1997): Sensitivity, specificity and predictive values of breast imaging in the detection of cancer. *Br. J Cancer*: 76, 377-381
53. Flobbe K, van der Linden ES, Kessels AG, van Engelshoven JM (2001): Diagnostic value of radiological breast imaging in a non-screening population. *Int J Cancer*, 92: 616-618
54. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR, Wells WA, Carney PA (2000): Mammography in 53803 women from the New Hampshire mammography network. *Radiology*, 217: 832-840
55. Eltahir A, Jibril JA, Squair J, Heys SD, Ah-See AK, Needham G (1999): The accuracy of "one stop" diagnosis for 1110 patients presenting to a symptomatic breast clinic. *J R Coll Surg Edinb*, 44: 226-230
56. Mushlin AJ, Kouides RW, Shapiro DE (1998): Estimating the accuracy of screening mammography: a meta analysis. *Am J Prev Med*, 14: 143-153
57. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC (2002): Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 94: 1151-1159
58. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (2002): Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27825 Patient Evaluations. *Radiology*, 225: 165-175
59. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermanns J, van der Vijver MJ, van Voorthuisen AE (1999): Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology*, 213: 413-422
60. Moss HA, Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Lomas DJ, Warren RM (1999): How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant lesions in the symptomatic population? *Clin Radiol*, 54: 676-682

61. Durfee SM, Selland D-LG, Smith DN, Lester SC, Kaelin CM, Meyer JE (2000): Sonographic Evaluation of Clinically Palpable Breast Cancers Invisible on Mammography. *Breast Journal*, 6: 247-251
62. Zonderland HM, Hermanns J, Coerkamp EG (2000): Ultrasound variables and their prognostic value in a population of 1102 patients with 272 breast cancers. *Eur Radiol*, 10: 1562-1568
63. Chao TC, Lo YF, Chen CH, Chen MF (1999): Prospective sonographic study of 3093 breast tumors. *J Ultrasound in Medicine*, 18: 363-370
64. Kopans D (2004): Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR*, 182: 489-491
65. Berg WA (2003): Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *AJR*, 180: 1225-1228
66. Anderson EDC, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE (1994): The Efficacy of Double Reading Mammograms in Breast Screening. *Clinical Radiology*, 49: 248-251
67. Warren RML, Duffy SW (1995): Comparison of single reading with double reading of mammograms, and change in effectiveness with experience. *The British Journal of Radiology*, 68: 958-962
68. Denton ERE, Field S (1997): Just how valuable is Double Reading in Screening Mammography? *Clinical Radiology*, 52: 466-468

7. DANKSAGUNG

Diese Arbeit entstand in der Zeit von 2003 bis 2006 im Radiologischen Zentrum der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Herrn Prof. Dr. med. G. Adam danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung das Thema bearbeiten zu können.

Herrn PD Dr. J. Lorenzen danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und ganz besonders für das stetige und engagierte Zusammenarbeiten und die zahlreichen Hilfestellungen während der gesamten Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt allen hier nicht genannten Damen und Herren der Abteilung, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit behilflich waren.

Ganz besonders möchte ich auch meinen Eltern und meinem Freund Gunnar danken, die mich während dieser Zeit besonders unterstützten.

8. LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN:

Geburtsdatum: 18.07.1980
Geburtsort: Darmstadt
Eltern: Dr.-Ing. Hans Wedel, Chemiker
Ulrike Wedel-Durst, geb. Durst, Lehrerin
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Konfession: evangelisch

SCHULISCHE AUSBILDUNG:

1986-1990 Grundschole Nieder-Ramstadt
1990-1999 Georg-Büchner-Schule, Gymnasium Darmstadt
1999 Allgemeine Hochschulreife

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG:

1999-2002 Studium der Humanmedizin, Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg (1.- 6. Semester)
seit 2002 Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
August 2001 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
August 2002 1. Teil der Ärztlichen Prüfung
März 2005 2. Teil der Ärztlichen Prüfung
vorauss. 2006 3. Teil der Ärztlichen Prüfung

KLINISCHE AUSBILDUNG:

März- 1. Tertial des Praktischen Jahres, Klinik für Diagnos-
August 2005 tische und Interventionelle Radiologie, Universitäts-
klinikum Hamburg-Eppendorf

August - 2. Tertial des Praktischen Jahres (8 Wochen), Chirurgische Klinik, Diakonie Krankenhaus Alten Eichen, Hamburg
Oktober 2005

Oktober - 2. Tertial des Praktischen Jahres (8 Wochen), Department of Surgery, Nepean Hospital, Western Clinical School, University of Sydney, Australia
Dezember 2005

Dezember 2005- 3. Tertial des Praktischen Jahres, Medizinische Klinik, Albertinen-Krankenhaus Hamburg
März 2006

BERUFLICHE AUSBILDUNG:

seit Mai 2006: Assistenzärztin im Zentrum für Bildgebende Diagnostik und Interventionen, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf

9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: