

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Evaluation der Nahinfrarotmammographie in der Diagnostik des  
Mammakarzinoms“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Christoph Martin

aus Berlin

Gutachter/in:      1. Priv.-Doz. Dr. med. F. Diekmann  
                         2. Prof. Dr. med. C. Bremer  
                         3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Rodenwaldt

**Datum der Promotion: 19. 11. 2010**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	5
1.2 Das Mammakarzinom	8
1.2.1 <i>Anatomie und Histologie der Brust und des Brustdrüsenkörpers</i>	8
1.2.2 <i>Pathologie der Mamma</i>	9
1.2.3 <i>Diagnostik des Mammakarzinoms</i>	14
1.2.3.1 Die Mammographie	14
1.2.3.2 Sonographie der Mamma	19
1.2.3.3 Magnetresonanztomographie (MR-Mammographie/MRM)	19
1.2.3.4 Optische Mammographie (CTLM)	20
<b>2 Fragestellungen</b>	<b>25</b>
<b>3 Material und Methodik</b>	<b>26</b>
3.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien und Patientenkollektiv</i>	26
3.2 <i>Technische Daten der verwendeten Systeme</i>	28
3.3 <i>Auswertungsmodalitäten</i>	30
3.4 <i>Auswertungskriterien</i>	34
3.5 <i>Statistische Methoden</i>	38
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>42</b>
4.1 <i>Absolute Häufigkeitsverteilungen</i>	42
4.2 <i>Sensitivität und Spezifität</i>	47
4.3 <i>Genauigkeit (Accuracy)</i>	48
4.4 <i>Wilcoxon-Test</i>	50
4.5 <i>ROC-Analyse</i>	52
4.6 <i>Intra- und Inter-Rater-Reliabilität</i>	74
4.7 <i>Multiple lineare Regression</i>	76
<b>5 Diskussion</b>	<b>79</b>
5.1 <i>Einschränkung der Aussagefähigkeit der Studie</i>	85
<b>6 Zusammenfassung und Perspektiven</b>	<b>89</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>97</b>
<b>9 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>99</b>
<b>10 Anhang</b>	<b>100</b>
10.1 <i>Eidesstattliche Erklärung</i>	100
10.2 <i>Lebenslauf</i>	101
10.3 <i>Danksagung</i>	102

## ***1 Einleitung***

In den westlichen Industrienationen haben maligne Tumorerkrankungen in den letzten Jahren in ihrer Inzidenz und Prävalenz kontinuierlich zugenommen [1-3]. Das Karzinom der Mamma nimmt als häufigster bösartiger Tumor der Frau in den westlichen Industrienationen hierbei einen besonderen Stellenwert ein.

In der Früherkennung des Karzinoms der Mamma spielt neben der klinischen Untersuchung des Brustdrüsengewebes durch den Patienten selbst oder den untersuchenden Arzt die bildgebende Diagnostik die entscheidende Rolle. Durch flächendeckende Sekundärprävention im Rahmen von Screeninguntersuchungen bei Frauen zwischen 50 und 70 Lebensjahren mittels Mammographie ist es möglich, malignes Tumorwachstum auch bei klinisch unauffälligen Patienten nachzuweisen. Jedoch werden die aktuellen Ergebnisse der Screeningmammographie von manchen Autoren nicht als ausreichend und zufrieden stellend angesehen [4]. Selbst bei Befürwortern von Screeningverfahren wird deutlich, dass viele Tumore durch Mammographiescreening allein nicht entdeckt werden können [5, 6].

Es ist aus diesem Grund sehr wünschenswert, das Verfahren der Screeningmammographie weiterzuentwickeln bzw. ergänzende und/oder alternative Verfahren zur Früherkennung des Karzinoms der Mamma zu evaluieren.

In der vorliegenden Arbeit soll nun überprüft werden, ob der Einsatz der optischen Mammographie am Beispiel der Computer-Tomographischen-Laser-Mammographie (computed tomography laser mammography/CTLM), die auf der Verwendung von Laserstrahlen im Nahinfrarotbereich beruht, die Diagnostik des Mammakarzinoms verbessern kann.

## ***1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms***

Nach Schätzungen der WHO ist das Karzinom der weiblichen Brust mit 22% aller Fälle die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau [7].

Auf Grund der hohen Prävalenz und Inzidenz stellt Brustkrebs weltweit ein großes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar.

Im internationalen Vergleich weist dieses Problem jedoch eine große Varianz auf.

Dieses Problem ist in Europa und Nordamerika besonders ausgeprägt, da das Karzinom der Mamma in der westlichen Welt wesentlich häufiger auftritt als in Asien oder Afrika [1, 7].

Die höchste Inzidenz weisen aktuell mit 99.4 pro 100.000 Einwohner die USA auf. So schätzt man, dass jede siebte bis achte Einwohnerin der USA im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt [7-9].

Am niedrigsten ist die Inzidenz von Brustkrebs in Zentralafrika, wo nur 16.5 von 100.000 Einwohnern eine maligne Tumorerkrankung der Mamma entwickeln [1].

Da sich die Häufigkeit von Brustkrebs bei Migranten aus einer Region mit niedriger Brustkrebshäufigkeit in ein Land mit hoher Häufigkeit innerhalb von ein bis zwei Generationen an die Erkrankungshäufigkeit des neuen Heimatlandes anpasst, lassen sich die hohen Brustkrebsraten in westlichen Ländern nicht allein durch genetische Faktoren erklären [10].

Laut statistischem Bundesamt bzw. Robert-Koch-Institut [11] lag im Jahre 2007 in der Bundesrepublik Deutschland bei ungefähr jedem vierten Sterbefall (26,27 %) ursächlich eine bösartige Neubildung vor. In Folge dieser Erkrankungen verstarben im Jahr 2007 217.289 Personen in der Bundesrepublik Deutschland. Bei Männern waren die bösartigen Neubildungen der Atmungsorgane (29.121 Verstorbenen) und der Prostata (11.448 Verstorbenen) die häufigsten Krebsarten in der Todesursachenstatistik. Demgegenüber nahmen im Jahr 2007 die malignen Tumoren der Brustdrüse bei den Frauen in Deutschland einen besonderen Stellenwert ein. Im Rahmen dieser Erkrankung verstarben mit 16.780 Verstorbenen mehr Patientinnen als an den Folgen von bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge (12.374 Verstorbenen) bzw. der Neoplasien des Dickdarmes (9.328 Verstorbenen) [11].

Das errechnete Risiko von Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken, wird in Deutschland mit 9,2% angegeben. Daraus folgt, dass hierzulande durchschnittlich ungefähr jede elfte Frau im Laufe ihres Lebens an einem bösartigen Tumor ihrer Brustdrüse erkrankt [12].

Ferner fand in der Bundesrepublik im Laufe der fünfziger bis achtziger Jahre ein kontinuierlicher Anstieg der Mortalität statt. Erst Mitte der achtziger Jahre stabilisierte sich dieser Zustand. Seit Mitte der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts scheint es, als würde die Mortalität trotz steigender Inzidenz fallen [12].

Die genannte Abnahme der Mortalität beruht neben den fortschrittlichen Therapieoptionen auf der Tatsache, dass es durch Verfeinerung der Diagnostik gelingt, in einem Teil der Fälle maligne Mammatumore in einem frühen Stadium zu erkennen. Von einigen Autoren wird der Früherkennung und der verbesserten Therapie ungefähr ein gleichwertiger Stellenwert für die Verringerung der Mortalität zugestanden [13].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Brustkrebspatientinnen betragen derzeit über alle Stadien betrachtet ca. 81 % [12].

Damit ist die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind, im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen nach Daten des Robert-Koch-Institutes relativ günstig. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für Frauen bei Karzinomen des Magens nur 31% und bei Lungenkrebs 15 % [11].

Die folgenden Tabellen geben die Situation in der Bundesrepublik nach Daten des Robert-Koch-Institutes wieder:

<b>Brustkrebs der Frau in Deutschland</b> (Fälle pro 100.000/Einwohner)		
<b>Frauen</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Mortalität</b>
bis unter 15	0	0
15 bis unter 35	9	1
35 bis unter 40	53	7
40 bis unter 45	105,4	15,4
50 bis unter 55	221,1	39,7
55 bis unter 60	286,9	58,3
60 bis unter 65	299,1	75,8
65 bis unter 70	303,2	89,7
70 bis unter 75	275,9	101,7

*Tabelle 1: Brustkrebs der Frau in Deutschland (2004)*

Demgegenüber ist die Prognose bei männlichen Betroffenen als schlechter anzusehen [14-16]. Eine bösartige Neubildung der männlichen Brustdrüse stellt die Ausnahme dar. Das Geschlechterverhältnis liegt aktuell bei etwa 100 : 1 (betroffenen Frauen : Männern) [12].

Auf Grund der geringen Inzidenz und Prävalenz ist von einem geringen Bewusstsein über diese Erkrankungsform innerhalb der Bevölkerung auszugehen. Dieses hat zur Folge, dass der Brustkrebs beim Mann meist erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium erkannt wird. Ferner tritt das Mammakarzinom des Mannes im Median in höherem Lebensalter als bei Frauen auf [14, 16].

In Studien, in denen jedoch betroffene Männer und Frauen mit einander entsprechendem Alter und vergleichbaren Tumorstadien verglichen wurden, zeigten sich keine Unterschiede in der Prognose dieser Erkrankung [17, 18].

Die Empfehlungen der Mammographieuntersuchungen und Brustkrebstherapien sind jedoch auf die betroffenen Frauen zugeschnitten.

Der Nutzen dieser Screeninguntersuchungen ist laut Literatur bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr besonders hoch einzustufen [19]. Für diese Gruppe konnte mit Hilfe der Mammographie im Rahmen der Früherkennung eine signifikante Senkung der Mortalität dieser Erkrankung erreicht werden [19, 20]. Bei Frauen außerhalb dieser Altersgruppe konnte ebenfalls ein positiver Effekt verzeichnet werden, jedoch war das Ausmaß der Mortalitätssenkung nicht so ausgeprägt [20, 21].

Bei jüngeren Frauen ist der Nutzen der Mammographie deutlich kritischer zu bewerten. Die niedrige Inzidenz in dieser Altersgruppe führt zu einer geringen absoluten Risikoreduktion. Zusätzlich ist durch das dichtere Brustdrüsengewebe die Sensitivität der Mammographie eingeschränkt. Es müssten 2.500 Frauen über einen Zeitraum von zehn Jahren mammographisch untersucht werden, um bei einer Frau dieser Altersgruppe den Tod durch Brustkrebs verhindern zu können [21]. In der Screeningaltersgruppe müssten hierfür 1.000 Frauen 10 Jahre lang untersucht werden [4].

Aus diesem Grund haben nach den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Ende des 70. Lebensjahres alle 24 Monate einen Anspruch auf die Früherkennung von Brustkrebs mittels Mammographiescreening.

## ***1.2 Das Mammakarzinom***

### ***1.2.1 Anatomie und Histologie der Brust und des Brustdrüsenkörpers***

Die weibliche Brustdrüse besteht aus zwölf bis zwanzig Einzeldrüsen, den Lobuli glandulae mammariae (Drüsenlappen). Die einzelnen Lobuli bestehen aus einer Lage kubischen Epithels, das durch eine Basalmembran vom umgebenden Gewebe abgetrennt ist. Das umgebende Gewebe weist individuell stark unterschiedliche Verhältnisse von Fett- und Bindegewebsstrukturen auf, die für die Form der Mamma entscheidend sind.

Jeder der Drüsenlappen besteht aus 30 bis 80 milchproduzierenden Lobuli (Drüsenläppchen), die aus mehreren Drüsenendstücken, den Azini, aufgebaut sind. Diesen Endstücken sind myoepitheliale Zellen angelagert, die unter Oxytocineinfluss die Muttermilch aktiv austreiben. Die Abgabe der Milch erfolgt während der Laktation von den Azini in die Ausführungsgänge (Ductus lactiferi). Diese münden, nachdem sie eine spindelförmige Aufweitung (Sinus lactiferus) erfahren haben, an der Mamille.

Der Aufbau der Brust erfährt während des Lebens, gesteuert durch die Hormone Prolaktin, Östrogene und Progesteron, starke Veränderungen. Nach der Geburt ist das Gangsystem der Brust im Bindegewebe angelegt. Seine Ductus münden im Drüsenfeld, das sich in der späteren Entwicklung zur Mamille ausbildet. Im Rahmen der hormonellen Umstellung in der Pubertät kommt es zur Vermehrung und zum Wachstum der Lobuli und zur Zunahme der Verzweigung des Milchgangsystems. Zu diesem Zeitpunkt weist die Brust einen sehr dichten Drüsenkörper mit sehr geringem Fettgewebsanteil auf. In der Mammographie stellt sich deshalb ein kontrastarmes Bild dar, so dass eine Beurteilung der Brust mittels Mammographie erschwert ist. In der Zeit zwischen dem Beginn der Geschlechtsreife bis zur Menopause finden im Zuge der einzelnen Zyklusphasen bzw. in der Schwangerschaft auf Grund von hormonellen Veränderungen größere Umbauprozesse statt. Insbesondere in der Schwangerschaft erfolgt eine Vermehrung und Vergrößerung der einzelnen Lobuli bei gleichzeitiger Verdrängung des Bindegewebes. Das Maximum dieser Umbauprozesse wird schließlich in der Stillzeit erreicht. Nach der Stillzeit entspricht der Zustand der Brust wieder der Beschaffenheit vor der Schwangerschaft.

Im Laufe des Lebens verändert sich jedoch zusätzlich auch der Fettgewebsanteil der Brust. Auf Grund dieses Prozesses nimmt die Dichte des Brustdrüsenorgans ab.

Dieser als Involution bezeichnete Prozess läuft oft in bestimmten Stadien ab und weist eine hohe individuelle Varianz auf. Im typischen Fall ist für die Beschreibung dieses Vorganges die gesamte Brust in vier Quadranten aufzuteilen, welche die Mamille als Mittelpunkt umgeben. Zu

Beginn erfolgt direkt retromamillär eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes durch erhöhte Fetteinlagerung. Anschließend wird vor allem im medialen unteren Quadranten der Brust Brustdrüsengewebe durch Fettgewebe ersetzt. Dieser Prozess setzt sich in der Folge im lateral unteren und medial oberen Quadranten fort. Es resultiert eine ungleiche Verteilung des Drüsenkörpers. Insbesondere im oberen lateralen Quadranten herrscht im Verhältnis zu den anderen Quadranten im Laufe des Lebens ein dichteres Drüsenparenchym vor. Auf Grund dieses erhöhten Drüsenanteils im oberen äußeren Quadranten findet sich hier auch mit ca. 37% der Großteil der Karzinome, da diese zum überwiegenden Teil vom Parenchym der Lobi und Ductus ausgehen [21, 22].

Infolge der resultierenden Verteilung des Drüsengewebes werden Karzinome im Bereich des unteren medialen Quadranten seltener als im oberen äußeren Quadranten gefunden [22, 23].

Als Folge des fortschreitenden Involutionsprozesses geht schließlich im Klimakterium die typische Gliederung der Lobuli verloren. Trotz dieses Schwundes an Parenchym kommt es aber auf Grund der weiteren Ausbildung des Fettgewebsanteiles häufig zu einer Vergrößerung der weiblichen Brust.

### ***1.2.2 Pathologie der Mamma***

Der Großteil der Neubildungen der Mamma ist gutartig. Als häufigste gutartige Veränderungen können Fibroadenome, Zysten, Mastopathien, iatrogene Veränderungen und Lipome genannt werden. Die Gesamtheit aller bösartigen Veränderungen der Brust wird unter dem Begriff Brustkrebs zusammengefasst. Fast alle Arten dieser heterogenen Gruppe gehen vom Parenchym der Milchgänge (duktale Adenokarzinome) oder von den Brustdrüsenläppchen (lobäre Adenokarzinome) aus. Bösartige Neubildungen des umgebenen Binde- und Fettgewebes stellen mit 0,3 bis 3% der Fälle eine Rarität dar. Hierbei handelt es sich vor allem um Sarkome (Angio-Fibro-, Leio-, Chondro- und/oder Osteosarkome sowie maligne fibröse Histiocytome), die aber in ihrer Gesamtheit extrem selten auftreten [24]. Auch Neubildungen in Folge von Lymphomen im Rahmes eines Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, leukämische Infiltrate sowie Tumoren der Haut wie maligne Melanome und Metastasen (z.B. vom Melanom, Ovarialkarzinom oder dem Bronchialkarzinom) können die Brust befallen, jedoch sind diese relativ selten zu finden. Bei den primären Mammakarzinomen wird zwischen nicht-invasiven und invasiven Karzinomen unterschieden. Diese Differenzierung ist davon abhängig, ob die Tumormassen die Basalmembran durchbrochen haben und dadurch eine Invasion des umgebenden Gewebes mit der Gefahr der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung

vorliegt (invasives Karzinom) oder die Basalmembran der Milchgänge intakt geblieben ist (sog. „Duktales Carcinoma in situ“ bzw. DCIS). Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden die Karzinome der Mamma wie folgt eingeteilt [7]:

<b>WHO classification of carcinoma of the breast</b>
Invasives duktales Karzinom
– <i>gemischter Typ</i>
– <i>pleomorphes Karzinom</i>
– <i>Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen</i>
– <i>Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen</i>
– <i>Karzinom mit melanotischen Merkmalen</i>
Invasives lobuläres Karzinom
Tubuläres Karzinom
Invasives kribriiformes Karzinom
Medulläres Karzinom
Muzinöses Karzinom und andere muzinreiche Tumoren
– <i>muzinöses Karzinom</i>
– <i>Zystadenokarzinom und zylinderzelliges muzinöses Karzinom</i>
– <i>Siegelringzell-Karzinom</i>
Neuroendokrine Tumoren
– <i>solides neuroendokrines Karzinom</i>
– <i>atypischer Carcinoidtumor</i>
– <i>kleinzelliges Karzinom</i>
– <i>großzelliges neuroendokrines Karzinom</i>
Invasives papilläres Karzinom
Invasives mikropapilläres Karzinom
Apokrines Karzinom
Metaplastische Karzinome
Lipidreiches Karzinom
Sekretorisches Karzinom
Onkozytäres Karzinom
Adenoid-zystisches Karzinom
Azinuszell-Karzinom
Glykogenreiches Klarzellkarzinom
Sebazeöses Karzinom
Inflammatorisches Karzinom
Lobuläre Neoplasie (LN/LIN)
Intraductale proliferative Läsionen
Mikroinvasives Karzinom
Intraductale papilläre Neoplasien
Paget-Karzinom der Mamille

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Karzinome der Mamma

Diese Einteilung beruht jedoch ausschließlich auf der phänotypischen Ausprägung der einzelnen Entitäten. Innerhalb dieser Gruppen bestehen deutliche Unterschiede der einzelnen Subtypen in ihrer histologischen, biologischen, radiologischen und prognostischen Ausprägung.

Im Folgenden wird auf die häufigsten Karzinomtypen der Mamma eingegangen, deren radiologischen Verhalten unter anderen im Rahmen dieser Studie untersucht wurde.

Unter der Begrifflichkeit „LIN“ für lobuläre intraepitheliale Neoplasie fasst man die lobulären E-Cadherin-negativen Epithelproliferationen zusammen. Hierunter fallen die ALH (atypische lobuläre Hyperplasie) (LIN 1), das klassische lobuläre carcinoma in situ (LCIS) (LIN 2) sowie die als LIN 3 bezeichnete Gruppe an lobulären Neoplasien (pleomorphe LN, extensive LN, siegelringzellige LN). Die Einteilung in die einzelnen Gruppen dieser mammographisch oft okkulten Läsionen erfolgt auf Grund ihrer unterschiedlichen Prognosen. LIN 3 muss bedingt durch das höhere Risiko zur Progression und damit Übergang in ein lobulären Karzinoms als bedrohlicher angesehen werden als LIN 1 - oder LIN 2-Läsionen [25].

In ähnlicher Weise erfolgt die Einteilung der duktaalen Läsionen.

Hierbei ist die atypische duktaale Hyperplasie (ADH) vom duktaalen in situ Karzinom (DCIS) abzugrenzen [26]. Bei beiden kommt es zur fokalen, klonalen Proliferation atypischer unimorpher Zellen im Bereich der Ductus. Bei der ADH weisen die Myoepithelzellen aber im Gegensatz zum DCIS keine Veränderung auf [26].

Ferner weist das duktaale in situ Karzinom im Gegensatz zum lobulären in situ Karzinom alle Zeichen eines malignen Wachstums auf. Es finden sich neben vielen atypischen Mitosen eine zu Gunsten des Kernes stark verschobene Kern-Plasma-Relation sowie polymorphe, polychromatische und polyploide Zellkerne. Die Ausprägung dieser Veränderungen sowie die Wachstumsform im histologischen Bild kann individuell stark verschieden sein. So werden u.a. solide, papilläre und drüsenartige Wachstumsformen differenziert.

Kennzeichnend ist, dass die Basalmembran nicht von den Tumormassen durchbrochen wurde. Somit können sich zu diesem Zeitpunkt normalerweise noch keine lympho- oder hämatogenen Metastasen gebildet haben. Aus diesem Grund ist die Prognose dieses Erkrankungsbildes sehr gut, wenn es gelingt, den Tumor in toto zu reseziieren. Sofern dieses möglich ist, kann durch diese Maßnahme und ggf. in Kombination mit einer zusätzlichen Strahlentherapie und/oder einer medikamentösen Therapie die Bildung eines Lokalrezidives verhindert werden.

Gelingt eine komplette Exzision nicht, ist die Prognose des DCIS ungleich schlechter, da Lokalrezidive nach brusterhaltener Therapie eines DCIS im weiteren Verlauf in ca. 50% der Fälle in ein invasives Wachstum übergehen [27]. Durch die daraus resultierende Gefahr einer möglichen Metastasierung des Tumors verschlechtert sich die individuelle Prognose. Man

unterteilt die duktales in situ Karzinome in gut, intermediär und schlecht differenzierte Formen. Breitet sich das DCIS in den Milchgängen weiter aus, kann es zum Durchbruch der Basalmembran kommen und damit in ein invasiv duktales Karzinom übergehen [28].

Das invasiv duktales Karzinom ist mit 70-80% die häufigste invasive Form der Adenokarzinome der Mamma. Wie bei dem duktales in situ Karzinom findet sich bei invasiven duktales Karzinomen ein sehr heterogenes klinisches, histologisches sowie radiologisches Bild [28]. Die Ausprägung der Zellkernpolymorphie, die Mitoserate sowie der Anteil an Kollagenfasern unterscheidet sich sehr stark bei den einzelnen Subtypen dieser malignen Neubildung. Insbesondere der Kollagenfaseranteil hat großen Einfluss auf das klinische, makroskopische und damit auch radiologische Bild. Es wird angenommen, dass bei sehr hohem Fasergehalt der Tumor ein sternförmiges Zentrum mit radiären Ausläufern aufweist, die zum Teil zu klinisch sichtbaren Einziehungen der Cutis und/oder der Mamille führen können [22]. Ist der prozentuale Anteil an kollagenen Fasern hingegen gering, fehlen diese Zeichen häufig. Bedingt durch das sehr heterogene Bild der invasiv duktales Karzinome ist eine Abgrenzung zur zweithäufigsten invasiven Form (ca. 10% der Fälle), dem invasiv lobulären Karzinom, oft schwierig. Insbesondere invasiv duktales Karzinome, die ein „gänsemarschartiges“ Wachstum ihrer Zellen zeigen, können im histologischen Bild ohne zusätzliche immunhistochemische Färbungen in einem Teil der Fälle mit invasiv lobulären Karzinomen verwechselt werden. Das invasiv duktales Karzinom unterscheidet sich durch die Expression eines Adhäsionsmoleküls, des E-Cadherin, von lobulären Tumoren, die dieses Molekül nicht ausbilden [29]. E-Cadherin ist ein Glykoprotein in der Zonula adherens der Epithelzellen, das entscheidend für die Adhäsion der einzelnen Epithelzellen ist [30].

Der Verlust bzw. die Down-Regulation von E-Cadherin scheint bereits in sehr frühen Stadien der Entwicklung einer lobulären Neoplasie zu erfolgen. Sie ist auch bei wenig differenzierten und damit fortgeschrittenen Formen invasiv duktales Karzinome beobachtet worden, jedoch insbesondere für nicht-invasive und invasive lobuläre Primärherde typisch. Die fehlende Expression dieses Adhäsionsmoleküls wird von einigen Autoren bereits als partieller Verlust der epithelialen Differenzierung bezeichnet. Möglicherweise ist diese Down-Regulation von E-Cadherin ein wichtiger Schritt für infiltratives Wachstum von epithelialen Tumoren. Bemerkenswert ist, dass es auch bei invasiv-lobulären Karzinomen in einem Teil der Fälle in ihren Lymphknoten- und Fernmetastasen zur Re-Expression dieses Proteins kommen kann. Nach Auffassung einiger Autoren könnte diese Re-Expression essentiell für den festen Zusammenhalt der Zellen einer Metastase und damit für ihr Überleben sein [31]. Allerdings ist diese Frage aktuell noch nicht abschließend geklärt.

Beim invasiv lobulären Karzinom der Mamma handelt es sich um einen langsam wachsenden, oft hoch differenzierten Tumor, der sich häufig ohne ausgeprägte Destruktionen im gesunden Parenchym ausbreitet. Aus diesem Grund verbleibt dieses Malignom für eine lange Zeit klinisch stumm und lässt sich auch in der Bildgebung nur sehr problematisch und oft erst spät nachweisen, so dass die Diagnose häufig erst in fortgeschrittenen Stadien erfolgt. Eine besondere Problematik dieser Malignome ist die hohe Rate an kontralateralen Zweittumoren [32, 33]. Patienten, die an einem invasiven lobulären Karzinom leiden, haben ein signifikant erhöhtes Risiko, im Laufe ihres weiteren Lebens einen Sekundärherd in der kontralateralen Mamma zu entwickeln. Im Vergleich zum allgemeinen Risiko der Normalbevölkerung eine maligne Neubildung der Brustdrüse auszubilden, entspricht dieses laut Literatur einem zwei- bis sechsfach erhöhten Risiko [33, 34].

Ferner unterscheiden sich invasiv lobuläre Karzinome durch eine typische Form der Fernmetastasierung von anderen Neubildungen der Mamma. Im Gegensatz zu allen anderen malignen Prozessen der weiblichen Brust neigen diese neben ossärer Metastasierung zum Befall der Urogenitalregion, insbesondere der Ovarien und des Uterus [22].

Ätiologisch wird für die Entstehung aller Mammakarzinome ein multifaktorielles Geschehen vermutet.

Die Beobachtungen, dass häufig eine familiäre Disposition vorliegt, legen den Verdacht nahe, dass genetische Faktoren einen großen Einfluss in der Entstehung von malignen Neubildungen des Brustdrüsengewebes haben. Die direkte Korrelation des Nachweises von autosomal dominant vererbten Breast Cancer Gen Mutation (BRCA-1 und 2) mit der Entwicklung eines Mammakarzinoms untermauert diesen Verdacht [22, 33].

Ferner sind laut Literatur hormonelle Faktoren und das Reproduktionsverhalten der Frauen von Bedeutung [22, 33, 35].

#### ***Relevante Risikofaktoren:***

- Patienten mit Mammakarzinom oder „Borderline-Erkrankungen“ wie ADH oder LIN Grad II oder III in der Vorgeschichte
- andere maligne Erkrankungen in der Anamnese (z.B. Ovarialkarzinom)
- Mammakarzinom in der Familienanamnese, insbesondere bei Verwandten 1. Grades (vor dem 50. Lebensjahr)
- nachgewiesene Breast Cancer Gen Mutation 1 oder 2 (BRCA-1 oder 2)
- längere Exposition mit höheren Östrogenspiegeln (frühe Menarche, späte Menopause und/oder postmenopausale Hormonsubstitution)

- keine oder späte erste Geburt (> 30. Lebensjahr) sowie keine oder nur kurze Stillzeit in der Anamnese
- Adipositas
- höheres Alter.

Das Alter scheint hierbei der wichtigste Risikofaktor zu sein. So ist die altersspezifische Inzidenz nach dem 50. Lebensjahr mindestens fünf-mal höher als zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr [22]. Da fast alle diese Risikofaktoren nicht beeinflussbar sind, ist eine primäre Prävention des Mammakarzinoms nur in sehr eingeschränktem Maße möglich.

### ***1.2.3 Diagnostik des Mammakarzinoms***

Die Diagnostik des Mammakarzinoms stützt sich auf Inspektion, Palpation, Bildgebung und Biopsie. Die klinischen Symptome eines Mammakarzinoms können Hautveränderungen (z.B. peau-d-orange, Hauteinziehungen, Mamilleneinziehungen, Hautrötung), blutiger Ausfluss aus einer Mamille oder Tastbefunde sein. Durch die seit kurzem flächendeckend verbreitete Screeningmammographie wird ein Rückgang der klinisch apparenten Mammakarzinome erwartet. Ein Großteil der Mammakarzinome wird dann über die Bildgebung diagnostiziert und über Biopsien gesichert.

#### ***1.2.3.1 Die Mammographie***

Die Mammographie stellt zum aktuellen Zeitpunkt das wichtigste und am meisten verbreitete bildgebende Verfahren zur Brustkrebserkennung dar, da sie flächendeckend verwendet werden kann und mit relativ geringen Kosten verbunden ist.

Bei diesem Verfahren wird die Brust mit relativ energiearmer Strahlung im Bereich von ca. 25-35 kV geröntgt. Dabei wird die charakteristische Strahlung von Molybdän- Rhodium- oder Wolfram anoden mit unterschiedlichen Filtern (z.B. Molybdän, Rhodium, Silber, Aluminium) verwendet. Die freiwerdende Röntgenstrahlung wird anschließend beim Durchdringen der weiblichen Brust abhängig von der Dichte des vorliegenden des Gewebes unterschiedlich stark abgeschwächt. Durch Kompression der Brust und die Verwendung von Rastern kann die bei der Passage durch das Gewebe entstehende Streustrahlung reduziert werden.

Um die bei der Untersuchung auftretende Strahlenexposition zu minimieren, setzt man zudem spezielle Verstärkerfolien bzw. direkte digitale Detektoren mit höchstmöglicher Effizienz ein.

Die Mammographie wird als Screeningverfahren zur Früherkennung von Karzinomen in frühen Stadien zunächst als alleinige bildgebende Untersuchungsmethode eingesetzt. Ein Vorteil der

Mammographie ist dabei, dass im Gegensatz zu anderen gängigen bildgebenden Verfahren wie Ultraschall oder Kernspintomographie (MRT) auch Mikroverkalkungen visualisiert werden können. Ca. 50% aller duktaalen Mammakarzinome weisen Verkalkungen auf [22]. Insbesondere das DCIS präsentiert sich oft mit Mikrokalk. Traditionell wird daher als eine „Domäne“ der Mammographie auch die Mikrokalkdiagnostik angesehen. Neuere Studien zeigen jedoch, dass andere Verfahren, wie die MRT der Brust der Mammographie gleichwertig oder sogar überlegen sein könnten, weil sie andere Eigenschaften vom DCIS wie die Neoangiogenese sensitiver und evtl. sogar spezifischer darstellen können als die Mammographie [36].

Dennoch ist auf Grund der guten Visualisierbarkeit von Mikroverkalkungen seit Einführung der Mammographie als Screeningverfahren die Inzidenz von DCIS (insbesondere in den ersten Screeningrunden) mit 235% deutlich höher angestiegen als die Inzidenz anderer Krebsarten [22]. Ca. 22-45% aller klinisch unauffälligen, in der Mammographie nachgewiesenen Neubildungen sollen in Screeningkollektiven duktaalen in situ Karzinomen entsprechen [37].

Insbesondere polymorphe und gruppierte Mikroverkalkungen in einer Gruppe von mehr als fünf Mikrokalzifikationen pro  $\text{cm}^3$  müssen als malignomverdächtig angesehen werden [22, 38]. Neben diesen Mikrokalzifikationen gelten unter anderen umschriebene Verdichtungen bzw. Herdbefunde, Architekturstörungen des Brustdrüsengewebes und/oder die Asymmetrie der Mammæ als verdächtig und müssen je nach Verdachtsgrad somit durch weitere diagnostische Verfahren bzw. Biopsien abgeklärt werden.

Die Aussagekraft der Mammographieuntersuchung ist neben der verwendeten Technik und der Bildqualität sehr stark von der Erfahrung und dem Ausbildungsgrad des Untersuchers abhängig. Ferner hat der individuelle Aufbau der Brust einen extrem großen Einfluss auf die diagnostische Sicherheit in der Mammographie. Sehr dichtes Drüsengewebe, wie es z.B. bei jüngeren Frauen oder nach Bestrahlungen bzw. bei Frauen mit so genannter „fibrozystischer Mastopathie“ vorliegen kann, schränkt die Beurteilbarkeit der einzelnen Untersuchungen ein [39]. Aus diesem Grund wird die Mammographie in den meisten Fällen bei Patienten vor dem 35. Lebensjahr nicht empfohlen.

In der Gruppe der Frauen ab dem 50. Lebensjahr zeigt sich jedoch, dass diese Screeninguntersuchungen mittels Mammographie die Mortalität durch Neubildungen des Brustdrüsengewebes senken können. Verschiedene Studien wie das „Two County Trial“ mit mehr als 200.000 Probandinnen [6, 40] sowie Metaanalysen, basierend auf multiplen Screeninguntersuchungen, stellen eine deutliche Reduktion der Brustkrebssterblichkeitsrate (ca. 20-30% Reduktion) innerhalb der Screeningpopulation im Vergleich zu Patienten, die keine Früherkennung mittels Mammographie durchführen lassen, fest [40-42]. Einzelne kritische

Stimmen sind allerdings unverändert zu vernehmen. So sind nach einer viel beachteten Publikation [4] von Goetzsche und Olsen die Ergebnisse, die mit Hilfe der Mammographie gewonnen wurden, zu einem guten Teil durch Fehler im Studiendesign bzw. Verzerrungen in der Randomisierung der Patientenkollektive der einzelnen Studien mit Skepsis zu betrachten. In ihrer Metaanalyse konnten sie keine Senkung der Mortalität an Brustkrebs durch die Verwendung von Screeninguntersuchungen mittels Mammographie nachweisen. In diesem Zusammenhang ist sicherlich die unbestrittene Tatsache interessant, dass z.B. im „Two County Trial“ [40] die Mortalität insgesamt in der Screeninggruppe höher war als in der Kontrollgruppe und „nur“ die Brustkrebsmortalität in der Screeninggruppe gesenkt wurde.

Insgesamt bleibt die Screeningmammographie somit ein Streitbares Thema. Auf Grund der vorliegenden Datenlage beschloss der Deutsche Bundestag im Jahre 2002 die Einführung von flächendeckenden Screeninguntersuchungen mittels Mammographie als Maßnahme der Früherkennung in der Bundesrepublik Deutschland [43]. Seit 2008 ist eine flächendeckende Versorgung mit Screeningmammographie für Frauen zwischen dem 50. und 69 Lebensjahr nach Angabe der „Kooperationsgemeinschaft Mammographie“ gewährleistet.

Gerade Gegner der Screeninguntersuchungen kritisieren, dass eventuelle Nachteile der Screeningmammographie den Frauen nicht genügend bekannt gemacht werden, um eine hohe Teilnahmequote zu gewährleisten. Tatsächlich ist eines der Qualitätskriterien für das bevölkerungsbezogene Screening in Deutschland eine „Teilnahmequote  $>70\%$ “, welche zurzeit sicher nicht flächendeckend erreicht wird. Frauen sollten z.B. über die Rate an falsch negativen und falsch positiven Befunden informiert werden, die im Screening unweigerlich auftreten. Falsch negative Beurteilungen sind in der Mammographie nicht erkennbare bzw. nicht erkannte Malignome. Auch unter günstigsten Bedingungen ist von einer Sensitivität von max. ca. 70-75% bei der Mammographie auszugehen. Das bedeutet, dass jeder vierte bis fünfte Brustkrebs im Rahmen des Screenings trotz höchster Mammographie- und Befundungsqualität nicht entdeckt werden kann.

Als falsch positiv bezeichnet man mammographisch maligniomverdächtige und damit abklärungsbedürftige Befunde, die sich aber in der histopathologischen Untersuchung als benigne Läsionen herausstellen. Es wird davon ausgegangen, dass das Verhältnis von richtig positiven zu falsch positiven Befunden ca. 50 % beträgt.

Es ist weiterhin davon auszugehen, dass ein positiver Mammographiebefund zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt, selbst wenn sich dieser in der Folge als „Fehlalarm“ herausstellt. Falsch positive Fälle haben zur Folge, dass die betroffenen Patienten weitere (teilweise invasive) diagnostische Verfahren wie Stanzbiopsien zur Materialgewinnung und

Diagnosesicherung über sich ergehen lassen müssen. Dieses impliziert nicht nur eine unnötige körperliche Verletzung, sondern resultiert zudem in einer nicht unerheblichen und nur schwer zu beurteilenden psychischen Belastung [4, 21, 22, 42]. Darüber hinaus stellen diese falsch positiven Befunde auf Grund von erforderlichen, engmaschigen Folgeuntersuchungen ein nicht außer Acht zu lassendes wirtschaftliches und finanzielles Problem dar.

Diese Problematik wird durch die Tatsache erschwert, dass durch das flächendeckende Screening zunehmend neben Karzinomen auch deren Vorstufen als in situ Karzinome entdeckt werden. Aktuell ist es nicht genau zu beziffern, im welchen Verhältnis in situ Karzinome in invasive Karzinome übergehen bzw. zu welchem Teil sie möglicher Weise lebenslang klinisch stumm bleiben. Dieses würde somit keine Einschränkung der Lebensqualität darstellen. In der Literatur werden hierfür höchst unterschiedliche Werte zwischen 25% und 75% angegeben [44, 45]. Diese stark differenzierenden Angaben über eine mögliche Entartungstendenz von duktales in situ Karzinomen zu invasiven Karzinomen beruht sehr wahrscheinlich auf dem stark heterogenen Bild des DCIS und der unterschiedlichen Beobachtungszeit der durchgeführten Untersuchungen [44, 45].

Es kann aber davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz der duktales in situ Karzinome insbesondere durch die flächendeckenden Screening-Mammographien im Laufe der Jahre gestiegen ist [46]. Dieses ist durch die Untersuchungsmethode selbst erklärbar.

Die Aussage der Mammographie beruht unter anderem auf dem Nachweis von Mikrokalzifikationen. Diese Veränderungen kommen aber nicht im gleichen Maße bei den unterschiedlichen Formen des Mammakarzinoms vor. Somit werden in der Folge die Subtypen, die derartige pathologische Veränderungen aufweisen, zu einem größeren Anteil diagnostiziert, so dass die klinisch festgestellte Inzidenz dieser Karzinome steigt.

Mikrokalzifikationen sind insbesondere für duktales in situ Karzinome und in invasiv duktales Karzinomen typisch [47, 48].

Karzinome lobulären Ursprungs weisen hingegen seltener diese Pathologien auf [49].

In welchem Umfang Patienten als Folge dessen therapiert werden, die niemals einen Leidensdruck durch diese Neubildung entwickeln würden, kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

Des Weiteren ist eine Mammographieaufnahme durch die Kompression der Brust als unangenehme Untersuchungsmethode anzusehen. Die Kompression ist erforderlich, um die benötigte Strahlendosis zu reduzieren und durch die Reduktion der Dicke des Objektes den Kontrast (durch geringere Streustrahlung) sowie die Schärfe (durch Verringerung des Objekt-Film-Abstandes) zu erhöhen.

In welchem Umfang die Strahlenexposition selbst ein Risiko für einen Zellschaden und damit verbunden für eine mögliche Entstehung eines neuen Tumors sein könnte, wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt kontrovers diskutiert.

Es wird vermutet, dass dieses Risiko vor allem bei jüngeren Frauen unter 30 Lebensjahren besteht und ab dem 40. Lebensjahr deutlich geringer ausgeprägt ist. Ab dem 60. Lebensjahr kommt es nach Ansicht einiger Autoren zu keiner statistisch nachweisbaren Erhöhung des Risikos für strahleninduzierte Mammakarzinome [50].

Nach Mettler et al gibt es generell einen Vorteil von Screeninguntersuchungen mittels Mammographie im Vergleich zu dem Nachteil einer möglichen strahleninduzierten bösartigen Neubildung des Brustdrüsengewebes [51]. Bei Frauen, die ab dem 50. bis zum 75. Lebensjahr jährliche Mammographien durchführen lassen, ist die Reduktion der Mortalität auf Grund des Erkennens eines Karzinoms in einem frühen Stadium um den Faktor 100 höher als die Gefahr des Versterbens an einem durch diese Untersuchungen herbeigeführten Tumorwachstums. Nach Berechnungen jener Arbeitsgruppe besteht dieser Gewinn auch für Frauen, die ab dem 35. bis zum 75. Lebensjahr jährliche Mammographien durchführen lassen. Bei diesem Patientenkollektiv soll die Mortalitätssenkung die mit den Untersuchungen assoziierte Gefahr eines Tumorwachstums jedoch nur noch um den Faktor 25 übertreffen [51].

Ähnlich argumentieren Feig et al. Eine Strahlenexposition der Brust, wie sie im Rahmen einer zweiseitigen mammographischen Aufnahme erfolgt, würde bei jährlichen Screeningmammographien von 100.000 Frauen über einen Zeitraum von zehn Jahren zur Ausbildung von acht zusätzlichen strahleninduzierten Karzinomen der Brust führen. Setzt man diese Zahlen ins Verhältnis zu der unstrittigen Reduktion der Mortalität des Mammakarzinoms, so können für jeden Patienten, der an einem strahleninduzierten Karzinom verstirbt, 48,5 Leben durch die frühzeitige Detektion ihres Malignoms gerettet werden [52].

Jedoch relativieren andere Autoren diese Aussage [53-55].

Es ist sicher nicht davon auszugehen, dass tatsächlich alle strahleninduzierten Karzinome im weiteren Verlauf nachgewiesen werden können. Somit ist es nicht möglich, das wirkliche Ausmaß dieser Problematik abzuschätzen. Jede Strahlendosis, der ein Mensch ausgesetzt ist, darf nicht unterschätzt werden. Vor allem bei jüngeren Frauen sollte immer eine individuelle Beurteilung vor der Durchführung einer Mammographie erfolgen.

Gleiches gilt im besonderen Maße bei BRCA-1- und BRCA-2-Trägern oder Trägern von pathologischen Allelen von DNA-Reparaturgenen. Bei diesen Patienten könnten auch geringe Strahlendosen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von strahleninduzierten Karzinomen zur Folge haben. Obwohl aktuell genauere Daten zu diesem Thema nicht vorliegen, sollte möglichst

bei der Mammadiagnostik dieser Patienten die Strahlendosis minimiert bzw. alternative Methoden, wie die Sonographie oder die MR-Mammographie bevorzugt werden [56].

Auf Grund dieser Gefahren und Nachteile ist es aus unserer Sicht dringend erforderlich, neben der Mammographie ergänzende und/oder alternative Verfahren zur Sekundärprävention des Karzinoms der Mamma zu entwickeln bzw. die Sensitivität und Spezifität der etablierten diagnostischen Werkzeuge zu erhöhen.

### **1.2.3.2 Sonographie der Mamma**

Ergänzend zur Mammographie hat sich die Sonographie der Brust durchgesetzt. Sie weist keine Strahlenexposition auf, liefert als Schnittbildverfahren zusätzliche Informationen zur Mammographie und ist flächendeckend verfügbar. Kriterien für Malignität in der Sonographie wären z.B. eine unscharfe Randbegrenzung, eine so genannte „dorsale Schallabschwächung“, geringe Verschieblichkeit bzw. Kompression eines Herdes bei der Untersuchung [57]. Mikroverkalkungen, wie sie oft bei in situ Karzinomen in der Mammographie nachweisbar sind, können im Ultraschall nur sehr selten sicher beurteilt werden. Durch immer höher auflösende Ultraschallgeräte ist es allerdings bei neueren high-end-Geräten laut Literatur manchmal möglich, Mikrokalk gut nachzuweisen [58, 59]. Dennoch wird schon allein aus logistischen Gründen (personalintensives Verfahren mit viel „Arztzeit“ in der Untersuchung) die Sonographie aktuell nicht als alleiniges Screeningverfahren angewandt [58, 59].

Entscheidend ist jedoch, dass die Sensitivität von Untersuchungen insbesondere bei dichterem Drüsengewebe durch eine zusätzliche Sonographie erhöht werden kann [60]. Die Beurteilung des sonographischen Bildes bei sehr fettreicher Brust (z.B. bei älteren Frauen) ist auf Grund des schlechten sonographischen Kontrastes zwischen Tumor und Fettgewebe bei vielen Mammatumoren erschwert. Die Sonographie hat somit vor allem bei der Diagnostik jüngerer Frauen bzw. bei Frauen mit dichterem Drüsengewebe verstärkt Bedeutung.

Die ultraschall-gestützte perkutane Punktion von nachgewiesenen suspekten Herden ist eine häufig angewendete Methode, um Läsionen histologisch zu sichern.

### **1.2.3.3 Magnetresonanztomographie (MR-Mammographie/MRM)**

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein Verfahren, welches mithilfe von Magnetfeldern Gewebeeigenschaften darstellt. Dabei werden für die Bildgebung insbesondere die Wasserstoffionen verwendet. MRT-Scanner messen Veränderungen bei der Ausrichtung von Wasserstoffkernen in einem magnetischen Feld, wenn Energie in Form von Radiowellen

eingestrahlt wird. Diese Informationen werden für die Bilderzeugung genutzt. Es wird durch Magnetfelder die Ausrichtung von Protonen im magnetischen Feld verändert und diese Änderungen gemessen.

In der MRM werden schnelle (ca. eine Minute pro Messung) Aufnahmen vor und zu ca. fünf bis sechs Zeitpunkten nach Kontrastmittelgabe durchgeführt, so genannte T1-gewichtete Sequenzen. Verwendet wird dabei ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel. Darüber hinaus können so genannte T2-gewichtete Sequenzen zur Visualisierung von Wasser eingesetzt werden. Das Mammakarzinom enthält normalerweise weniger Wasser als die es umgebenden Strukturen und stellt sich in den T2-gewichteten Sequenzen entsprechend dunkel und in den T1-gewichteten Sequenzen mit Kontrastmittelenhancement signalreich dar. Zahlreiche Kriterien (z.B. Morphologie von Herden, Kontrastmittelkinetik) wurden für die Befundung von MRM entwickelt. Die Gefäße von Tumoren weisen eine höhere Permeabilität ihrer Gefäßwand auf, so dass eine schnellere Verteilung in den Extrazellularraum im Bereich des malignen Tumors erfolgt [36, 61].

Einige Autoren geben als Stärke der MRM eine hohe Sensitivität bei einer eher etwas eingeschränkten Spezifität an [22, 62-64]. Die Einschränkungen in der Spezifität können auf dem Phänomen beruhen, dass auch benigne Strukturen wie z.B. Fibroadenome deutliches Kontrastmittelenhancement zeigen können. Da viele Autoren eine geringe Spezifität des Verfahrens angeben und das Verfahren mit relativ hohen Kosten verbunden ist, wird die Magnetresonanztomographie zumeist als ergänzendes Verfahren auf der Grundlage einer schon erfolgten Mammographie und eines Ultraschalls eingesetzt.

Vor allem bei der Früherkennung bei Risikopatienten, bei der Fragestellung: Narbengewebe gegenüber Rezidiv, bei nachgewiesenen Lymphknoten-Metastasen und unauffälliger Mammographie/ Sonographie, zur Beurteilung von Implantaten sowie zum Staging z.B. bei neoadjuvanter Therapie oder zum präoperativen Ausschluss einer Multifokalität/ Multizentrität ist die Magnetresonanztomographie eine sehr erfolgreiche Methode. Zur abschließenden Unterscheidung, ob eine benigne oder maligne Läsion vorliegt, ist jedoch nach wie vor eine histologische Beurteilung erforderlich.

#### **1.2.3.4 Optische Mammographie (OM)**

Die optische Mammographie beruht auf der Durchstrahlung der weiblichen Brust mit Photonen bzw. Lichtstrahlen. Die Versuche, Strukturen der weiblichen Brustdrüse mittels Durchstrahlung mit Lichtstrahlen darzustellen, haben eine lange Geschichte. Schon 1929 versuchten Cutler et al

[65] anhand der durch Durchstrahlung entstandenen Schattenbilder, Rückschlüsse auf mögliche Neoplasien der Mamma zu schließen. Da die Ergebnisse jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurückblieben, wurde die sog. Diaphanographie der Brust zunächst wieder verlassen. Erst mit der Entwicklung neuer Technologien, insbesondere aus dem Halbleiterbereich, mit der Entwicklung von Laserquellen und sensitiver Detektoren wurde die optische Mammographie in den Jahren von 1970 bis 1990 wieder aufgenommen. Fast alle optischen Mammographieverfahren beruhen auf dem gleichen Prinzip: Laserlicht wird, nachdem es von einer definierten Quelle ausgesandt wurde und es die zu untersuchende Brust durchdrungen hat, von speziellen Detektoren, meist Photodioden, gemessen. Auf dem Weg zwischen Lichtquelle und Detektor wird das Licht, abhängig von seiner Wellenlänge und dem von ihm durchdrungenen Gewebe, unterschiedlich stark absorbiert und gestreut. Die weibliche Brust erscheint hierbei als ein nahezu ideales Untersuchungsobjekt. Durch ihre bezogen auf den Gesamtorganismus relativ kleine Größe und oberflächliche Lokalisation ist sie leichter zu erreichen als viele andere Organe. Auf Grund ihres relativ geringen Durchmessers und des Fehlens von stark absorbierenden knöchernen Strukturen sollte das Laserlicht das Gewebe durchdringen können, ohne zuvor vollständig absorbiert worden zu sein. Für Laserlicht im Nahinfrarotbereich wurden Eindringtiefen von mehr als 5 cm angegeben [66]. Bei tomographischen Methoden können Messungen bis zu einer Tiefe von 30 – 40 cm ins Gewebe erfolgen [67, 68]. In der weiblichen Brust kommt es bei einer Wellenlänge von ca. 800 nm vor allem durch Hämoglobinmoleküle zur Absorption der Photonen, während Fett und Wasser bei dieser Wellenlänge nur geringe Absorber sind. Bei dieser Wellenlänge gibt es zudem keine Unterschiede im Absorptionsverhalten der unterschiedlichen Hämoglobinmoleküle: Sowohl oxygeniertes als auch nicht-oxygeniertes Hämoglobin absorbieren das Licht dieser Wellenlänge im gleichen Maße [69].

Grischke et al konnten dopplersonographisch nachweisen, dass der Blutfluss bei malignen Tumoren signifikant höher ist als bei gutartigen Arealen der weiblichen Brust [70]. Ursächlich hierfür könnte die Produktion von vasoaktiven Peptiden (z.B. VEGF/vascular endothelial growth factor, Midkine) durch die malignen Tumorzellen sein. Zwar konnten die genannten Peptide auch in gutartigen Geweben nachgewiesen werden, jedoch war vor allem die Expression von VEGF in einem Teil der Karzinome im Vergleich zu gutartigen Veränderungen deutlich ausgeprägter [71, 72]. Die durch die verstärkte Produktion der genannten Peptide getriggerte Angiogenese ermöglicht ein Wachstum und Überleben der Tumorzellen [72]. Mit Hilfe der optischen Mammographie, die auf Absorption durch Hämoglobin basiert, versucht man, diese den Tumor umgebenden Gefäße zu erkennen. Durch die Analyse von Streuung und Absorption

der Photonen ist es möglich, Aussagen über die Verteilung von Hämoglobinmolekülen im Gewebe zu treffen. Diese entspricht, sofern keine Hämatome vorliegen, den vorliegenden Gefäßstrukturen. Aus diesem Bild der individuellen Vaskularisation der Brust können somit indirekt Rückschlüsse auf ein malignes Tumorwachstum gezogen werden. Um dieses zu erreichen, ist das Absorptions- und Streuverhalten der einzelnen Photonen beim Durchtritt durch das Gewebe der weiblichen Brust genauer zu betrachten. Die Anzahl der einzelnen Absorptionen von Photonen pro Strecke wird hierbei als Absorptionskoeffizient ( $\mu_a$ ) und die einzelnen Streuungen pro Strecke als Transportstreuoeffizient ( $\mu_s$ ) für die einzelnen Gewebearten bezeichnet [73, 74]. Auf Grund dieser Streuungen nimmt das Licht abhängig von dem durchleuchteten Gewebe zum Teil sehr lange Wege, die ein Vielfaches der eigentlichen Strecke zwischen Quelle und Sensor darstellen. Durch diese starke Streuung resultieren unscharfe Bilder. Sie waren der Grund, weshalb die ersten Versuche dieser Technik nicht erfolgreich verliefen [65, 75].

Bei den verwendeten Technologien unterscheidet man die Transillumination und die diffuse optische Tomographie (DOT). Während bei der Transillumination Lichtquelle und Sensor fest einander gegenüber stehen und ein zweidimensionales Bild entsteht, sind bei der DOT Lichtquelle(n) und Detektoren in der Regel geometrisch entweder auf einem Kreis oder auf einer Kugeloberfläche angeordnet, womit ein Volumendatensatz akquiriert werden kann. Hierbei hat die Tomographie den Vorteil, dass keine Kompression der Brust erfolgen muss und dreidimensionale Bilder errechnet und damit Tiefeninformationen erhalten werden können.

Des Weiteren unterteilt man die einzelnen optischen Mammographieverfahren anhand der Art der Applikation des Lasers in sog. Continuous-wave/CW, Time-domain/TD und Frequency-domain/FD Techniken.

Bei der CW-Technik wird das Licht kontinuierlich und mit der gleichen Amplitude ausgestrahlt. Die Intensität des Lichtes wird dabei zumeist nicht verändert bzw. es finden nur kleine Änderungen der Frequenzen im Bereich von wenigen Kilohertz statt.

Beim Time-domain Verfahren werden einzelne sehr kurze Lichtimpulse durch die Laserquelle abgegeben und die Flugzeiten der einzelnen Photonen analysiert. Bei der Ausbreitung eines solchen nur eine Pikosekunde dauernden Lichtimpulses erfolgt eine zeitliche und räumliche Verteilung der einzelnen Photonen bei der Ausbreitung im Gewebe der Mamma. Abhängig von der Streuung durch das Gewebe und daraus resultierend anhand der Zeiten, wann die Photonen den Detektor erreichen, teilt man die Photonen in drei verschiedene Arten ein: Die erste Gruppe sind die sog. ballistischen Photonen, die ohne jede Streuung das Gewebe durchdringen. Ab einer Dicke des Gewebes von wenigen Millimetern werden die Photonen aber generell gestreut, so

dass diese Form bei der optischen Mammographie keine Rolle spielt. Neben den ballistischen Photonen werden die schwach gestreuten von den diffus gestreuten Photonen unterschieden. Durch Time-domain-Messungen kann man diese voneinander abgrenzen und somit die Ortsauflösung des späteren Bildes verbessern.

Alternativ ist es mittels Durchleuchtung mit intensitätsmoduliertem Laserlicht gelungen, die Ortsauflösung der Bilder ebenfalls zu verbessern. Diese auf der Frequency-domain-Technik beruhenden optischen Mammographiesysteme geben kontinuierlich Laserlicht ab, dessen Amplitude aber mit unterschiedlichen Frequenzen im Bereich von bis zu 250 Megahertz verändert wird. Die Phasenverschiebung gegenüber der Lichtquelle und der Abfall der Amplituden des Lichts beim Durchtritt durch die weibliche Brust werden mit einem Referenzsignal, das nicht durch die Brust geschickt wird, verglichen. Anhand der daraus resultierenden Unterschiede können dann Rückschlüsse über die Zusammensetzung des untersuchten Gewebes getroffen werden. Die Ortsauflösung dieser auf der Frequency-domain-Technik beruhenden Geräte ist etwas schlechter als bei Time-domain-Verfahren. Allerdings ist die Technik derzeit noch kostengünstiger, weshalb sie von einigen Autoren bevorzugt wird [76]. Generell konnte gezeigt werden, dass die Ortsauflösung und damit die Qualität der Bilder der optischen Mammographie mit der Time-domain/TD- und Frequency-domain/FD-Technik im Vergleich zu den ausschließlich Continuous-wave/CW verwendenden Verfahren deutlich verbessert werden kann [77].

In den letzten Jahren haben verschiedene Firmen wie z.B. Philips Research Laboratories, Eindhoven/Niederlande, Advanced Research Technologies Inc. (ART), Montreal, Kanada und Imaging Diagnostic Systems Inc. Plantation, Florida, USA optische Mammographiegeräte entwickelt, die auf Grundlage dieser Techniken beruhen.

Entscheidende Vorteile all dieser Verfahren gegenüber der flächendeckend eingesetzten Mammographie sind, dass keine Exposition der Patientinnen mit ionisierenden Strahlen stattfindet und dass bei vielen dieser Verfahren auf eine schmerzhaft Kompression der Brust verzichtet werden kann. Die optische Mammographie unter Verwendung von Laserstrahlen im Nahinfrarotbereich des Spektrums, d.h. mit Wellenlängen zwischen 650 und 1000 nm, kommt jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur im Rahmen einzelner klinischer Studien zur Anwendung. In welchem Umfang dieses Verfahren zusätzliche Informationen bei der Beurteilung der weiblichen Brustdrüse liefern kann, ist Gegenstand klinischer Forschung und nicht abschließend geklärt.

Ferner könnte die zusätzliche Anwendung von Kontrastmitteln die Aussagekraft der optischen Mammographie erhöhen. Insbesondere Cyaninfarbstoffe scheinen auf Grund ihrer

Stoffeigenschaften besonders gut als Kontrastmittel geeignet zu sein. Sie sind hydrophil, gut verträglich, weisen eine hohe Photostabilität und keine photosensibilisierende Wirkung bei Bestrahlung auf sowie ein Absorptionsmaximum im Nahinfrarotbereich, also zwischen 650 und 1000 nm. Darüber hinaus besitzen sie die Fähigkeit, die bei der Bestrahlung mit Laserlicht absorbierte Energie als Fluoreszenzstrahlung einer anderen Wellenlänge zu emittieren.

Nach Gabe eines Bolus dieser Farbstoffe reichern sie sich in unterschiedlicher Konzentration in benignem bzw. malignem Gewebe an.

Man kann sich die unterschiedliche Perfusion von benignen Strukturen und Malignomen zunutze machen, um eine Differenzierung der Läsionen zu erreichen [78]. Darüber hinaus weisen die Tumorgefäße häufig eine höhere Permeabilität ihrer Gefäßwände auf. Somit können Moleküle in der Größe von Albumin die Gefäße passieren und in das Interstitium gelangen. Nachdem die Farbstoffe aus der Blutbahn entfernt wurden (bei ICG durch hepatische Clearance), tragen nur die extravasierten Anteile des ICG zur Bildgebung bei. Somit kann die Spezifität von Läsionen erhöht werden [79].

Neuere Ansätze wurden mit ICG-Derivaten wie dem NIR96010 unternommen. Das zu der Gruppe der Cyaninfarbstoffe gehörende Indocyaningrün (ICG) und seine Derivate zeigten in einzelnen Versuchen mit Phantomen bzw. Tiermodellen eine Verbesserung des Kontrastes der Bilder der optischen Mammographie im Nahinfrarotbereich [73, 80].

NIR96010 beruht auf dem Bis-1,1-(4-sulfobutyl)indotricarbocyaningerüst des Indocyaningrüns und wurde durch zwei weitere hydrophile Reste ergänzt. Durch diese Substitution resultiert eine höhere Hydrophilie und geringere Plasmaeiweißbindung im Vergleich zur Ausgangssubstanz. Da bei ICG unterschiedliche Absorptionsmaxima in eiweißreichen bzw. -armen Medien nachgewiesen werden konnten [80], ist der Stellenwert der erhöhten Hydrophilie des NIR96010 zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar einzuschätzen. Ein Vorteil dieses Derivates dürfte jedoch seine im Mausmodell nachgewiesene 62-fach höhere Biokompatibilität sein [73]. Das Absorptionsmaximum von NIR96010 liegt jedoch bei 755 nm und entspricht somit nicht den Wellenlängen des bei der optischen Mammographie verwendeten Laserlichtes, was einen Signalverlust zur Folge hat [80]. Da sich NIR96010 im Tiermodell jedoch mit 800 nmol/l in Tumorzellen in deutlich höherer Konzentration anreichert als in gesunden Zellen (mit 400 nmol/l), können durch die Verwendung dieses Kontrastmittels im Tiermodell maligne Zellen demarkiert werden [73]. Die Verwendung von Derivaten des Indocyaningrüns könnte somit, sofern sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, eine entscheidende Innovation in der optischen Mammographie darstellen [81].

## **2 Fragestellungen:**

Umfangreiche Forschungen zu unterschiedlichsten bildgebenden Verfahren wurden in der Vergangenheit durchgeführt und multiple Methoden wie oben beschrieben etabliert.

Problematisch erscheint, dass beim Standardverfahren „Mammographie“ die Sensitivität eingeschränkt ist.

In der vorliegenden Studie sollen daher die Effekte eines zusätzlichen Einsatzes der Nahinfrarot-Mammographie am Beispiel des CTLMs hinsichtlich der Veränderungen der diagnostischen Qualität untersucht werden. Dazu wurden folgende Fragen formuliert:

1. In welchem Umfang kann die Nahinfrarot-Mammographie im Vergleich zur etablierten Mammographie Karzinome der weiblichen Brustdrüse erkennen?
2. Welchen Einfluss hat die Nahinfrarot-Mammographie als zusätzliche Untersuchungsmethode zur herkömmlichen Mammographie auf die Qualität der Diagnostik von Karzinomen der Mamma?
3. Werden zusätzliche Informationen, vor allem bei sehr dichtem Brustdrüsengewebe, durch die CTLM erbracht?
4. Welche Faktoren beeinflussen maßgeblich die Aussagekraft der einzelnen Untersuchungsmethoden?
5. Wie verlässlich/reliabel sind die Aussagen, die mittels Mammographie und/oder CTLM gemacht werden können?

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden retrospektiven Studie wurden im Zeitraum vom 11.09.2002 bis zum 01.06.2006 insgesamt 276 Patientinnen im Alter von 27 bis 89 Lebensjahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 56,67 Lebensjahre.

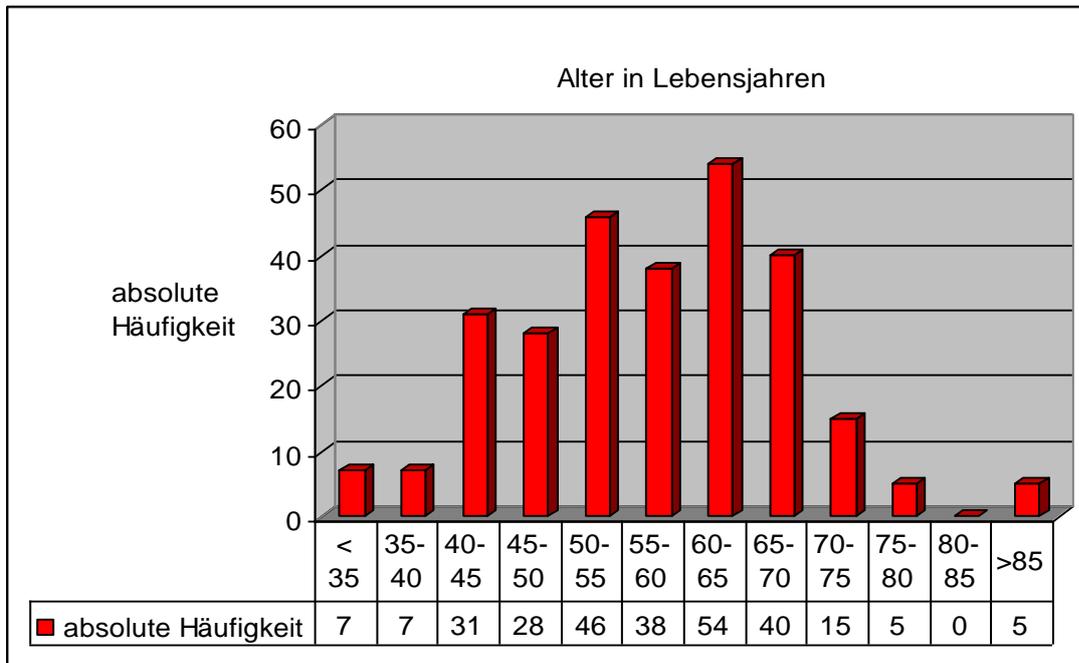


Abbildung 1: Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs (n= 276)

Eingeschlossen wurden Frauen, die max. 30 Tage vor der Lasermammographie eine Röntgenuntersuchung ihrer Brust (Mammographie) erhielten. Der überwiegende Teil der Aufnahmen wurde in der Abteilung für Mammographie des Institutes für Radiologie des Universitätskrankenhauses Charité (Campus Charité Mitte) der Humboldt-Universität zu Berlin auf konventionelle Weise (23% der Aufnahmen) oder digital (77% der Aufnahmen) durchgeführt.

Ein Teil der Aufnahmen wurde jedoch von externen Radiologen durchgeführt, die die betroffenen Patienten zur Befundkontrolle und weiterer Diagnostik in die Charité überwiesen hatten. Bei allen Frauen erfolgte eine zusätzliche Sonographie, in 13% der Fälle eine zusätzliche MRM der Brust.

Bei insgesamt 124 Patienten wurde auf Grund der radiologischen Befunde eine histologische Sicherung des Befundes mittels Stanzbiopsie durchgeführt. Die Durchführung der CTLM-Untersuchung fand aber jeweils vor jeglichen invasiven Maßnahmen statt.

Bei diesen 124 Läsionen handelte es sich um 72 benigne und 52 maligne histologisch aufgearbeitete und gesicherte Fälle.

Der Goldstandard dieser Fälle beruht somit auf den genannten histopathologischen Befunden.

Bei den malignen Fällen handelte es sich um 20 DCIS fünf invasiv-lobuläre und 27 invasiv-duktales Karzinome. Bei 152 weiteren klinischen und radiologischen Patientinnen erfolgte die jährliche mammographische Kontrolle. Da bei diesen Fällen in den folgenden zwei Jahren weder eine klinisch noch radiologisch nachweisbare Veränderung im Bereich ihrer Mammae auftrat und in der bis zu diesem Zeitpunkt bekannten Krankengeschichte kein malignes Grundleiden in irgendeiner Form vorlag, konnte davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der ersten mammographischen Untersuchung und damit auch zum Zeitpunkt der CTLM-Aufnahmen kein Brustkrebs bei diesen Frauen vorlag. Aus diesem Grund konnten diese Fälle als ebenfalls benigne eingestuft werden.

<b>Histopathologische Befunde der im Rahmen der Studie untersuchten Fälle</b>			
Diagnose	Anzahl der Läsionen	Diagnose	Anzahl der Läsionen
<b>maligne Läsionen</b>	<b>52</b>	<b>benigne Läsionen</b>	<b>72</b>
<b>DCIS</b>	<b>20</b>	<b>chronische Mastitis</b>	<b>2</b>
low-grade	5	<b>fibrocystische Mastopathie</b>	<b>17</b>
intermediate-grade	1	<b>intraduktales Papillom</b>	<b>3</b>
high grade	14	<b>Mikrokalk</b>	<b>25</b>
<b>invasiv-lobuläres Karzinom</b>	<b>5</b>	<b>Fibrosis mammae</b>	<b>15</b>
gut differenziert	0	<b>Fibroadenom</b>	<b>10</b>
mittelgradig-differenziert	1		
gering-differenziert	4		
<b>invasiv-duktales Karzinom</b>	<b>27</b>		
gut differenziert	7		
mittelgradig-differenziert	15		
gering-differenziert	5		

*Tabelle 3 : Histopathologische Befunde der im Rahmen der Studie untersuchten Fälle (n=124)*

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an dieser Studie waren aktuell vorliegende Hämatome, Ulcerationen oder Wunden im Bereich der Mamma, Patienten, die im Zeitraum von 6 Monaten vor der Anfertigung der radiologischen Aufnahmen eine Bestrahlung, Chemotherapie, Operation und/oder Biopsie der Mamma durchführen ließen und fehlendes Einverständnis der Patientinnen.

## ***3.2 Technische Daten der verwendeten Systeme***

### Röntgen-Mammographie-Systeme

In der Abteilung für Mammographie des Institutes für Radiologie des Universitätskrankenhauses Charité (Campus Charité Mitte) der Humboldt-Universität zu Berlin erfolgte die Anfertigung der konventionellen Mammographien mit Geräten der Firmen GE Medical Systems, Milwaukee, USA/Wisconsin (DMR+), sowie Siemens, München, Deutschland (Mammomat 300). Als Filmsystem wurde der Kodak Min-R 2000 bzw. der Kodak Min-R EV Film verwendet. Der Großteil der mammographischen Röntgenaufnahmen wurde digital durchgeführt. Hierfür wurde ein digitales Vollfeldmammographiegerät der Firma GE Healthcare, Milwaukee, USA/Wisconsin (Senographie 2000 D) verwendet.

Für die Studie erfolgte ein Ausdruck aller digitalen Mammographieaufnahmen (Mx) als Hardcopy mit Hilfe eines Laserdruckers (Fa. Agfa) auf Film, so dass von allen Patienten vergleichbare Röntgenbilder im Format 18 x 24 cm oder 24 x 30 cm in cranio-caudaler (cc) und medio-lateral-obliquier (mlo) Aufnahmeebene vorlagen. Eine Auswertung per Softcopy-Reading wurde auf Grund des gemischt konventionellen und digitalen Datensatzes im Rahmen der Studie nicht durchgeführt. Bei der Durchführung der einzelnen Mx wurde die Dosis so gewählt, dass die optische Dichte bei allen verwendeten Geräten zwischen 1,4 und 1,6 lag. Die optische Dichte ist definiert als der dekadische Logarithmus des Verhältnisses von einfallenden zu ausfallenden Lichtintensitäten. Wenn 10% des einfallenden Lichtes das Gewebe passiert und anschließend austritt, ist die optische Dichte demnach 1. Tritt nur 1% hindurch, liegt eine optische Dichte von 2 vor.

Die genauen technischen Daten der Geräte, die von den genannten externen Radiologen verwendet wurden, lagen nicht vor. Es wurden aber ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen, deren mammographische Aufnahmen in der Aufnahmetechnik und Qualität der in der Charité gefertigten Mx bzw. den entsprechenden Qualitätsstandards entsprechen.

### Nah-Infrarot-System (CTLM)

Sämtliche nahinfrarot-mammographische Aufnahmen wurden mit dem auf der Continuous-wave/CW-Technik beruhenden DOT-Gerät (computed tomography laser mammography/CTLM) der Firma Imaging Diagnostic Systems Inc. (IDSI), Plantation, USA/Florida im Institut für Radiologie des Universitätskrankenhauses Charité (Campus Charité Mitte) der Humboldt-Universität zu Berlin akquiriert.

Die mit dem CTLM aufgenommenen Bilder stellen die Absorption des Laserlichts durch Hämoglobin dar, woraus ein Nah-Infrarot-Angiogramm resultiert. Durch ein Auswertungsprogramm können die Daten dreidimensional dargestellt werden.

Während der Untersuchung liegt die Patientin in Bauchlage auf dem Untersuchungstisch. Die zu untersuchende Brust wird dabei in einen Hohlzylinder platziert, in dem eine Laserquelle mit fixiertem Detektorring in der horizontalen Ebene angebracht ist. Da eine mittige Position der Brust für die Bildqualität entscheidend ist, kann die Brust über fünf Zentrierungsringe mit unterschiedlichen Innendurchmessern so positioniert werden, dass eine möglichst zentrierte Position erreicht wird. Die Brust hängt frei im Hohlzylinder, ein Kontakt zwischen Optoden und Haut besteht nicht. Eine Kompression der Brust findet ebenfalls nicht statt. Somit wird für eine bequeme und entspannte Lagerung der Patientin während der Untersuchung gesorgt.

Sieben an diesem Gerät ausgebildete Mitarbeiter (ein Radiologe, eine Krankenschwester sowie fünf Medizinisch-Technische Radiologieassistenten) passten hierfür bei allen Patientinnen die zu untersuchende Mamma mit Hilfe von fünf Ringen mit unterschiedlichen Durchmessern (10, 12.5, 15, 17.5 und 20 cm) optimal an.

Die rotierende Laserquelle gibt kontinuierlich Licht mit der Wellenlänge von 808 nm und einer Leistung von ca. 400 – 500 mW ab. Bei dieser Wellenlänge ist die Absorption des Lichtes für oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin vergleichbar. Durch Messung der Absorption des Laserlichtes erhält man Informationen über die Verteilung von Hämoglobin im Gewebe. Aus diesen Daten erfolgt anschließend eine Rekonstruktion der Blutgefäße innerhalb des zu untersuchenden Gewebes.

Die Untersuchung beginnt direkt an der Brustwand der Patientin. Hierbei rotiert die Laser-Photodioden-Einheit um  $360^\circ$  und die 84 im Kreis angeordneten Photodioden messen simultan das die Brust durchdringende Licht. Ein nachgeschaltetes Computerprogramm setzt die gewonnenen Daten ins Verhältnis zu der Energie des ausgesandten Lasers und der aktuellen Position der rotierenden Laserquelle. Die Lokalisation der Laserquelle wird zu diesem Zweck pausenlos durch zwei Kameras bestimmt. Vergleichbar mit einer computertomographischen Untersuchung entsteht ein digitales Abbild einer Schicht der weiblichen Brust. Anschließend wird der Ring um einen definierten Abstand gesenkt und die nächste Schicht gemessen und dargestellt. Somit wird die Brust bei dieser Methode in einzelnen Schichten von 4 mm Dicke abgetastet und beurteilt.

Für jeden dieser Schnitte werden die Daten des Absorptionsverhaltens des Gewebes einzeln berechnet. Aus der Summe dieser Schichten resultiert ein digitalisiertes dreidimensionales Abbild der Absorption des Laserlichtes aller Anteile der weiblichen Brust. Dabei werden

Absorptionsunterschiede innerhalb der einzelnen Schichten mit Hilfe eines hierfür entwickelten Computerprogramms farblich codiert, um die spätere Beurteilung zu erleichtern.

Abhängig von der Schichtdicke der einzelnen Untersuchungen schwankt die Dauer der Untersuchung zwischen zehn und fünfundzwanzig Minuten. Somit ist eine gute Compliance erforderlich, um mögliche Bewegungsartefakte zu verhindern, da diese die Aussagekraft reduzieren würden.

Nach aktuellem Kenntnisstand stellt sich das normale und gesunde Gefäßsystem in der Nahtinfrarotlasermammographie in zwei verschiedenen Formen dar [82, 83].

Venen und Arterien erscheinen als tubuläre Strukturen, die in ihrem Durchmesser von ventral nach dorsal zunehmen. An der Brustwand weiten sie sich zusätzlich zu pyramiden- oder eisbergartigen Strukturen auf.

Davon abweichende Strukturen können demnach Hinweise auf ein malignes Wachstum geben. Insbesondere plötzliche spindelförmige Aussackungen der einzelnen Gefäße, zu Gefäßen benachbarte runde oder konvex-konkave Gefäßstrukturen oder Strukturen, deren Durchmesser im Verlauf von der Mamille zur Thoraxwand schmaler werden (sog. „invertierte Eisbergstrukturen“), deuten auf einen zugrunde liegenden malignen Prozess hin.



Das Gerüst des CTLMs, bestehend aus einem Ring mit 84 Photodioden und einer Laserquelle (808nm)

Abbildung 2: CTLM (computed tomography laser mammography)

### 3.3 Auswertungsmodalitäten:

Sämtliche mammographische Aufnahmen (Mx) lagen als Röntgenbilder in cranio-caudaler sowie in medio-lateral-obliquier Aufnahmeebene in einem Format von 18 x 24 cm bzw. 24 x 30 cm vor. Bei einem einzigen Fall wurde statt der normalen cc-Aufnahme eine Vergrößerungsaufnahme in cranio-caudaler Aufnahmeebene verwendet. Bei den extern

gefertigten Bildern lagen keine weiteren Aufnahmen in cranio-caudaler Aufnahmeebene zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie vor.

Die Aufnahmen wurden vollständig anonymisiert ausgewertet. Zusätzliche anamnestische oder klinische Informationen sowie Daten, die mittels anderer bildgebender Verfahren vorlagen, wurden den Readern nicht zur Verfügung gestellt.

Die Beurteilung der Bilder erfolgte bei dieser Studie durch vier erfahrene Radiologen des Institutes für Radiologie der Charité. Diese hatten zum Zeitpunkt der Studie langjährige mammographische Erfahrung und wurden zuvor in der Auswertung der CTLM-Aufnahmen geschult. Die Schulung erfolgte an insgesamt 17 ausgewählten und in der späteren Studie nicht eingeschlossenen Fällen. Hierbei wurde anhand von zwei unauffälligen Aufnahmen die Darstellung benigner Strukturen präsentiert. Zusätzlich wurden an 15 Fällen, bei denen eine maligne Grunderkrankung der weiblichen Brustdrüse nachgewiesen wurde, die Kriterien erläutert, die auf eine Pathologie hinweisen. Diese 15 malignen Fälle wurden so ausgewählt, dass jede Form der pathologischen Darstellung im CTLM präsentiert werden konnte.

Die Beurteilung der Aufnahmen erfolgte in zwei Arbeitsschritten. Im ersten Durchgang wurden die Mx der 276 Patientinnen in randomisierter Reihenfolge den Readern präsentiert. Dieses Verfahren fand ausnahmslos unter Abwesenheit der anderen Radiologen statt. Die Mammographiefilme wurden an einem dedizierten Mammographiealternator (Rotalux) zuvor in zufälliger Reihenfolge aufgehängt und dem Reader präsentiert.

Als Hilfsmittel war neben einem Lineal ausschließlich ein Vergrößerungsglas mit vier-facher und 12-facher Vergrößerungsmöglichkeit zugelassen, wie es auch im Routinebetrieb in der Abteilung der Reader beim Lesen von Mammographiefilmen zur Anwendung kommt.

Die Beurteilung der Mammographien erfolgte in vier bis sechs Sitzungen an einem Leuchtbildschirm für Mammographien in zuvor abgedunkelten Räumen des Institutes für Radiologie der Charité. Ihre Befunde mussten die einzelnen Reader anschließend auf einem standardisierten Fragebogen festhalten, der im Anschluss in Abwesenheit der Reader ausgewertet wurde. Mindestens vier Wochen nach Durchführung des ersten Durchganges erfolgte an sechs bis zehn Tagen die zweite Beurteilung der Aufnahmen durch die vier Reader. Die Voraussetzungen für die Beurteilung der Mx entsprachen hierbei exakt dem ersten Durchgang der Studie mit der Ausnahme, dass die Bilder jedoch in zufällig veränderter Reihenfolge auf dem Mammographiealternator präsentiert wurden. In diesem zweiten Durchgang wurden nach der Beurteilung der Mammographie die jeweils korrespondierenden CTLM-Aufnahmen digital an einem Computerbildschirm präsentiert. Die Reader hatten dabei zunächst das Ergebnis des Mammographielesens allein, dann das Ergebnis des Lesens der

CTLM-Aufnahmen sowie abschließend ein Gesamturteil des Falles unter Verwendung der mammographischen und durch das CTLM gewonnenen Daten zu protokollieren. Dafür wurden die in den Abbildungen 3 und 4 aufgezeigten Fragebögen verwendet.

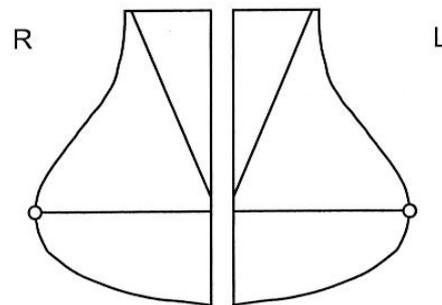
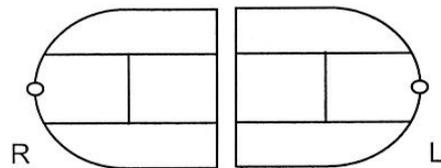
### ROC-STUDY: CTLM - MAMMOGRAPHY

#### Mammography Data Form

Case ID:  Time:   
 Interpretation date:   
 Radiologist:

#### Localization

(The lesion with the highest suspicion)



#### Image quality

(1, 2, 3, 4)  
1=excellent, 4=poor

#### if not 1, specify:

(motion artifact, exposure, positioning, film copy, or others)

#### ACR-Index

(1, 2, 3, 4)

#### Type of lesion

(1=mass, 2=calcification, 3=mass+calcification, 4=architectural distortion, 5=asymmetry)

#### Shape of lesion

(1=round, 2=oval, 3=lobulated, 4=irregular)

#### Margins of lesion

(0=N/A, 1=circumscribed, 2=microlobulated, 3=obscured, 4 ill-defined, 5=spiculated)

#### BI-RADS assesement

(1-5)

#### Level of suspicion

(1 = very low, 100 = very high)

 0% |  100%

Abbildung 3: 1. Fragebogen

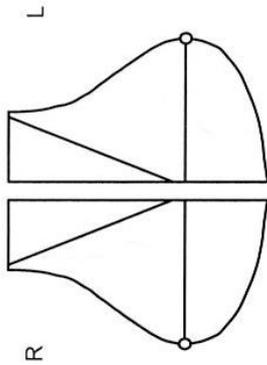
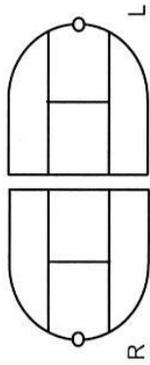
Mammography & CTLM  
Data Form

Case ID:   
 Interpretation date:   
 Radiologist:

Time:

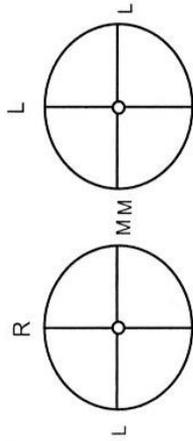
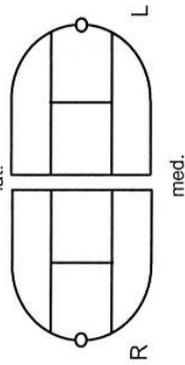
MAMMOGRAPHY

**Localization**  
(The lesion with the highest suspicion)



CTLM

**Localization**  
(The lesion with the highest suspicion)



**Image quality**

(1, 2, 3, 4)  
1=excellent, 4=poor

**if not 1, specify:**

(motion artifact, exposure, positioning, film copy, or others)

**ACR-Index**

(1, 2, 3, 4)

**Type of lesion**

(1=mass, 2=calcification, 3=mass+calcification, 4=architectural distortion, 5=asymmetry)

**Shape of lesion**

(1=round, 2=oval, 3=lobulated, 4=irregular)

**Margins of lesion**

(0=N/A, 1=circumscribed, 2=microlobulated, 3=obscured, 4 ill-defined, 5=spiculated)

**BI-RADS assesment**

(1-5)

**Level of suspicion**

(1 = very low, 100 = very high)



**Image quality**

(1, 2, 3, 4,) 1=excellent, 4=poor

**if not 1, specify:**

(ring artifact, dorsal part missing, not enough slices, milky, motion artifact)

**lesion present?**

(0=no, 1=yes)

**Type of lesion**

(1=round mass, 2=saccular, 3=spindle, 4=inversed iceberg, 5=C-shape)

**Feeding vessels**

(0=no, 1=yes)

**CTLM-BI-RADS assesment**

(1-5)

**Level of suspicion**

(1 = very low, 100 = very high)



FINAL MAMMOGRAPHY & CTLM ASSESSMENT:

**BI-RADS assesment**

(I,II,III,IV,V)

**Level of suspicion**

(1 = very low, 100 = very high)



Abbildung 4: 2. Fragebogen

### 3.4 Auswertungskriterien

Die Auswertung der Nahinfrarot-Mammographie als zusätzliches diagnostisches Werkzeug zur Mammographie erfolgte auf Grundlage der von den vier Readern bearbeiteten Fragebögen.

Der erste Bogen beinhaltete ausschließlich die mittels Mammographie beim ersten Lesen gewonnenen Daten. Der zweite Fragebogen entsprach zur Hälfte dem ersten aus der ersten Sitzung. Jedoch hatten die vier Radiologen zusätzlich die Aufgabe, die durch das CTLM gewonnenen Informationen festzuhalten und abschließend ein Gesamturteil aus der Kombination der Daten der Mammographie und des CTLMs zu bilden.

Die Auswertekriterien der Mammographien entsprachen den im klinischen Alltag entsprechenden Kriterien. Die einzelnen Reader mussten auch zur Qualität der einzelnen Aufnahme sowie zur Dichte des individuellen Brustdrüsenparenchyms Stellung nehmen. Die Dichte wurde anhand eines sog. ACR- Indizes bewertet. Dieser Index orientiert sich an den Empfehlungen des American College of Radiologist zur Kategorisierung der Dichte der weiblichen Brust.

Dichteindex der Mamma des American College of Radiologists	
ACR-Index	Beurteilung
1	Involutionsbrust
2	fibroglanduläres Muster der Brust (ca. 25% Brustdrüsenkörper, 75% Fettgewebe)
3	heterogen dichter Brustdrüsenkörper (ca. 75% Drüsenkörper, 25% Fettgewebe)
4	extrem dichter Brustdrüsenkörper( sog. "weiße" Brust)

Tabelle 4: Der Dichteindex der Brustdrüse des American College of Radiology

Die Einstufung der Qualität der einzelnen Aufnahmen beruhte auf Grundlage der sog. PGMI-Kriterien, die im Rahmen des britischen National Health Service Breast Screening Program (NHSBSP) zur Qualitätssicherung in der Mammographie eingeführt wurden.

Bewertet wird jeweils das Aufnahmepaar aus cranio-caudaler und obliquen Aufnahme. PGMI steht hierbei für die einzelnen Grade der Qualität der Mammographien:

**P** = perfekt

**G** = gut

**M** = moderate/ mäßige Aufnahmequalität

**I** = technisch inadäquate Mammographie

Dieses Urteil beruht auf Kriterien für die Qualität der einzelnen mammographischen Aufnahmen, wobei insbesondere auf eine adäquate und vollständige Abbildung des Brustdrüsenparenchyms bei entsprechender guter Belichtung und Kompression der zu untersuchenden Mamma geachtet wird. Ferner kennzeichnen eine vollständige Beschriftung und das Vermeiden von Artefakten bei der Entwicklung und Verarbeitung der einzelnen Aufnahmen die Qualität der Aufnahme.

Es galt die am wahrscheinlichsten als maligne imponierende Läsion zu lokalisieren und zu charakterisieren. Die Charakterisierung erfolgte anhand des Typs, Form und Art der Abgrenzung zum umgebenden Gewebe.

Hierbei erfolgte die Selektion der einzelnen Läsionen in:

- 1** = suspekt imponierende Herde
- 2** = Kalzifikationen
- 3** = Herde, die zusätzlich Kalzifikationen aufweisen
- 4** = Architekturstörungen des Parenchyms
- 5** = Asymmetrien im Vergleich zur Gegenseite

Die Form der Läsion sollte mit Hilfe folgender Kategorien beschrieben werden:

- 1** = runde Läsion
- 2** = ovale Läsion
- 3** = lobulierte/gelappte Läsion
- 4** = unregelmäßige Läsion

Sofern sich die Läsion vom umgebenen Parenchym abgrenzen lässt, sollte die Art der Abgrenzung ebenfalls festgehalten werden, um eine spätere eindeutige Zuordnung der Läsion zu ermöglichen.

Hierfür standen folgende Varianten der Begrenzung zur Auswahl:

- 0** = Begrenzung nicht klar definierbar
- 1** = scharfe Abgrenzung zum Nachbargewebe
- 2** = mikrolobulierte Begrenzung
- 3** = unscharfe Begrenzung
- 4** = spikuliert Begrenzung

Abschließend folgte die diagnostische Einschätzung der beschriebenen Läsion nach einer modifizierten BI-RADS-Klassifikation von 1 bis 5 und eine Einschätzung der

Wahrscheinlichkeit für Malignität (Level of suspicion/ LOS) auf einer linearen Skala von 1 bis 100. Es ist von einer modifizierten BI-RADS-Klassifizierung zu sprechen, da die im klinischen Alltag gebräuchlichen Kategorien BI-RADS 0 und 6 nicht verwendet wurden. Da die einzelnen Reader keine zusätzlichen Informationen bezüglich Anamnese und klinischer Untersuchung erhielten, konnte sie die BI-RADS 6 für ein gesichertes Karzinom nicht verwenden. Ferner sah der Studienaufbau vor, dass die Kategorie 0 mit der Aussage, dass keine abschließende Beurteilung der Mammographie möglich sei, ebenfalls keine Verwendung finden sollte. Die Beurteilung der Mammographien erfolgte somit in den Kategorien BI-RADS 1 bis 5, entsprechend der vom American College of Radiology entwickelten BI-RADS-Klassifikation.

<b>Breast Imaging - Reporting And Data System (11/2003)</b>	
BI-RADS	Beurteilung
<b>0</b>	Untersuchung unvollständig
<b>1</b>	unauffällig (Malignomwahrscheinlichkeit <25%)
<b>2</b>	gutartig (Malignomwahrscheinlichkeit 25 - 50%)
<b>3</b>	unklar - eher gutartig - kontrollbedürftig (Malignomwahrscheinlichkeit 51-75%)
<b>4</b>	unklar - suspekt – Abklärung mittels Biopsie erforderlich (Malignomwahrscheinlichkeit >75%)
<b>4a</b>	<i>wenig suspekt</i>
<b>4b</b>	<i>intermediär</i>
<b>4c</b>	<i>hochgradig suspekt</i>
<b>5</b>	karzinomverdächtig (Malignomwahrscheinlichkeit >95%)
<b>6</b>	gesichertes Karzinom (Malignomwahrscheinlichkeit 100%)

*Tabelle 5: Die BI-RADS-Klassifikation des American College of Radiology*

Beim zweiten Durchgang der Studie erfolgte eine erneute Beurteilung der mammographischen Aufnahmen nach den oben genannten Kriterien. Da es sich bei der BI-RADS-Skala nicht um eine lineare Skala handelt, die auf der klinische Ausprägung und der daraus resultierenden Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer bösartigen Neubildung der Brustdrüse der einzelnen Fälle beruht, wurde zusätzlich eine weitere Skala zur Beschreibung der nachgewiesenen Läsionen verwendet. Diese als Level of suspicion/ LOS bezeichnete lineare Skala von 1 bis 100 Punkten beruht auf einer subjektiven Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für Malignität und erlaubt noch stärkere Abgrenzungen in der Betrachtung der einzelnen Fälle untereinander.

Ergänzend erfolgte die zusätzliche Beurteilung der CTLM-Aufnahmen.

Hierbei erfolgte eine Beurteilung der Qualität der CTLM-Aufnahmen nach einer modifizierten PGMI-Klassifikation. Es wurde insbesondere auf die adäquate und vollständige Abbildung der

Gefäßstrukturen der Mamma, das Fehlen von Artefakten und die korrekte Beschriftung der Aufnahmen geachtet. In der Folge wurde die am wahrscheinlichsten als maligne einzustufende Läsion beschrieben und bezogen auf ihre Lokalisation, mögliche zuführende Gefäße und ihrer Form klassifiziert. Als suspekt wurden im CTLM folgende Formen gewertet:

1 = runde allein stehende Herde

2 = sackförmige, den einzelnen Gefäßsträngen angelagerte Läsionen

3 = spindelförmige Auftreibungen innerhalb einer Gefäßstruktur

4 = „inverse Eisberge“ (Gefäße, die sich in ihrem Verlauf von ventral nach dorsal verjüngen)

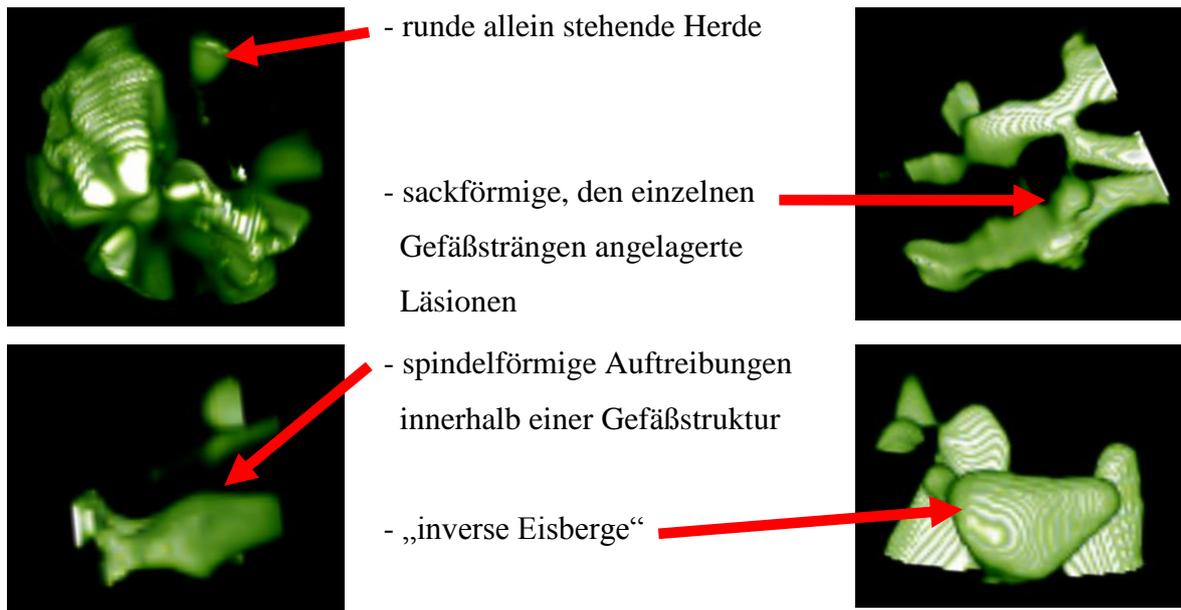


Abbildung 5: Maligne Läsionen im CTLM

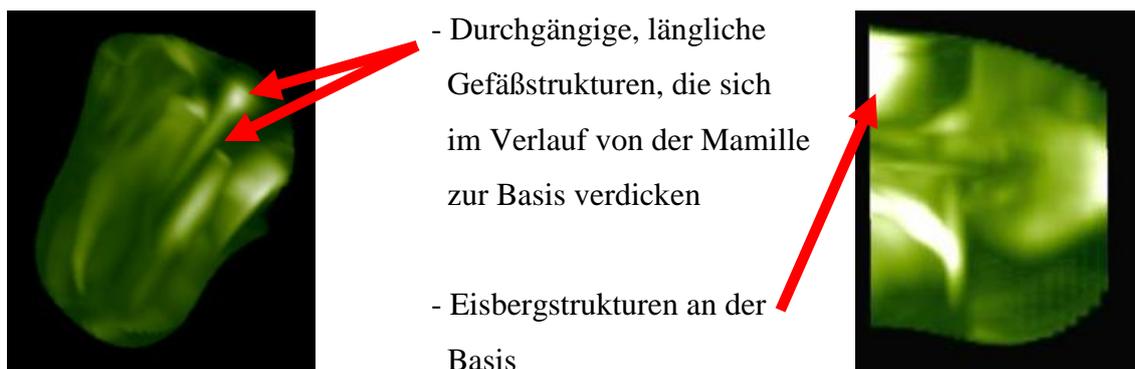


Abbildung 6: Benigne Läsionen im CTLM

Zusätzlich erfolgte auch beim CTLM und abschließend für die Kombination der Informationen aus Mammographie und CTLM die Beurteilung der Läsionen entsprechend der für die Mammographien verwendeten modifizierten BI-RADS-Klassifikation von 1 bis 5, die als „BI-RADS-Klassifikation“ für das CTLM definiert wurde, und eine Einschätzung der

Wahrscheinlichkeit für Malignität (Level of suspicion/ LOS) auf einer linearen Skala von 1 bis 100.

### **3.5 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung dieser Studie erfolgte anhand der Fragebögen, auf denen die vier beteiligten Reader ihre Beurteilung der mammographischen und nahinfrarot-mammographischen Befunde festgehalten hatten. Der erste Fragebogen beinhaltete hierbei ausschließlich die individuelle Beurteilung der Mammographien allein. Auf dem zweiten Fragebogen wurden hingegen die Ergebnisse der Mammographie, des CTLMs und die Beurteilung der Kombination aus beiden Befunden von den vier Readern protokolliert. Die Daten wurden für jeden Reader einzeln tabellarisch festgehalten.

Die eigentliche Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Software Programme SPSS (SPSS für Microsoft-Windows Version 11.5.1.2), Microsoft Excel, ROCKIT (Beta-Version 0.9.1 für Microsoft-Windows 95), LABMRMC (Beta-Version 1.0 für Microsoft-Windows 95) und DBM MRMC (Beta-Version 2.2 für Microsoft-Windows 95). Die drei letztgenannten Programme wurden als Freeware durch die Kurt Rossmann Laboratories for Radiologic Image Research (University of Chicago) zur Verfügung gestellt.

Ein Signifikanzniveau  $\alpha$  von 0,05 wurde für alle statistischen Signifikanzprüfungen definiert.

Entscheidend für die Auswertung war die Frage, ob die einzelnen Reader die von ihnen nachgewiesenen Läsionen als eher gut oder bösartig einstufen. Hierfür wurde wie im klinischen Alltag die BI-RADS-Klassifikation als Maßstab verwendet.

Für die Errechnung der Sensitivität / Spezifität wurde BI-RADS 3 als Trennlinie zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen gewählt. Alle Läsionen  $\leq$  BI-RADS 3 wurden als benigne und damit gutartig diagnostiziert betrachtet.

Alle BI-RADS  $\geq$  4 wurden hingegen von den Readern als maligne und damit bösartig eingestufte Läsionen definiert.

Dieses Vorgehen entspricht den Beurteilungen in der klinischen Praxis, da normalerweise Läsionen, die mit BI-RADS 4 oder höher eingestuft wurden, histologisch gesichert werden.

Die daraus resultierenden Ergebnisse wurden zur Auswertung mit dem Goldstandard, also den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen bzw. Goldstandard follow-up bei unauffälliger Mammographie, verglichen.

Zunächst wurden die absoluten Häufigkeiten der diagnostizierten Läsionen betrachtet bzw. die Sensitivität, Spezifität und die Genauigkeit der Diagnosen für alle Reader und alle Teilabschnitte

der Studie (1. und 2. Lesen der Mammographien, Lesen der CTLM und die Beurteilung der Kombination aus beiden Verfahren) getrennt erhoben.

Anschließend erfolgte die Beurteilung des Durchschnittes der Ergebnisse aller vier Reader.

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der richtig positiv erkannten Patienten an allen Kranken, die Spezifität den Anteil der richtig negativ erkannten Patienten an alle Gesunden.

Mit der Genauigkeit der Aussagen (Accuracy) wird gezeigt, in welchem Verhältnis der einzelne Untersucher bei der Beurteilung der Daten zu einem richtigen Ergebnis gelangt.

Da vor allem sehr dichtes Brustdrüsenparenchym in der Mammographie mitunter nur sehr schwierig zu beurteilen ist, erfolgte die Aufteilung der Fälle anhand der Dichte der entsprechenden Drüsenkörper der einzelnen Patienten.

Die einzelnen Fälle wurden in die Gruppen: 1. sehr dichtes und 2. lipomatös involviertes Brustdrüsenparenchym aufgeteilt.

Hierfür wurde der Median der Beurteilungen der Reader bezüglich des Dichtegrades anhand des ACR-Dichteindex als Maßstab genommen.

Ein Dichteindex von  $\geq 3$  wurde als dichtes Parenchym und ACR-Werte von  $< 3$  als vor allem lipomatös involviertes Brustdrüsenparenchym definiert.

Somit konnten daraufhin die Sensitivitäten in diesen zwei Gruppen für jeden Reader einzeln und für alle Reader zusammen im Durchschnitt berechnet werden.

Eine wesentliche Frage dieser Arbeit ist, welchen Einfluss die zusätzliche Nutzung des CTLMs auf die Ergebnisse der Befundungsqualität hat.

Zur Quantifizierung dieser Fragestellung wurden ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) für jeden Reader einzeln evaluiert.

Hierbei wurden zwei unterschiedliche Analysen durchgeführt.

Zum einen erfolgte eine Analyse anhand der BI-RADS-Klassifikation, zum anderen anhand der Werte von der „Level of suspicion (LOS)“-Skala. Dieses LOS beinhaltet eine subjektiv beurteilte Wahrscheinlichkeit für Malignizität der diagnostizierten Läsionen durch den einzelnen Reader auf einer Skala von 0 bis 100.

Auch bei den ROC-Analysen erfolgte eine getrennte Analyse für die unterschiedlichen Dichteklassen. Somit wurden entsprechende ROC-Analysen der einzelnen Teilpopulationen von Patientinnen mit sehr dichten bzw. lipomatös involvierten Brustdrüsengewebe für alle vier Reader berechnet.

Für alle diese ROC-Kurven wurde die Fläche unter den Kurven (AUC) errechnet. Die Differenzen dieser Flächeninhalte wurden miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

Anschließend wurde mit Hilfe des Programms SPSS für Microsoft-Windows Version 11.5.1.2 die Reliabilität der Untersuchungsergebnisse der einzelnen Verfahren durch die vier Radiologen untereinander verglichen (Inter-Rater-Reliabilität).

Die Inter-Rater-Reliabilität bezeichnet das Ausmaß der Übereinstimmungen der Ergebnisse bei unterschiedlichen Beobachtern/Readern. Durch die Inter-Rater-Reliabilität kann somit gezeigt werden, inwieweit die Ergebnisse eines Verfahrens vom Beobachter unabhängig sind.

Zusätzlich erfolgte auch die Berechnung der sog. Intra-Reader-Reliabilität, bezogen auf die Ergebnisse der Auswertung der Mammographien.

Es wurde überprüft, in welchem Maße die Reader beim zweiten Lesen der Mammographien unter gleichen Versuchsbedingungen zu identischen Beurteilungen gelangten oder nicht.

Ferner wurde mit dem sog. Wilcoxon-Test analysiert, in welcher Form die vier Radiologen CTLM zur additiven Diagnostik einsetzten. Auch dieser Test wurde mit Hilfe des Programms SPSS für Microsoft-Windows Version 11.5.1.2 durchgeführt.

Hierbei wurde beurteilt, in welchem Umfang die zusätzliche Information zur Mammographie durch die CTLM-Aufnahmen die Reader veranlasste, ihre Entscheidungen zu korrigieren. Dabei sollte gezeigt werden, inwieweit Läsionen in den BI-RADS- Kategorien höher oder niedriger beurteilt wurden oder ob keine Änderung der Beurteilung erfolgte.

Ferner sollte mit Hilfe der multiplen linearen Regression überprüft werden, welche Faktoren die Präzision der Aussage der Mammographie beeinflussen, d.h. in welchem Maße äußere Faktoren einen Einfluss auf das Zustandekommen von richtigen bzw. falschen Beurteilungen durch die einzelnen Reader hatten.

Ein optimales Verfahren würde Daten liefern, anhand derer der einzelne beurteilende Radiologe hundertprozentig sicher wäre, dass es sich um einen malignen oder benignen Prozess handelt. Im Umkehrschluss würde er bei der Verwendung eines solchen Verfahrens eine gutartige Läsion mit einer gegen Null gehenden Wahrscheinlichkeit bewerten und damit ausschliessen dass es sich dennoch um einen malignen Tumor handeln könnte.

Um zu verdeutlichen, wie präzise die Diagnosen der vier Radiologen unserer Studie ausfielen, wurde anlehnend an das Level of suspicion (LOS) das sog. Level of accuracy (LOA) als vergleichbares Maß definiert.

Bei malignen Läsionen entspricht LOA dem von den einzelnen Readern erklärten LOS. Bei gutartigen Befunden gilt:  $LOA = 100 - LOS$

Das daraus resultierende LOA stellte die abhängige Variable dar. Überprüft wurde, in welchem Umfang äußere Faktoren die Präzision der Aussagen der einzelnen Reader (LOA) beeinflussen.

Als äußere und damit vom Reader nicht beeinflussbare Faktoren wurden die Zeit, die die einzelnen Reader individuell für ihre Beurteilung benötigten (in Sekunden), die Dichte des Brustdrüsenparenchyms (anhand des ACR-Dichteindex), das (bezogen auf das arithmetische Mittel) adjustierte Alter der einzelnen Patienten (in Jahren), die Qualität der einzelnen mammographischen und CTLM-Aufnahmen sowie die Größe und Art der Läsionen definiert. Die Qualität der einzelnen Aufnahmen wurden hierfür von den vier Readern auf einer Skala von eins (perfekte Aufnahme) bis vier (ungenügende Qualität der Aufnahme) beurteilt.

Für die eigentliche Untersuchung wurde das arithmetische Mittel der Beurteilungen durch die vier Radiologen verwendet. Die Beurteilung der Größe und Art der einzelnen Läsionen erfolgte durch Mitarbeiter des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Charité (Campus Charité Mitte). Um die Art der Läsionen vergleichen zu können, definierten unsere Arbeitsgruppe das sog. grading der Läsion mit einer Skala von eins bis sechs. Eins bis drei definieren den Differenzierungsgrad bei nicht invasiven und vier bis sechs den Differenzierungsgrad der Zellen von invasiven Karzinomen, wobei keine weitere Differenzierung bezüglich des lobären bzw. duktales Ursprunges der Karzinomzellen erfolgte. Je höher der Wert des gradings ist, desto stärker differenzieren die entarteten Zellen von ihrem Ursprungsgewebe.

Für die Durchführung der logistischen Regression kam ebenfalls das Programm SPSS für Microsoft-Windows (Version 11.5.1.2) zur Anwendung.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Absolute Häufigkeitsverteilungen

Die Diagnosequalität der Mammographie und des CTLMs wurde anhand mehrerer Parameter gemessen und analysiert. Insgesamt wurden 276 Fälle mittels Mammographie und CTLM untersucht und beurteilt. 52 dieser Fälle wiesen eine maligne Neoplasie der weiblichen Brust auf. 224 Patienten waren nicht an einem bösartigen Tumor der Mamma erkrankt.

Die erhobenen Daten wurden zuerst in ihrer Gesamtheit und anschließend abhängig von der Dichte des Brustdrüsenkörpers getrennt untersucht. Hierbei wurden alle Brustdrüsenkörper ab einem ACR-Dichteindex von 3 als dichte Drüsenkörper zusammengefasst. Patienten mit weniger dichtem Parenchym wurden unter dem Terminus: „lipomatös involvierter Drüsenkörper“ zusammengefasst.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Verteilungen der beurteilten Fälle anhand der absoluten Zahlen:

<b>absolute Häufigkeit benigne/maligne Fälle</b>			
	<b>GESAMT</b>	<b>ACR-INDEX &lt; 3</b>	<b>ACR-INDEX ≥ 3</b>
<b>maligne Fälle</b>	52	35	17
<b>benigne Fälle</b>	224	188	88

Tabelle 6: Verteilungshäufigkeiten von benignen und malignen Fällen der Studie

Diese Einteilung erfolgte anhand der subjektiven Beurteilung des Dichteindex durch die einzelnen Reader. Als Maßstab wurde der Median der durch die vier Reader ermittelten ACR-Dichteindices gewählt.

Insgesamt teilten drei Radiologen mehr Mammae in die Kategorie ACR < 3 ein. Ausschließlich der dritte Reader stufte mehr Brustdrüsen als eher dichtes Gewebe ein. Absolut stufte der erste Radiologe das Parenchym von 100 Mammae, der zweite Reader das Brustdrüsenparenchym von 51 Mammae, der dritte Reader 164 Mammographien und der vierte Radiologe das Gewebe von 128 als dichtes Brustdrüsenparenchym ein. Durchschnittlich wurde der Brustdrüsenkörper von 125,75 Mammae als dicht im Sinne eines ACR-Dichteindex ACR 3-4 gewertet.

Trotz dieser Unterschiede erfolgte jedoch eine relativ gute Übereinstimmung der Beurteilungen des Dichteverhaltens der einzelnen Mammae durch die vier Reader. Ein Intraklassen-

Korrelationskoeffizient von 0.7212 bei einem 95% Konfidenzintervall von 0,6635 bis 0,7710 bestätigt diesen Zusammenhang.

<b>absolute Häufigkeit lipomatös involviertes/dichtes Brustdrüsenparenchym</b>		
	ACR-INDEX < 3	ACR-INDEX ≥ 3
Reader I	176	100
Reader II	165	111
Reader III	112	164
Reader IV	148	128
Durchschnitt aller 4 Reader	150,25	125,75

Tabelle 7: Verteilungshäufigkeiten von lipomatösem bzw. dichtem Brustdrüsenparenchym

Ferner war es die Aufgabe der einzelnen Reader, die am wahrscheinlichsten als bösartig anzusehende Läsion sowohl in der Mammographie als auch in den CTLM-Aufnahmen zu lokalisieren und zu beschreiben. Sofern überhaupt keine Läsion nachweisbar war, sollte dieses ebenfalls protokolliert werden.

<b>von den einzelnen Readern nachgewiesene Läsionen: (mittels Mammographie)</b>				
<i>Gesamtzahl der Fälle</i>				
Läsion	Reader I	Reader II	Reader III	Reader IV
keine Läsionen nachweisbar	31	91	116	136
suspekt imponierende Herde	112	61	66	58
Kalzifikationen	51	80	38	24
Herde, die zusätzlich Kalzifikationen aufweisen	30	13	21	33
Architekturstörungen des Parenchyms	47	23	35	22
Asymmetrien im Vergleich zur Gegenseite	5	8	0	3
<i>histopathologisch maligne Fälle</i>				
Läsion	Reader I	Reader II	Reader III	Reader IV
keine Läsionen nachweisbar	0	5	7	9
suspekt imponierende Herde	21	19	22	18
Kalzifikationen	13	19	10	5
Herde, die zusätzlich Kalzifikationen aufweisen	11	2	10	15
Architekturstörungen des Parenchyms	6	5	3	4
Asymmetrien im Vergleich zur Gegenseite	1	2	0	1

<b>histopathologisch benigne Fälle</b>				
Läsion	Reader I	Reader II	Reader III	Reader IV
keine Läsionen nachweisbar	31	86	109	127
suspekt imponierende Herde	91	42	44	40
Kalzifikationen	38	61	28	19
Herde, die zusätzlich Kalzifikationen aufweisen	19	11	11	18
Architekturstörungen des Parenchyms	41	18	32	18
Asymmetrien im Vergleich zur Gegenseite	4	6	0	2

Tabelle 8: *Nachgewiesene Läsionen mittels Mammographie*

<b>von den einzelnen Readern nachgewiesene Läsionen: (mittels CTLM)</b>				
<b>Gesamtzahl der Fälle</b>				
Läsion	Reader I	Reader II	Reader III	Reader IV
keine Läsionen nachweisbar	152	210	179	218
runde allein stehende Herde	22	29	21	31
sackförmige	51	24	71	10
spindelförmige Auftreibungen	46	13	4	12
„inverse Eisberge“	3	0	1	4
konvex-konkave Läsionen	2	0	0	1
<b>histopathologisch maligne Fälle</b>				
Läsion	Reader I	Reader II	Reader III	Reader IV
keine Läsionen nachweisbar	15	30	27	34
runde allein stehende Herde	7	9	6	8
sackförmige	15	8	15	3
spindelförmige Auftreibungen	14	5	3	5
„inverse Eisberge“	0	0	1	1
konvex-konkave Läsionen	1	0	0	1
<b>histopathologisch benigne Fälle</b>				
Läsion	Reader I	Reader II	Reader III	Reader IV
keine Läsionen nachweisbar	137	180	152	184
runde allein stehende Herde	15	20	15	23
sackförmige	36	16	56	7
spindelförmige Auftreibungen	32	8	1	7
„inverse Eisberge“	3	0	0	3
konvex-konkave Läsionen	1	0	0	0

Tabelle 9: *Nachgewiesene Läsionen mittels CTLM*

Durch die Untersuchungen dieser Studie soll geklärt werden, in welchem Maße die zusätzliche Verwendung der durch das CTLM gelieferten Daten das Gesamturteil durch die beurteilenden vier Radiologen beeinflusst. Die abschließende Beurteilung durch die Reader erfolgte anhand eines sog. Level of suspicion (LOS), einer Skala von 0 bis 100 für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Karzinom vorliegt oder nicht, und mittels der im klinischen Alltag verbreiteten BI-RADS-Klassifikation. Dabei wurden die BI-RADS Kategorien 1 bis 3 als benigne und damit gutartig, sowie die BI-RADS Kategorien 4 und 5 als maligne und damit bösartig gewertet. Die Tabelle auf Seite 48 zeigt die Beurteilungen aller 276 Fälle durch die vier Radiologen, abhängig von den verwendeten diagnostischen Verfahren.

Hierbei zeigte sich, dass mit Ausnahme des zweiten Readers alle drei anderen Radiologen durch die zusätzliche Verwendung der durch das CTLM gelieferten Daten mehr maligne Fälle erkannt haben. Der erste und vierte Radiologe wiesen insgesamt einen malignen Tumor mehr nach als dieses nur durch die Mammographie möglich war. Der dritte Reader erkannte sogar weitere sieben Karzinome durch die zusätzlichen Daten.

Jedoch kam der zweite Reader zu konträren Ergebnissen. Durch die additive Verwendung des CTLMs stufte er im Schnitt 2,5 Karzinome fälschlicher Weise als gutartig ein und kam somit sogar zu einem schlechteren Gesamtergebnis.

Wenn die Fälle anhand der Dichte des Brustdrüsengewebes aufteilt werden, zeigt sich jedoch ein sehr uneinheitliches Bild. Nur der dritte Radiologe konnte sowohl bei lipomatös involvierten als auch bei dichtem Gewebe eine höhere Anzahl von Karzinomen mittels Mammographie und CTLM nachweisen.

Der erste Reader stufte bei dichtem Brustdrüsengewebe einen malignen Tumor fälschlicherweise als gutartig ein. Der vierte Reader beging diesen Fehler bei einem Karzinom einer lipomatös involvierten Brust.

Im Schnitt verbesserten diese beiden Radiologen jedoch ihr Gesamtergebnis. Sie erkannten durch die Kombination der Daten aus Mammographie und CTLM 1,5 Karzinome mehr, als ihnen das ausschließlich mittels mammographischer Daten möglich war.

Einheitlich war lediglich die Tatsache, dass unabhängig vom Untersucher durch die ausschließliche Beurteilung der CTLM-Daten deutlich weniger Karzinome entdeckt werden konnten, als dies mittels der Mammographie möglich war. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte die Art und Weise sein, wie die zusätzlichen Informationen durch die CTLM-Bilder als diagnostische Mittel eingesetzt wurden.

		GESAMT		ACR-INDEX < 3		ACR-INDEX ≥ 3	
		maligne	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne
Reader I	Mammographie positiv (1.Lesen)	40	40	29	28	11	12
	Mammographie negativ (1.Lesen)	12	184	6	160	6	76
	Mammographie positiv (2.Lesen)	41	35	29	25	12	10
	Mammographie negativ (2.Lesen)	11	189	6	163	5	78
	CTLM positiv	28	46	20	32	8	14
	CTLM negativ	24	178	15	156	9	74
	Mammographie + CTLM positiv	41	33	31	23	10	10
	Mammographie + CTLM negativ	11	191	4	165	7	78
Reader II	Mammographie positiv (1.Lesen)	44	74	30	57	14	17
	Mammographie negativ (1.Lesen)	8	150	5	131	3	71
	Mammographie positiv (2.Lesen)	37	49	27	38	10	11
	Mammographie negativ (2.Lesen)	15	175	8	150	7	78
	CTLM positiv	14	30	11	26	3	4
	CTLM negativ	38	194	24	162	14	84
	Mammographie + CTLM positiv	38	45	27	33	11	12
	Mammographie + CTLM negativ	14	179	8	155	6	76
Reader III	Mammographie positiv (1.Lesen)	36	36	24	24	12	8
	Mammographie negativ (1.Lesen)	16	188	11	164	5	70
	Mammographie positiv (2.Lesen)	36	31	26	24	10	7
	Mammographie negativ (2.Lesen)	16	193	9	164	7	71
	CTLM positiv	22	43	15	33	7	10
	CTLM negativ	30	181	20	155	10	78
	Mammographie + CTLM positiv	43	58	30	47	13	11
	Mammographie + CTLM negativ	9	166	5	141	4	77
Reader IV	Mammographie positiv (1.Lesen)	36	31	28	24	8	7
	Mammographie negativ (1.Lesen)	16	193	7	164	9	81
	Mammographie positiv (2.Lesen)	34	36	26	26	8	10
	Mammographie negativ (2.Lesen)	18	188	9	162	9	78
	CTLM positiv	16	26	10	18	6	8
	CTLM negativ	36	198	25	170	11	80
	Mammographie + CTLM positiv	36	42	26	31	10	11
	Mammographie + CTLM negativ	16	182	9	157	7	77
Durchschnitt aller 4 Reader	Mammographie positiv (1.Lesen)	39	45,25	27,75	33,25	11,25	11
	Mammographie negativ (1.Lesen)	13	178,75	7,25	154,75	5,75	77
	Mammographie positiv (2.Lesen)	37	37,75	27	28,25	10	9,5
	Mammographie negativ (2.Lesen)	15	186,25	8	159,75	7	78,5
	CTLM positiv	20	36,25	14	27,25	6	9
	CTLM negativ	32	187,75	21	160,75	11	79
	Mammographie + CTLM positiv	39,5	44,5	28,5	33,5	11	11
	Mammographie + CTLM negativ	12,5	179,5	6,5	154,5	6	77

Tabelle 10: Absolute Häufigkeiten der Ergebnisse durch die einzelnen Untersuchungsmethoden

## 4.2 *Sensitivität und Spezifität*

Aus den richtig und falsch als positiv bzw. negativ beurteilten Fällen resultieren die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Untersuchungsmethoden.

Die Werte für Sensitivität und Spezifität wurden sowohl für jeden Reader einzeln als auch zusammenfassend als Durchschnittswert aller vier Radiologen errechnet. Zuerst erfolgte die Beurteilung aller 276 Fälle. In der Folge wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten abhängig von der Dichte des Brustdrüsenparenchyms beurteilt. Die Sensitivität der Mammographie betrug zwischen 65% und 85% und damit im Mittel 73%. Zusätzlich erreichte die Spezifität dieses Verfahren im Mittel 83% bei individuellen Spezifitäten von 69% bis 87%. Hierbei waren nur minimale Unterschiede der Spezifitäten abhängig vom ACR-Dichteindex bei allen vier Readern zu erkennen. Wie zu erwarten, hatten alle vier Reader bei dichterem Brustdrüsenparenchym geringere Sensitivitäten bei der Beurteilung der Mammographien. Bei einem ACR-Dichteindex von  $\geq 3$  betrug die Sensitivität der Mammographie im Durchschnitt nur 62%. Bei lipomatös involvierten Mammae hingegen konnte im Schnitt eine Sensitivität von 78% durch die vier Reader erreicht werden.

In Bezug auf die Spezifität erreichte das CTLM mit Werten zwischen 79% und 88% sogar etwas bessere Ergebnisse als die Daten der Mammographie, jedoch war diese diagnostische Methode unabhängig vom Rater deutlich weniger sensitiv. Mit Sensitivitäten von 27% bis 54% war es als einzelnes Verfahren nicht ausreichend.

Die Kombination von Mammographie und CTLM führte bei den einzelnen Readern zu sehr unterschiedlichen Veränderungen im Vergleich zur Mammographie als solitäres Verfahren.

Beim ersten Reader zeigten sich nur minimale Veränderungen bezüglich Sensitivität und Spezifität. Beim dritten Reader konnte unabhängig von der Dichte des entsprechenden Brustdrüsenparenchyms die Sensitivität durch die zusätzliche Verwendung des CTLM erhöht werden. Dieser Benefit ging mit sinkenden Spezifitäten einher.

Auffallend ist die deutliche Verbesserung der Sensitivität seiner Diagnose bei Patientinnen mit sehr dichtes Brustdrüsengewebe von 62 % auf 76 %.

Der zweite Radiologe zeigte ein vollkommen gegensätzliches Bild. Unabhängig von der Dichte der zu beurteilenden Mamma sank die Sensitivität seiner Ergebnisse durch den Einfluss der CTLM-Daten auf seine abschließende Diagnose. Jedoch konnte bei ihm ein Zuwachs der Spezifität seiner Ergebnisse erreicht werden.

Beim vierten Reader erfolgte vor allem bei dichterem Drüsenparenchym ein Zugewinn der Sensitivität bei leichter Abnahme der Spezifität.

Im Durchschnitt konnten alle vier Reader durch die zusätzliche Verwendung der CTLM-Daten zur Mammographie eine marginale Verbesserung der Sensitivität bei geringer Abnahme der Spezifität erreichen. Das Ausmaß dieses Effektes war insbesondere bei Patienten mit dichtem Brustdrüsengewebe auffällig.

Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Untersuchungsmethoden							
		GESAMT		ACR-INDEX < 3		ACR-INDEX ≥ 3	
		Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
Reader I	Mammographie (1.Lesen)	0,77	0,82	0,83	0,81	0,65	0,84
	Mammographie (2.Lesen)	0,79	0,84	0,83	0,83	0,71	0,86
	Mammographie (MEAN)	0,78	0,83	0,83	0,82	0,67	0,85
	CTLM	0,54	0,79	0,57	0,79	0,35	0,8
	Mammographie + CTLM	0,79	0,85	0,89	0,85	0,59	0,86
Reader II	Mammographie (1.Lesen)	0,84	0,67	0,85	0,63	0,82	0,77
	Mammographie (2.Lesen)	0,71	0,78	0,77	0,75	0,59	0,85
	Mammographie (MEAN)	0,79	0,73	0,81	0,69	0,71	0,81
	CTLM	0,27	0,87	0,31	0,82	0,17	0,95
	Mammographie + CTLM	0,73	0,8	0,77	0,78	0,64	0,84
Reader III	Mammographie (1.Lesen)	0,69	0,84	0,71	0,84	0,65	0,89
	Mammographie (2.Lesen)	0,69	0,86	0,74	0,84	0,59	0,9
	Mammographie (MEAN)	0,69	0,85	0,72	0,84	0,62	0,9
	CTLM	0,42	0,81	0,43	0,78	0,41	0,86
	Mammographie + CTLM	0,83	0,74	0,85	0,68	0,76	0,85
Reader IV	Mammographie (1.Lesen)	0,69	0,86	0,77	0,84	0,47	0,9
	Mammographie (2.Lesen)	0,65	0,84	0,74	0,83,8	0,47	0,86
	Mammographie (MEAN)	0,67	0,85	0,75	0,83	0,47	0,88
	CTLM	0,31	0,88	0,29	0,88	0,35	0,89
	Mammographie + CTLM	0,69	0,81	0,74	0,79	0,59	0,85
Durchschnitt aller 4 Reader	Mammographie (1.Lesen)	0,75	0,8	0,79	0,78	0,65	0,85
	Mammographie (2.Lesen)	0,71	0,83	0,77	0,81	0,59	0,87
	Mammographie (MEAN)	0,73	0,82	0,78	0,79	0,62	0,86
	CTLM	0,38	0,84	0,4	0,83	0,32	0,88
	Mammographie + CTLM	0,76	0,8	0,81	0,76	0,65	0,85

Tabelle 11: Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Untersuchungsmethoden

### 4.3 Genauigkeit (Accuracy)

Aus diesen Ergebnissen kann die Korrektklassifikationsrate (Accuracy) für jeden Reader bei den einzelnen Verfahren berechnet werden. Die Werte der Korrektklassifikationsrate wurden sowohl für jeden Reader einzeln, als auch zusammenfassend als Durchschnittswert für alle vier Radiologen errechnet. Zuerst erfolgte die Beurteilung aller 276 Fälle. Anschließend wurde untersucht, in welchem Umfang die einzelnen Reader, abhängig von der Dichte des Brustdrüsengewebes, zu richtig positiven und richtig negativen Befunden gelangten.

Hierbei zeigte sich, dass unabhängig vom Dichtegrad des Brustdrüsengewebes bei der alleinigen Befundung der Daten der optischen Mammographie (CTLM) im größeren Umfang falsche Einschätzungen erfolgten, als dieses bei der Beurteilung der Mammographien der Fall war.

Durch die Kombination der Daten der Mammographie und des CTLMs konnten die Aussagen des ersten Readers insgesamt nur minimal verbessert werden. Bei Patienten, die ein dichtes Brustdrüsenparenchym aufweisen, kam er hingegen durch die Kombination der Daten aus Mammographie und optischer Mammographie zu einer etwas höheren Anzahl an falschen Beurteilungen.

Der zweite Reader verzeichnete zwar durch die zusätzliche Verwendung der optischen Mammographie einen Rückgang der Sensitivität seiner Aussagen, jedoch resultierte durch die deutliche Zunahme der Spezifität insgesamt eine geringere Anzahl von fehlerhaften Einschätzungen.

Die Reader III und IV konnten hingegen die Rate an falsch negativen Befunden durch die zusätzliche Betrachtung der Daten der optischen Mammographie reduzieren, jedoch erfolgte dieses auf Kosten einer größeren Anzahl falsch positiver Befunde.

Somit kamen die beiden letzten Reader durch die Kombination der beiden Verfahren insgesamt auf eine größere Anzahl von Fehldiagnosen als dieses mit der Mammographie als alleiniger Methode der Fall war. Im Durchschnitt konnte durch die Kombination der Mammographie und der optischen Mammographie keine entscheidende Verbesserung in der Qualität der Aussagen im Vergleich zur Mammographie als solitäres Verfahren erzielt werden.

<b>Korrektklassifikationsrate (Accuracy) der einzelnen Untersuchungsmethoden</b>				
		GESAMT	ACR-INDEX < 3	ACR-INDEX ≥ 3
		Korrekt- klassifikationsrate	Korrekt- klassifikationsrate	Korrekt- klassifikationsrate
Reader I	Mammographie (1.Lesen)	0,81	0,82	0,8
	Mammographie (2.Lesen)	0,83	0,83	0,83
	Mammographie (MEAN)	0,82	0,82	0,82
	CTLM	0,74	0,74	0,74
	Mammographie + CTLM	0,84	0,85	0,81
Reader II	Mammographie (1.Lesen)	0,7	0,67	0,78
	Mammographie (2.Lesen)	0,77	0,75	0,8
	Mammographie (MEAN)	0,74	0,71	0,79
	CTLM	0,75	0,73	0,8
	Mammographie + CTLM	0,79	0,78	0,8
Reader III	Mammographie (1.Lesen)	0,81	0,81	0,86
	Mammographie (2.Lesen)	0,83	0,82	0,84
	Mammographie (MEAN)	0,82	0,82	0,85
	CTLM	0,74	0,72	0,78
	Mammographie + CTLM	0,76	0,72	0,83

Reader IV	Mammographie (1.Lesen)	0,83	0,83	0,82
	Mammographie (2.Lesen)	0,8	0,81	0,79
	Mammographie (MEAN)	0,81	0,82	0,81
	CTLM	0,78	0,77	0,79
	Mammographie + CTLM	0,79	0,78	0,8
Durchschnitt aller 4 Reader	Mammographie (1.Lesen)	0,79	0,78	0,82
	Mammographie (2.Lesen)	0,81	0,8	0,82
	Mammographie (MEAN)	0,8	0,79	0,82
	CTLM	0,75	0,74	0,78
	Mammographie + CTLM	0,8	0,78	0,81

Tabelle 12: Genauigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden

#### 4.4 Wilcoxon-Test

Mit dem Wilcoxon-Test für ordinal skalierte Daten wurde der Unterschied in der BI-RADS-Klassifikation zwischen der Mammographie und Kombination der Mammographie mit den Daten des CTLMs verglichen. Negative Ränge bedeuten hierbei, dass der entsprechende Reader durch die zusätzliche Verwendung der Daten des CTLMs die BI-RADS-Kategorisierung des entsprechenden Falles herabgestuft hatte. Positive Ränge hingegen sind höher eingestufte Läsionen. Bindungen bedeuten, dass durch die zusätzlichen Informationen durch das CTLM die Einstufung der Läsionen nach der BI-RADS-Kategorie nicht verändert wurde.

Mit Ausnahme des dritten Readers verzeichneten alle Radiologen mehr positive als negative Ränge. Der vierte Reader korrigierte im umfangreichsten Maße seine Beurteilungen. Nur in 12,7% der Fälle blieb er bei seiner allein auf Grundlage der Mammographie beruhenden Beurteilung. Er unterschied sich damit im besonderen Maße von den anderen drei Radiologen, bei denen in höchstens 2/3 der Fälle die abschließende Beurteilung durch die Daten der optischen Mammographie beeinflusst wurde.

Wilcoxon-Test: Mammographie gegenüber Mammographie + CTLM			
	Negative Ränge	Positive Ränge	Bindungen
Reader I	52	121	103
Reader II	35	103	138
Reader III	90	54	132
Reader IV	37	204	35
Durchschnitt aller 4 Reader	53,5	120,5	102

Tabelle 13: Wilcoxon-Test: Mammographie gegenüber Mammographie + CTLM

Für die Beurteilung der einzelnen Aufnahmen benötigten die Reader auf Grund der unterschiedlich großen Erfahrung in der Mammographie deutlich unterschiedliche Zeiten. Die ersten drei Radiologen hatten für die Beurteilung einer Aufnahme im Schnitt 36,33 Sekunden

und damit fast halb so viel Zeit wie der vierte Radiologe. Mit Ausnahme des zweiten Readers beanspruchten aber alle anderen Readern für die Fälle mit dichtem Brustdrüsenparenchym (ACR-Dichteindex  $\geq 3$ ) mehr Zeit für die Diagnostik. Die folgende Tabelle veranschaulicht diesen Zusammenhang:

benötigte Zeit für die einzelnen Mammographien durch die Reader (sec)						
	GESAMT		ACR-INDEX < 3		ACR-INDEX $\geq 3$	
	arithmetische Mittel	Median	arithmetische Mittel	Median	arithmetische Mittel	Median
Reader I	37,49 sec	35,5 sec	36,09 sec	35 sec	40,48 sec	39,5 sec
Reader II	39,54 sec	36,5 sec	39,98 sec	37 sec	38,61 sec	35 sec
Reader III	40,95 sec	37 sec	39,66 sec	37 sec	43,71 sec	38,5 sec
Reader IV	73,73 sec	67,0 sec	71,35 sec	66,5 sec	78,84 sec	69,5 sec
Durchschnitt aller 4 Reader	47,93 sec	44 sec	46,77 sec	43,86 sec	50,41 sec	45,63 sec

*Tabelle 14: Benötigte Zeit der Reader zur Beurteilung der Mammographien*

Bemerkenswert war, dass Fälle, die von den vier Readern falsch positiv oder negativ beurteilt wurden, generell mehr Zeit in Anspruch nahmen. Dieses Phänomen ist durch die Komplexität des Befundes zu erklären, was zu den entsprechenden Fehleinschätzungen durch die vier Radiologen führte. Die folgende Tabelle zeigt die benötigten Zeiten für alle Fälle, abhängig von dem Ergebnis der Beurteilung durch die vier Reader und von der Dichte des Brustdrüsenparenchyms:

benötigte Zeit für die einzelnen Mammographien durch die Reader (sec)							
		GESAMT		ACR-INDEX <3		ACR-INDEX $\geq 3$	
		arithmetische Mittel	Median	arithmetische Mittel	Median	arithmetische Mittel	Median
Reader I	richtiges Ergebnis	36,59 sec	34 sec	35,2 sec	33 sec	39,75 sec	38 sec
	falsches Ergebnis	41,22 sec	42,5 sec	41,21 sec	41 sec	43,52 sec	46 sec
Reader II	richtiges Ergebnis	40 sec	36 sec	40,92 sec	37 sec	30,96 sec	34 sec
	falsches Ergebnis	37,88 sec	36 sec	36,71 sec	36 sec	40,61 sec	37 sec
Reader III	richtiges Ergebnis	41,38 sec	33,5 sec	39,69 sec	35 sec	44,54 sec	38,5 sec
	falsches Ergebnis	39,82 sec	37,5 sec	39,61 sec	38 sec	40,5 sec	35,5 sec
Reader IV	richtiges Ergebnis	72,65 sec	67 sec	71,3 sec	66,5 sec	75,55 sec	67 sec
	falsches Ergebnis	77,71 sec	66,5 sec	71,5 sec	65,5 sec	90,78 sec	92 sec
Durchschnitt aller 4 Reader	richtiges Ergebnis	47,66 sec	42,63 sec	46,78 sec	42,86 sec	47,7 sec	44,34 sec
	falsches Ergebnis	49,16 sec	45,63 sec	47,26 sec	45,13 sec	53,85 sec	52,63 sec

*Tabelle 15: Benötigte Zeit zur Beurteilung der MAM, abhängig vom Ergebnis der Untersuchung*

## 4.5 ROC-Analyse

Die Darstellung der ROC-Kurven erfolgt für jeden Reader getrennt.

Die Diagramme zeigen jeweils die ROC-Kurven für das erste und zweite Lesen der Mammographie, die Beurteilung der CTLM-Daten und die Einschätzung der Fälle auf Grundlage der Kombination von Mammographie und CTLM-Aufnahmen.

Das erste Diagramm beruht hierbei jeweils auf den Beurteilungen im Sinne der BI-RADS-Klassifikation. Das zweite Diagramm zeigt die Kurven der Kategorie Level of suspicion (LOS), also beruhend auf der Wahrscheinlichkeit für Malignität. Anschließend erfolgt jeweils die Betrachtung der Daten anhand der entsprechenden Dichte des Brustdrüsengewebes. Somit werden für jeden Reader zusätzliche ROC-Analysen für die Fälle mit lipomatös involvierten und dichten Mammæ durchgeführt.

Die Beurteilung der Kurven erfolgt anhand des Verlaufes in Abhängigkeit zur Bezugslinie der Diagonalen des Systems und des Flächeninhaltes unter den einzelnen Kurven (area under the curve/AUC). Die folgenden Kurven veranschaulichen zusätzlich die individuellen Ergebnisse anhand der ermittelten Differenzen der Flächeninhalte unter den einzelnen Kurven.

Hierbei zeigte sich, dass unabhängig vom Dichtegrad der zu untersuchenden Mammæ, die AUC für die optische Mammographie am Beispiel des CTLMs bei allen Readern kleiner waren, als die AUC der Mammographie. Dies bedeutet, dass die Qualität der Aussagen, die mittels optischer Mammographie erhoben wurden, schlechter ist als die Aussagequalität der Mammographie.

Die Aussagen der Kombination aus Mammographie und CTLM führten im Schnitt zu leicht größeren AUC und damit zu schwach verbesserten Ergebnissen im Vergleich zur Mammographie als solitäres Verfahren. Beim zweiten Reader kam es aber durch die zusätzliche Verwendung der Informationen der optischen Mammographie zu einer Abnahme der AUC im Vergleich zu den Ergebnissen, die ausschließlich mittels Mammographie erzielt wurden.

Auch in der Gruppe von Patientinnen mit sehr dichtem Brustdrüsenparenchym (ACR-Index  $\geq 3$ ) kam es durch die zusätzliche Verwendung der Daten der optischen Mammographie nur bei den Readern III und IV zu Vergrößerungen der AUC.

Diese Veränderungen der AUC der Mammographie gegenüber der AUC der Kombination beider Verfahren waren jedoch unabhängig vom Untersucher und auch vom Dichtegrad der zu untersuchenden Mamma statistisch nicht signifikant.

Die optische Mammographie führte als alleiniges Verfahren bei allen Subgruppen dieser Studie zu signifikant schlechteren Ergebnissen als die Mammographie.

Ferner führte die Kombination beider Verfahren ebenfalls zu signifikant besseren Ergebnissen als die Beurteilungen der Daten der optischen Mammographie als solitäres Verfahren.

<b>Area under the curve (AUC) BI-RADS</b>				
Reader	Verfahren	AUC alle Patienten	AUC ACR-Index <3	AUC ACR-Index ≥3
Reader I	CTLM nach BI-RADS	0.74985713	0.77992765	0.67951901
	Mammographie nach BI-RADS (1.Lesen)	0.83700866	0.84085570	0.83941712
	Mammographie nach BI-RADS (2.Lesen)	0.87898486	0.87502692	0.89807508
	Mammographie nach BI-RADS (MEAN)	0.85072567	0.85075185	0.85810824
	Mammographie + CTLM nach BI-RADS	0.85349617	0.88819713	0.78353295
Reader II	CTLM nach BI-RADS	0.66101528	0.67426771	0.76281696
	Mammographie nach BI-RADS (1.Lesen)	0.82456315	0.82777038	0.83745685
	Mammographie nach BI-RADS (2.Lesen)	0.80385778	0.83545220	0.76303239
	Mammographie nach BI-RADS (MEAN)	0.83008622	0.84078476	0.83065021
	Mammographie + CTLM nach BI-RADS	0.78973193	0.80995269	0.79517865
Reader III	CTLM nach BI-RADS	0.61665958	0.62250801	0.69383455
	Mammographie nach BI-RADS (1.Lesen)	0.80487588	0.79823239	0.85154760
	Mammographie nach BI-RADS (2.Lesen)	0.83528545	0.84162702	0.85647480
	Mammographie nach BI-RADS (MEAN)	0.83142527	0.85112228	0.82777690
	Mammographie + CTLM nach BI-RADS	0.81905629	0.80830591	0.87167132
Reader IV	CTLM nach BI-RADS	0.62172973	0.60746906	0.72222011
	Mammographie nach BI-RADS (1.Lesen)	0.77542248	0.82260199	0.68504595
	Mammographie nach BI-RADS (2.Lesen)	0.78038135	0.80614562	0.77174079
	Mammographie nach BI-RADS (MEAN)	0.83142527	0.85112228	0.82777690
	Mammographie + CTLM nach BI-RADS	0.81400802	0.83124532	0.79466409
Durchschnitt aller vier Reader	CTLM nach BI-RADS	0.66231543	0.67104311	0.72268808
	Mammographie nach BI-RADS (1.Lesen)	0.81046754	0.82236512	0.80336688
	Mammographie nach BI-RADS (2.Lesen)	0.82462736	0.83956294	0.82233076
	Mammographie nach BI-RADS (MEAN)	0.83591561	0.84844529	0.83607806
	Mammographie + CTLM nach BI-RADS	0.81907310	0.83442526	0.80317133

*Tabelle 16: Area under the curve (AUC) BI-RADS*

Area under the curve (AUC) Level of suspicion (LOS)				
Reader	Verfahren	AUC alle Patienten	AUC ACR-Index <3	AUC ACR-Index ≥3
Reader I	CTLM nach LOS	0.77588258	0.80497153	0.72721166
	Mammographie nach LOS (1.Lesen)	0.83250957	0.87542504	0.76669882
	Mammographie nach LOS (2.Lesen)	0.86105752	0.90238089	0.77811388
	Mammographie nach LOS (MEAN)	0.85393265	0.89833846	0.77571456
	Mammographie + CTLM nach LOS	0.83983596	0.87736949	0.78693400
Reader II	CTLM nach LOS	0.69856692	0.70629290	0.69673765
	Mammographie nach LOS (1.Lesen)	0.79632036	0.80845963	0.79461777
	Mammographie nach LOS (2.Lesen)	0.79401613	0.80043436	0.79481981
	Mammographie nach LOS (MEAN)	0.81639217	0.82521085	0.81606854
	Mammographie + CTLM nach LOS	0.79664848	0.81962567	0.78033291
Reader III	CTLM nach LOS	0.62004907	0.62254515	0.67224814
	Mammographie nach LOS (1.Lesen)	0.82842858	0.83236756	0.82152989
	Mammographie nach LOS (2.Lesen)	0.84125466	0.84489639	0.82152989
	Mammographie nach LOS (MEAN)	0.84124398	0.84172598	0.84860090
	Mammographie + CTLM nach LOS	0.83709072	0.82512860	0.88020450
Reader IV	CTLM nach LOS	0.64194592	0.61444960	0.68222135
	Mammographie nach LOS (1.Lesen)	0.77200229	0.81793049	0.69076693
	Mammographie nach LOS (2.Lesen)	0.80268713	0.83283539	0.76102976
	Mammographie nach LOS (MEAN)	0.81316298	0.84328139	0.77370920
	Mammographie + CTLM nach LOS	0.81887761	0.84952430	0.76896598
Durchschnitt aller vier Reader	CTLM nach LOS	0.68411112	0.68706479	0.69460470
	Mammographie nach LOS (1.Lesen)	0.80731520	0.83354568	0.76840335
	Mammographie nach LOS (2.Lesen)	0.82475386	0.84513676	0.79943452
	Mammographie nach LOS (MEAN)	0.83118294	0.85213917	0.80352330
	Mammographie + CTLM nach LOS	0.82311319	0.84291202	0.80410935

*Tabelle 17: Area under the curve (AUC) Level of suspicion (LOS)*

<b>Differenz zwischen den AUCs BI-RADS (alle Patienten)</b>				
<b>Reader I</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.04198	0.02900	-0.09906 , 0.01511	0.1489
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01372	0.02900	-0.07080 , 0.04337	0.6365
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.08715	0.02900	0.03007 , 0.14423	0.0029
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01649	0.02900	-0.07357 , 0.04060	0.5701
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.02826	0.02900	-0.02882 , 0.08534	0.3306
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.12913	0.02900	0.07204 , 0.18621	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.02549	0.02900	-0.03159 , 0.08257	0.3802
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.10087	0.02900	0.04379 , 0.15795	0.0006
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.00277	0.02900	-0.05985 , 0.05431	0.9240
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.10364	0.02900	-0.16072 , -0.04656	0.0004
<b>Reader II</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	0.02071	0.03366	-0.04556 , 0.08697	0.5390
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00552	0.03366	-0.07179 , 0.06074	0.8698
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.16355	0.03366	0.09728 , 0.22982	0.0000
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.03483	0.03366	-0.03144 , 0.10110	0.3017
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02623	0.03366	-0.09250 , 0.04004	0.4365
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.14284	0.03366	0.07658 , 0.20911	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.01413	0.03366	-0.05214 , 0.08039	0.6751
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.16907	0.03366	0.10280 , 0.23534	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.04035	0.03366	-0.02591 , 0.10662	0.2316
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.12872	0.03366	-0.19498 , -0.06245	0.0002

<b>Reader III</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.03041	0.03686	-0.10297 , 0.04215	0.4101
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02655	0.03686	-0.09911 , 0.04601	0.4720
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.18822	0.03686	0.11566 , 0.26078	0.0000
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01418	0.03686	-0.08674 , 0.05838	0.7007
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.00386	0.03686	-0.06870 , 0.07642	0.9167
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.21863	0.03686	0.14606 , 0.29119	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.01623	0.03686	-0.05633 , 0.08879	0.6601
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.21477	0.03686	0.14220 , 0.28733	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01237	0.03686	-0.06019 , 0.08493	0.7374
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.20240	0.03686	-0.27496 , -0.12984	<0.0001
<b>Reader IV</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.00496	0.04078	-0.08523 , 0.07532	0.9033
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.05600	0.04078	-0.13628 , 0.02427	0.1708
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.15369	0.04078	0.07342 , 0.23397	0.0002
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.03859	0.04078	-0.11886 , 0.04169	0.3449
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.05104	0.04078	-0.13132 , 0.02923	0.2117
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.15865	0.04078	0.07838 , 0.23893	0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.03363	0.04078	-0.11390 , 0.04665	0.4103
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.20970	0.04078	0.12942 , 0.28997	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01742	0.04078	-0.06286 , 0.09769	0.6696
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.19228	0.04078	-0.27255 , -0.11200	<0.0001

<b>Durchschnitt aller vier Reader</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01415981	0.02258	-0.05847 , 0.03015	0.5308
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02544806	0.02258	-0.06976 , 0.01886	0.2601
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.14815211	0.02258	0.10384 , 0.19247	<0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00860556	0.02258	-0.05292 , 0.03571	0.7032
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01128825	0.02258	-0.05560 , 0.03302	0.6173
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.16231193	0.02258	0.11800 , 0.20662	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00555426	0.02258	-0.03876 , 0.04987	0.8058
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.17360017	0.02258	0.12929 , 0.21791	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01684250	0.02258	-0.02747 , 0.06116	0.4560
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.15675767	0.02258	-0.20107 , -0.11244	<0.0001

*Tabelle 18: Differenz zwischen den AUCs BIRADS (Gesamtheit der 276 Fälle)*

<b>Differenz zwischen den AUCs BI-RADS (lipomatös involviert/ACR-INDEX &lt; 3)</b>				
<b>Reader I</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.03417	0.03346	-0.10018 , 0.03184	0.3084
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00990	0.03346	-0.07590 , 0.05611	0.7677
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.06093	0.03346	-0.00508 , 0.12694	0.0702
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.04734	0.03346	-0.11335 , 0.01867	0.1588
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.02428	0.03346	-0.04173 , 0.09028	0.4690
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.09510	0.03346	0.02909 , 0.16111	0.0050
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01317	0.03346	-0.07918 , 0.05284	0.6943
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.07082	0.03346	0.00482 , 0.13683	0.0356
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.03745	0.03346	-0.10345 , 0.02856	0.2645
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.10827	0.03346	-0.17428 , -0.04226	0.0014

<b>Reader II</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.00768	0.04199	-0.09052 , 0.07515	0.8550
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01301	0.04199	-0.09585 , 0.06982	0.7569
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.15350	0.04199	0.07067 , 0.23634	0.0003
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.01782	0.04199	-0.06502 , 0.10065	0.6718
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00533	0.04199	-0.08817 , 0.07750	0.8991
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.16118	0.04199	0.07835 , 0.24402	0.0002
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.02550	0.04199	-0.05733 , 0.10833	0.5444
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.16652	0.04199	0.08368 , 0.24935	0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.03083	0.04199	-0.05200 , 0.11367	0.4637
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.13568	0.04199	-0.21852 , -0.05285	0.0015
<b>Reader III</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.04339	0.04294	-0.12811 , 0.04132	0.3136
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.05289	0.04294	-0.13761 , 0.03183	0.2196
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.17572	0.04294	0.09101 , 0.26044	0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01007	0.04294	-0.09479 , 0.07464	0.8148
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00950	0.04294	-0.09421 , 0.07522	0.8252
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.21912	0.04294	0.13440 , 0.30384	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.03332	0.04294	-0.05140 , 0.11804	0.4388
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.22861	0.04294	0.14390 , 0.31333	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.04282	0.04294	-0.04190 , 0.12753	0.3200
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.18580	0.04294	-0.27052 , -0.10108	<0.0001

<b>Reader IV</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	0.01646	0.04962	-0.08144 , 0.11435	0.7405
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02852	0.04962	-0.12642 , 0.06938	0.5662
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.21513	0.04962	0.11724 , 0.31303	<0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00864	0.04962	-0.10654 , 0.08925	0.8619
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.04498	0.04962	-0.14287 , 0.05292	0.3659
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.19868	0.04962	0.10078 , 0.29657	0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.02510	0.04962	-0.12300 , 0.07280	0.6136
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.24365	0.04962	0.14576 , 0.34155	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01988	0.04962	-0.07802 , 0.11777	0.6892
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.22378	0.04962	-0.32167 , -0.12588	<0.0001
<b>Durchschnitt aller vier Reader</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01719782	0.02965	-0.07540 , 0.04101	0.5620
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02608017	0.02965	-0.08428 , 0.03212	0.3793
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.15132201	0.02965	0.09312 , 0.20953	<0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01206015	0.02965	-0.07026 , 0.04614	0.6843
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00888235	0.02965	-0.06709 , 0.04932	0.7646
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.16851983	0.02965	0.11032 , 0.22672	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00513768	0.02965	-0.05307 , 0.06334	0.8625
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.17740218	0.02965	0.11920 , 0.23561	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01402003	0.02965	-0.04418 , 0.07222	0.6364
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.16338216	0.02965	-0.22159 , -0.10518	<0.0001

Tabelle 19: Differenz zwischen den AUCs BIRADS (lipomatös involviert /ACR-Index <3)

<b>Differenz zwischen den AUCs BI-RADS (dichter Drüsenkörper/ACR-INDEX <math>\geq</math> 3)</b>				
<b>Reader I</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.05866	0.07193	-0.20159 , 0.08427	0.4170
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01869	0.07193	-0.16162 , 0.12424	0.7956
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.15990	0.07193	0.01697 , 0.30283	0.0288
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.05588	0.07193	-0.08704 , 0.19881	0.4393
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.03997	0.07193	-0.10296 , 0.18289	0.5799
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.21856	0.07193	0.07563 , 0.36148	0.0031
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.11454	0.07193	-0.02839 , 0.25747	0.1148
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.17859	0.07193	0.03566 , 0.32152	0.0149
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.07458	0.07193	-0.06835 , 0.21750	0.3027
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.10401	0.07193	-0.24694 , 0.03891	0.1517
<b>Reader II</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	0.07442	0.07116	-0.06696 , 0.21581	0.2984
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.00681	0.07116	-0.13458 , 0.14820	0.9240
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.04228	0.07116	-0.09911 , 0.18367	0.5539
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.07464	0.07116	-0.06675 , 0.21603	0.2970
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.06762	0.07116	-0.20901 , 0.07377	0.3446
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	-0.03215	0.07116	-0.17353 , 0.10924	0.6525
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00022	0.07116	-0.14117 , 0.14160	0.9976
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.03547	0.07116	-0.10592 , 0.17686	0.6194
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.06783	0.07116	-0.07356 , 0.20922	0.3430
CTLM ~ Mammographie + CTLM	0.03236	0.07116	-0.10903 , 0.17375	0.6504

<b>Reader III</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.00493	0.07697	-0.15786 , 0.14800	0.9491
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.02377	0.07697	-0.12916 , 0.17670	0.7582
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.15771	0.07697	0.00478 , 0.31064	0.0434
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.02012	0.07697	-0.17305 , 0.13281	0.7943
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.02870	0.07697	-0.12423 , 0.18163	0.7101
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.16264	0.07697	0.00971 , 0.31557	0.0374
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01520	0.07697	-0.16813 , 0.13773	0.8439
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.13394	0.07697	-0.01899 , 0.28687	0.0853
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.04389	0.07697	-0.19683 , 0.10904	0.5699
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.17784	0.07697	-0.33077 , -0.02491	0.0232
<b>Reader IV</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.08669	0.08784	-0.26123 , 0.08784	0.3263
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.14273	0.08784	-0.31726 , 0.03180	0.1077
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	-0.03717	0.08784	-0.21171 , 0.13736	0.6732
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.10962	0.08784	-0.28415 , 0.06491	0.2153
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.05604	0.08784	-0.23057 , 0.11850	0.5251
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.04952	0.08784	-0.12501 , 0.22405	0.5743
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.02292	0.08784	-0.19746 , 0.15161	0.7947
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.10556	0.08784	-0.06898 , 0.28009	0.2327
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.03311	0.08784	-0.14142 , 0.20764	0.7071
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.07244	0.08784	-0.24698 , 0.10209	0.4117

<b>Durchschnitt aller vier Reader</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01896389	0.04194	-0.10144 , 0.06351	0.6514
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.03271119	0.04194	-0.11518 , 0.04976	0.4359
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.08067880	0.04194	-0.00179 , 0.16315	0.0552
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00019555	0.04194	-0.08228 , 0.08267	0.9963
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01374730	0.04194	-0.09622 , 0.06873	0.7432
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.09964268	0.04194	0.01717 , 0.18212	0.0180
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.01915943	0.04194	-0.06331 , 0.10163	0.6480
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.11338998	0.04194	0.03092 , 0.19586	0.0072
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.03290673	0.04194	-0.04957 , 0.11538	0.4332
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.08048325	0.04194	-0.16296 , 0.00199	0.0558

Tabelle 20: Differenz zwischen den AUCs BIRADS (dichter Drüsenkörper/ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

<b>Differenz zwischen den AUCs LOS (alle Patienten)</b>				
<b>Reader I</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.02855	0.02412	-0.07604 , 0.01894	0.2377
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02142	0.02412	-0.06892 , 0.02607	0.3753
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.05663	0.02412	0.00913 , 0.10412	0.0196
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00733	0.02412	-0.05482 , 0.04017	0.7616
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.00712	0.02412	-0.04037 , 0.05462	0.7680
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.08517	0.02412	0.03768 , 0.13267	0.0005
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.02122	0.02412	-0.02627 , 0.06871	0.3798
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.07805	0.02412	0.03056 , 0.12554	0.0014
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01410	0.02412	-0.03340 , 0.06159	0.5595
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.06395	0.02412	-0.11145 , -0.01646	0.0085

<b>Reader II</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	0.00230	0.03405	-0.06472 , 0.06933	0.9461
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02007	0.03405	-0.08710 , 0.04696	0.5560
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.09775	0.03405	0.03073 , 0.16478	0.0044
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00033	0.03405	-0.06736 , 0.06670	0.9923
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02238	0.03405	-0.08940 , 0.04465	0.5116
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.09545	0.03405	0.02842 , 0.16248	0.0054
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00263	0.03405	-0.06966 , 0.06440	0.9384
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.11783	0.03405	0.05080 , 0.18485	0.0006
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01974	0.03405	-0.04728 , 0.08677	0.5625
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.09808	0.03405	-0.16511 , -0.03105	0.0043
<b>Reader III</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01283	0.03250	-0.07680 , 0.05115	0.6934
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01282	0.03250	-0.07679 , 0.05116	0.6936
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.20838	0.03250	0.14441 , 0.27235	<0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00866	0.03250	-0.07264 , 0.05531	0.7900
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.00001	0.03250	-0.06396 , 0.06398	0.9997
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.22121	0.03250	0.15723 , 0.28518	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00416	0.03250	-0.05981 , 0.06814	0.8981
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.22119	0.03250	0.15722 , 0.28517	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.00415	0.03250	-0.05982 , 0.06813	0.8984
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.21704	0.03250	-0.28101 , -0.15307	<0.0001

<b>Reader IV</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.03068	0.04724	-0.12368 , 0.06231	0.5165
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.04116	0.04724	-0.13415 , 0.05183	0.3843
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.13006	0.04724	0.03706 , 0.22305	0.0063
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.04688	0.04724	-0.13987 , 0.04612	0.3219
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01048	0.04724	-0.10347 , 0.08252	0.8247
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.16074	0.04724	0.06775 , 0.25373	0.0008
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01619	0.04724	-0.10918 , 0.07680	0.7320
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.17122	0.04724	0.07823 , 0.26421	0.0003
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.00571	0.04724	-0.09871 , 0.08728	0.9038
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.17693	0.04724	-0.26992 , -0.08394	0.0002
<b>Durchschnitt aller vier Reader</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01744	0.02157	-0.05976 , 0.02489	0.4190
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02387	0.02157	-0.06619 , 0.01846	0.2688
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.12320	0.02157	0.08088 , 0.16553	<0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01580	0.02157	-0.05812 , 0.02653	0.4641
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00643	0.02157	-0.04875 , 0.03589	0.7657
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.14064	0.02157	0.09832 , 0.18297	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00164	0.02157	-0.04068 , 0.04396	0.9394
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.14707	0.02157	0.10475 , 0.18940	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.00807	0.02157	-0.03425 , 0.05039	0.7084
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.13900	0.02157	-0.18133 , -0.09668	<0.0001

Tabelle 21: Differenz zwischen den AUCs LOS (Gesamtheit der 276 Fälle)

<b>Differenz zwischen den AUCs LOS (lipomatös involviert/ACR-INDEX &lt; 3)</b>				
<b>Reader I</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.02696	0.02850	-0.08319 , 0.02928	0.3456
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02291	0.02850	-0.07915 , 0.03332	0.4225
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.07045	0.02850	0.01422 , 0.12669	0.0144
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00194	0.02850	-0.05818 , 0.05429	0.9457
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.00404	0.02850	-0.05219 , 0.06028	0.8874
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.09741	0.02850	0.04117 , 0.15365	0.0008
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.02501	0.02850	-0.03122 , 0.08125	0.3814
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.09337	0.02850	0.03713 , 0.14960	0.0013
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.02097	0.02850	-0.03527 , 0.07721	0.4629
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.07240	0.02850	-0.12863 , -0.01616	0.0119
<b>Reader II</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	0.00803	0.04208	-0.07499 , 0.09104	0.8490
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01675	0.04208	-0.09977 , 0.06627	0.6910
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.10217	0.04208	0.01915 , 0.18518	0.0161
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01117	0.04208	-0.09418 , 0.07185	0.7910
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02478	0.04208	-0.10779 , 0.05824	0.5567
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.09414	0.04208	0.01113 , 0.17716	0.0265
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01919	0.04208	-0.10221 , 0.06383	0.6489
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.11892	0.04208	0.03590 , 0.20193	0.0052
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.00559	0.04208	-0.07743 , 0.08860	0.8946
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.11333	0.04208	-0.19635 , -0.03032	0.0077

<b>Reader III</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01253	0.03744	-0.08639 , 0.06133	0.7383
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00936	0.03744	-0.08322 , 0.06450	0.8029
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.20982	0.03744	0.13596 , 0.28369	<0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00724	0.03744	-0.06662 , 0.08110	0.8469
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.00317	0.03744	-0.07069 , 0.07703	0.9326
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.22235	0.03744	0.14849 , 0.29621	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.01977	0.03744	-0.05410 , 0.09363	0.5981
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.21918	0.03744	0.14532 , 0.29304	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.01660	0.03744	-0.05727 , 0.09046	0.6581
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.20258	0.03744	-0.27645 , -0.12872	<0.0001
<b>Reader IV</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01490	0.05477	-0.12296 , 0.09315	0.7858
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02535	0.05477	-0.13341 , 0.08271	0.6440
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.20348	0.05477	0.09542 , 0.31154	0.0003
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.03159	0.05477	-0.13965 , 0.07646	0.5648
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01045	0.05477	-0.11850 , 0.09761	0.8490
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.21839	0.05477	0.11033 , 0.32644	0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01669	0.05477	-0.12475 , 0.09137	0.7609
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.22883	0.05477	0.12077 , 0.33689	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.00624	0.05477	-0.11430 , 0.10182	0.9094
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.23507	0.05477	-0.34313 , -0.12702	<0.0001

<b>Durchschnitt aller vier Reader</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01159108	0.02799	-0.06655 , 0.04337	0.6790
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01859349	0.02799	-0.07355 , 0.03636	0.5068
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.14648089	0.02799	0.09152 , 0.20144	<0.0001
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00936634	0.02799	-0.06432 , 0.04559	0.7380
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00700241	0.02799	-0.06196 , 0.04796	0.8026
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.15807196	0.02799	0.10311 , 0.21303	<0.0001
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.00222474	0.02799	-0.05273 , 0.05718	0.9367
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.16507438	0.02799	0.11012 , 0.22003	<0.0001
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.00922716	0.02799	-0.04573 , 0.06419	0.7418
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.15584722	0.02799	-0.21081 , -0.10089	<0.0001

Tabelle 22: Differenz zwischen den AUCs LOS (lipomatös involviert /ACR-Index <3)

<b>Differenz zwischen den AUCs LOS (dichter Drüsenkörper/ACR-INDEX ≥ 3)</b>				
<b>Reader I</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.01142	0.06220	-0.13500 , 0.11217	0.8548
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00902	0.06220	-0.13260 , 0.11457	0.8851
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.03949	0.06220	-0.08410 , 0.16307	0.5271
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.02024	0.06220	-0.14382 , 0.10335	0.7457
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.00240	0.06220	-0.12119 , 0.12599	0.9693
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.05090	0.06220	-0.07268 , 0.17449	0.4153
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00882	0.06220	-0.13241 , 0.11477	0.8876
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.04850	0.06220	-0.07508 , 0.17209	0.4376
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.01122	0.06220	-0.13481 , 0.11237	0.8573
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.05972	0.06220	-0.18331 , 0.06386	0.3396

<b>Reader II</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.00020	0.06030	-0.12001 , 0.11960	0.9973
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02145	0.06030	-0.14126 , 0.09835	0.7229
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.09788	0.06030	-0.02192 , 0.21769	0.1081
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.01428	0.06030	-0.10552 , 0.13409	0.8133
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02125	0.06030	-0.14105 , 0.09856	0.7254
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.09808	0.06030	-0.02172 , 0.21789	0.1073
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	0.01449	0.06030	-0.10532 , 0.13429	0.8107
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.11933	0.06030	-0.00047 , 0.23914	0.0509
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.03574	0.06030	-0.08407 , 0.15554	0.5549
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.08360	0.06030	-0.20340 , 0.03621	0.1691
<b>Reader III</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.04224	0.08663	-0.21438 , 0.12989	0.6270
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.02707	0.08663	-0.19921 , 0.14506	0.7554
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.14928	0.08663	-0.02285 , 0.32142	0.0883
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.05867	0.08663	-0.23081 , 0.11346	0.5000
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	0.01517	0.08663	-0.15696 , 0.18731	0.8614
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.19153	0.08663	0.01939 , 0.36366	0.0296
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.01643	0.08663	-0.18856 , 0.15570	0.8500
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.17635	0.08663	0.00422 , 0.34849	0.0448
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.03160	0.08663	-0.20374 , 0.14053	0.7161
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.20796	0.08663	-0.38009 , -0.03582	0.0185

<b>Reader IV</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.07026	0.07146	-0.21225 , 0.07172	0.3281
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.08294	0.07146	-0.22493 , 0.05904	0.2489
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.00855	0.07146	-0.13344 , 0.15053	0.9051
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.07820	0.07146	-0.22018 , 0.06379	0.2768
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.01268	0.07146	-0.15466 , 0.12931	0.8596
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.07881	0.07146	-0.06318 , 0.22079	0.2731
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00794	0.07146	-0.14992 , 0.13405	0.9118
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.09149	0.07146	-0.05050 , 0.23347	0.2038
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	0.00474	0.07146	-0.13724 , 0.14673	0.9472
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.08674	0.07146	-0.22873 , 0.05524	0.2280
<b>Durchschnitt aller vier Reader</b>				
Verfahren	Differenz zwischen den AUCs	Standardfehler (SE)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (2.Lesen)	-0.03103	0.03623	-0.10228 , 0.04022	0.3923
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.03512	0.03623	-0.10637 , 0.03613	0.3330
Mammographie (1.Lesen) ~ CTLM	0.07380	0.03623	0.00255 , 0.14505	0.0424
Mammographie (1.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.03571	0.03623	-0.10695 , 0.03554	0.3250
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie (MEAN)	-0.00409	0.03623	-0.07534 , 0.06716	0.9102
Mammographie (2.Lesen) ~ CTLM	0.10483	0.03623	0.03358 , 0.17608	0.0040
Mammographie (2.Lesen) ~ Mammographie + CTLM	-0.00467	0.03623	-0.07592 , 0.06657	0.8974
Mammographie (MEAN) ~ CTLM	0.10892	0.03623	0.03767 , 0.18017	0.0028
Mammographie (MEAN) ~ Mammographie + CTLM	-0.00059	0.03623	-0.07183 , 0.07066	0.9871
CTLM ~ Mammographie + CTLM	-0.10950	0.03623	-0.18075 , -0.03826	0.0027

Tabelle 23: Differenz zwischen den AUCs LOS (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

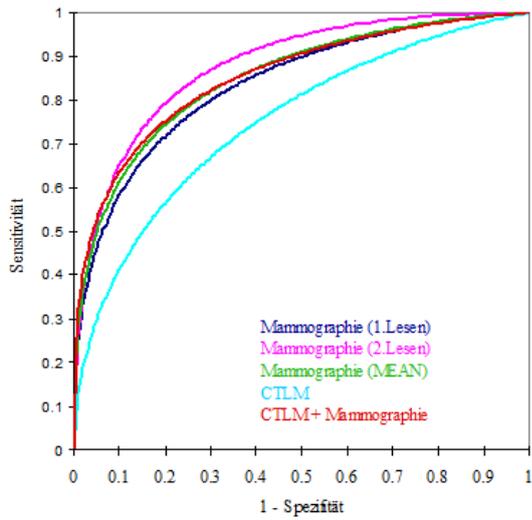


Abbildung 7: ROC-Kurven BI-RADS Reader I

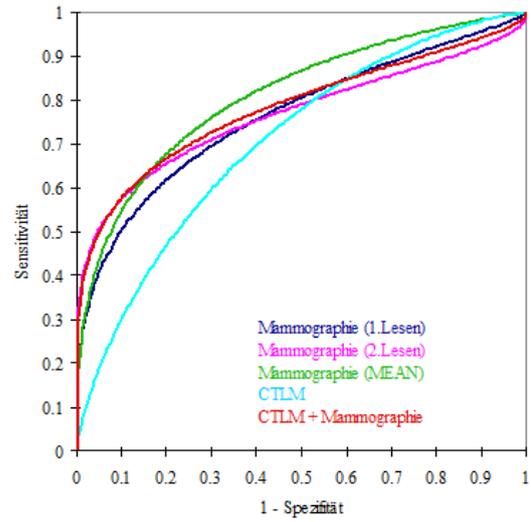


Abbildung 8: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader I

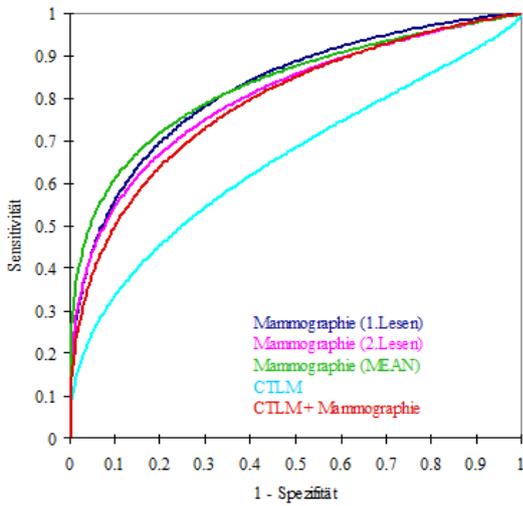


Abbildung 9: ROC-Kurven BI-RADS Reader II

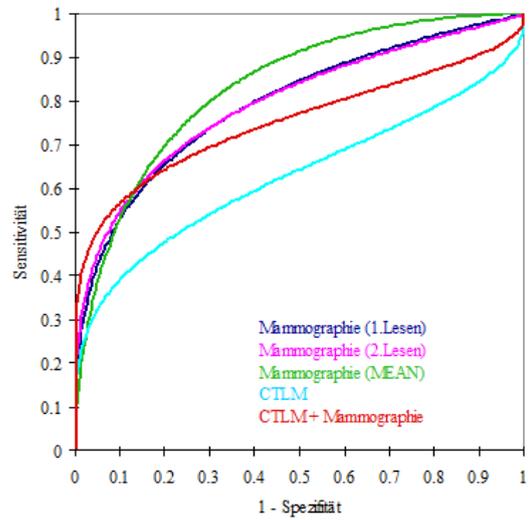


Abbildung 10: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader II

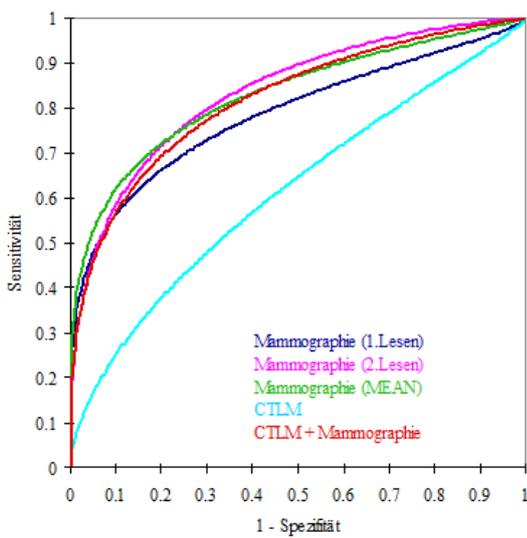


Abbildung 11: ROC-Kurven BI-RADS Reader III

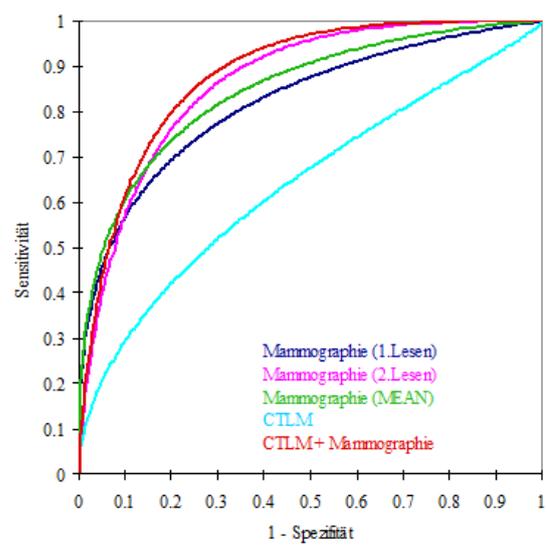


Abbildung 12: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader III

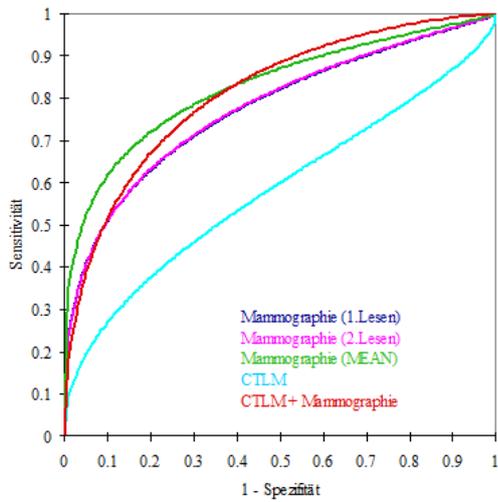


Abbildung 13: ROC-Kurven BI-RADS Reader IV

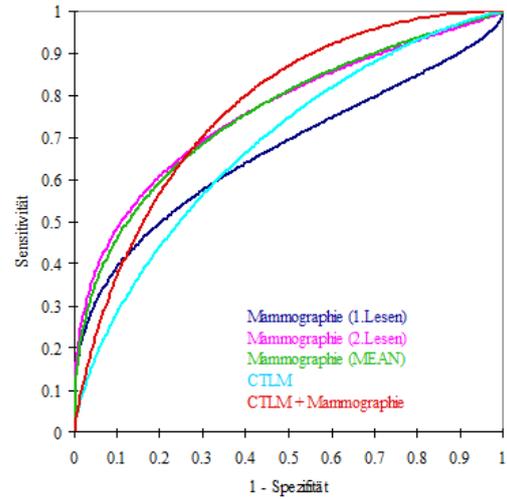


Abbildung 14: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader IV

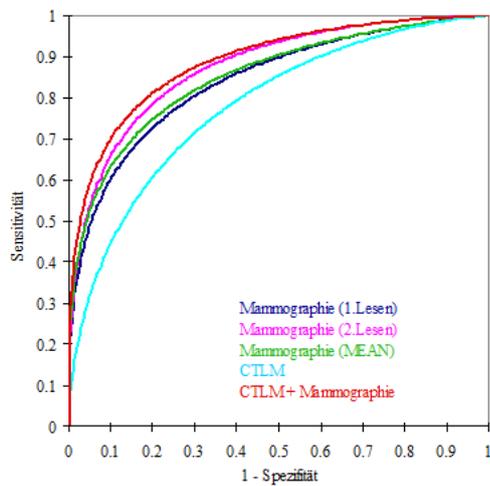


Abbildung 15: ROC-Kurven BI-RADS Reader I (lipomatös involviert / ACR-Dichteindex <3)

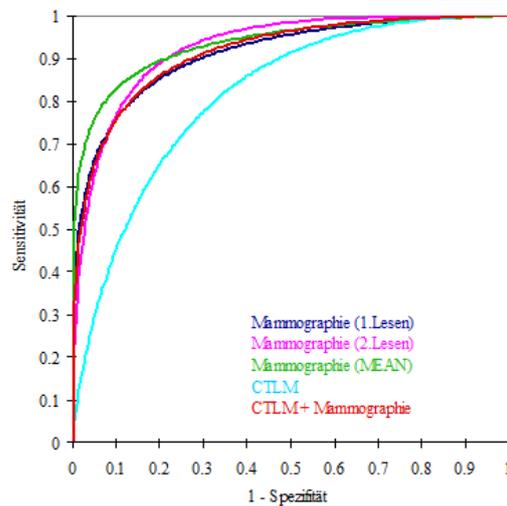


Abbildung 16: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader I (lipomatös involviert / ACR-Dichteindex <3)

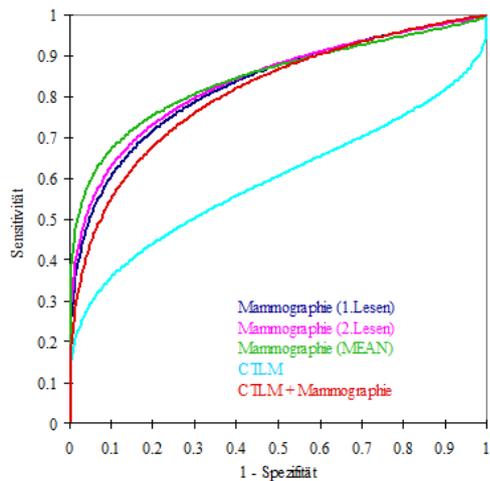


Abbildung 17: ROC-Kurven BI-RADS Reader II (lipomatös involviert / ACR-Dichteindex <3)

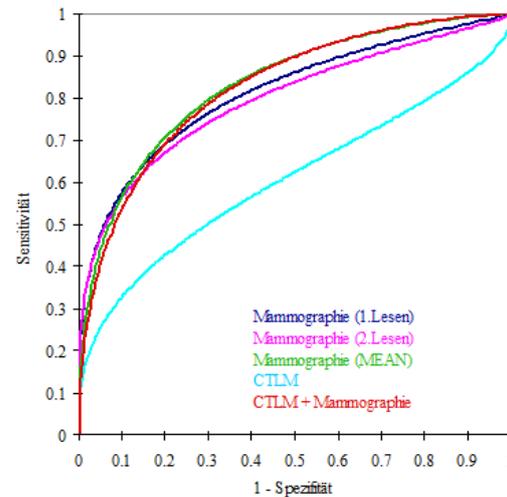


Abbildung 18: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader II (lipomatös involviert / ACR-Dichteindex <3)

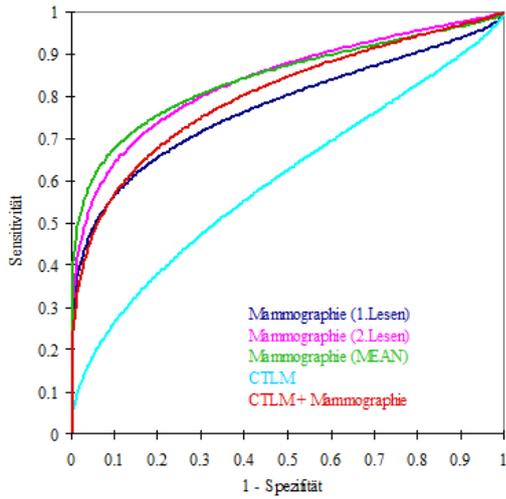


Abbildung 19: ROC-Kurven BI-RADS  
Reader III (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

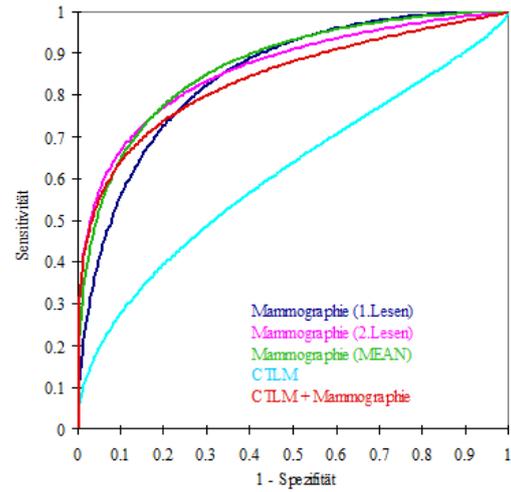


Abbildung 20: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS)  
Reader III (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

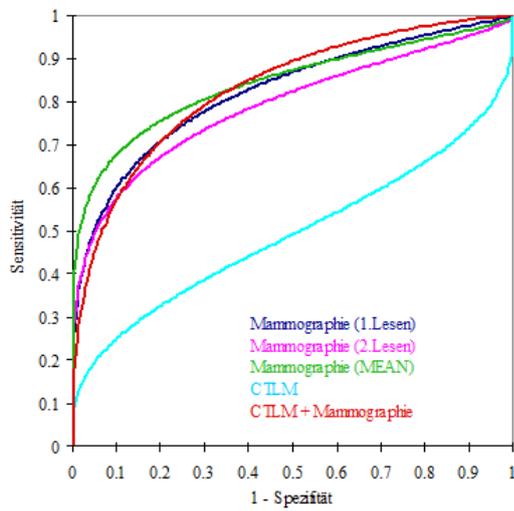


Abbildung 21: ROC-Kurven BI-RADS  
Reader IV (lipomatös involviert / ACR-Dichteindex  $< 3$ )

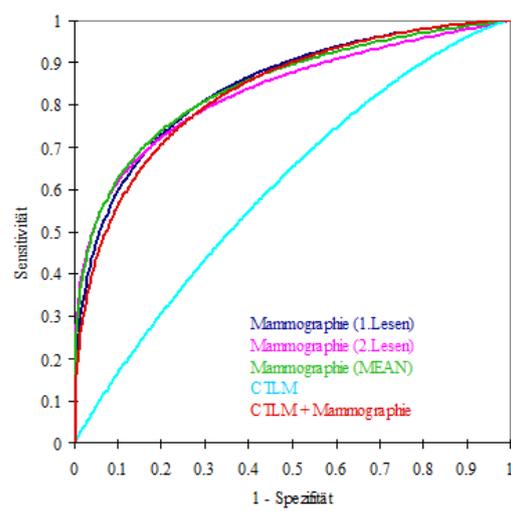


Abbildung 22: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS)  
Reader IV (lipomatös involviert / ACR-Dichteindex  $< 3$ )

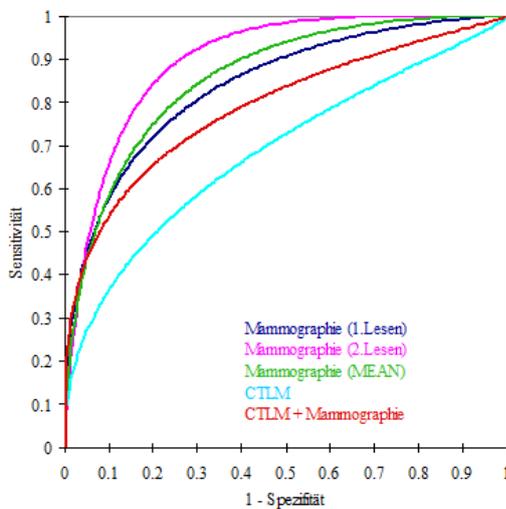


Abbildung 23: ROC-Kurven BI-RADS  
Reader I (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

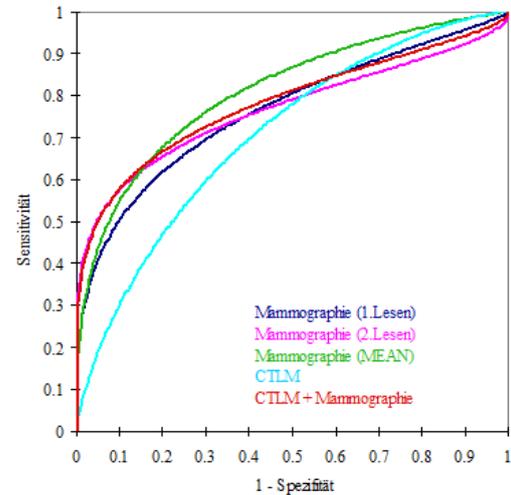


Abbildung 24: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS)  
Reader I (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

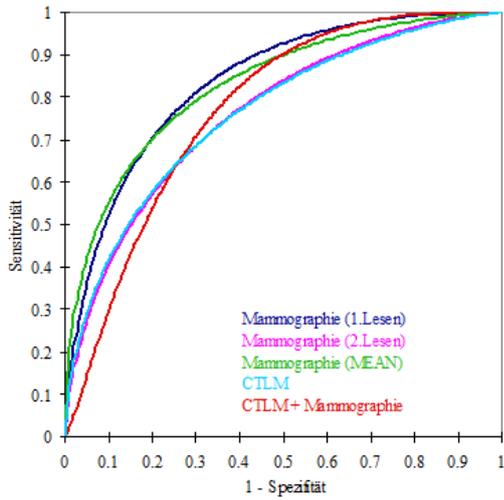


Abbildung 25: ROC-Kurven BI-RADS  
Reader II (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

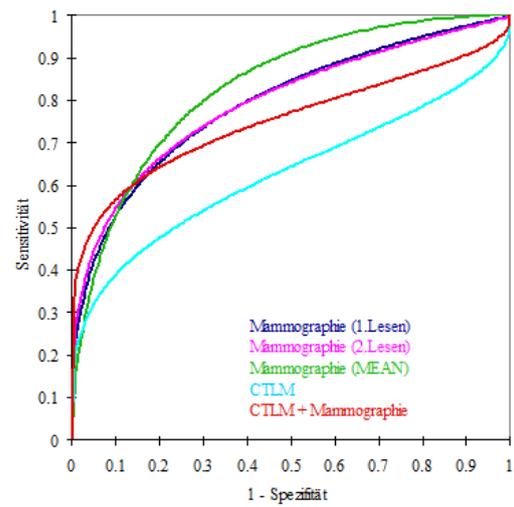


Abbildung 26: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS)  
Reader II (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

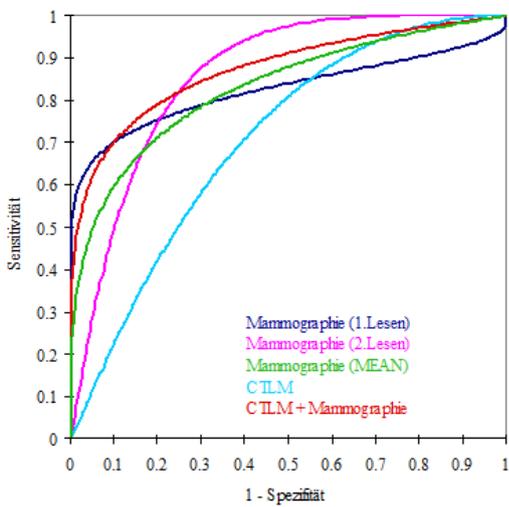


Abbildung 27: ROC-Kurven BI-RADS  
Reader III (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

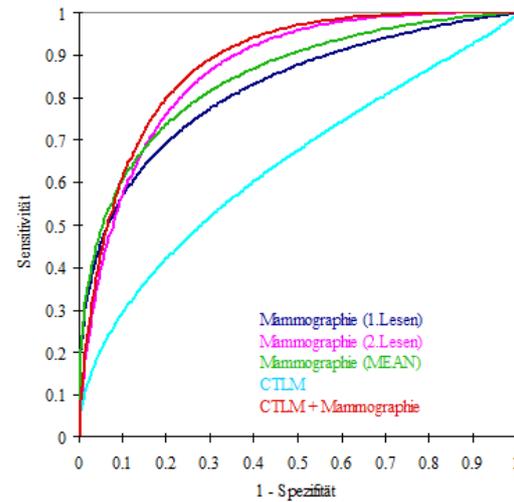


Abbildung 28: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS)  
Reader III (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

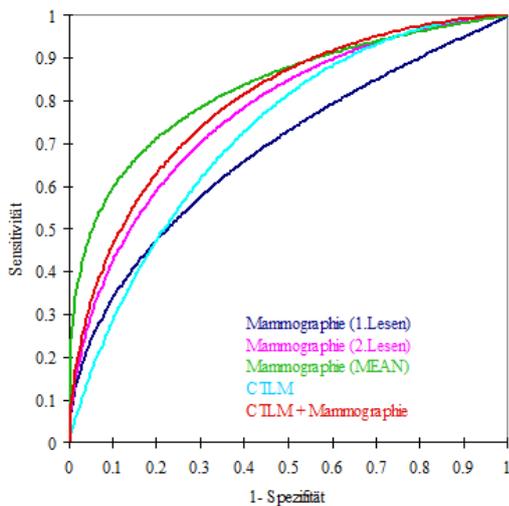


Abbildung 29: ROC-Kurven BI-RADS  
Reader IV (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

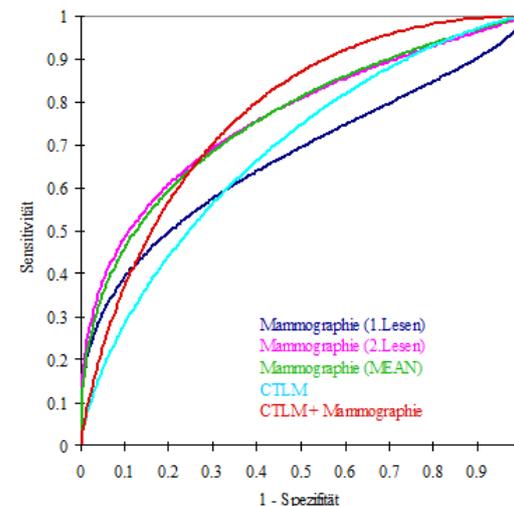


Abbildung 30: ROC-Kurven Level of suspicion (LOS)  
Reader IV (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex  $\geq 3$ )

#### 4.6 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität

Intra-Rater-Reliabilität der Mammographien					
	Verfahren	Intraklassen-Korrelationskoeffizient	95% Konfidenzintervall		Alpha
			Untergrenze	Obergrenze	
Reader I	Mammographie nach BI-RADS	0,8082	0,7598	0,8472	0,8972
	Mammographie nach LOS	0,8902	0,8625	0,9125	0,9427
Reader II	Mammographie nach BI-RADS	0,6547	0,4347	0,777	0,8325
	Mammographie nach LOS	0,7139	0,4968	0,8233	0,8689
Reader III	Mammographie nach BI-RADS	0,8085	0,7633	0,8458	0,8943
	Mammographie nach LOS	0,8265	0,7852	0,8605	0,905
Reader IV	Mammographie nach BI-RADS	0,7282	0,667	0,7795	0,8448
	Mammographie nach LOS	0,7759	0,7243	0,8189	0,8738

Tabelle 24: Intra-Rater-Reliabilität der Mammographien

Das Ausmaß der Unterschiede in der Beurteilung der Mammographien zeigt sich bei der Betrachtung der Reliabilität dieses Verfahrens. Es zeigten sich deutliche vom Anwender abhängige Unterschiede.

Hierbei wurden die Beurteilungen des ersten Lesens der mammographischen Aufnahmen mit den Wochen später in unterschiedlicher Reihenfolge erhobenen Daten sowohl anhand der Kategorie BI-RADS als auch nach dem individuell eingeschätzten Level of suspicion verglichen. Der daraus resultierende Intraklassenkorrelationskoeffizient gilt als Maß zur Quantifizierung der Übereinstimmung der Beurteilungen durch die einzelnen Untersucher.

Die Reader I und III wiesen mit Korrelationskoeffizienten von 0,8 bis 0,89 große Übereinstimmungen in ihren Beobachtungen auf.

Der vierte Reader wies mit Werten von 0,72 bzw. 0,77 etwas weniger Kontinuität bei der Auswertung der Mammographien auf.

Mit Korrelationskoeffizienten von 0,65 bzw. 0,71 zeigte der zweite Reader die deutlichsten Unterschiede in Beurteilung der identischen Mammographien zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Diese Unterschiede werden insbesondere bei der Reliabilitätsanalyse zwischen den einzelnen Readern deutlich. Ein Korrelationskoeffizient von 0,63 bzw. 0,67 lässt die Abhängigkeit der Aussagefähigkeit der Mammographie von der Erfahrung des beurteilenden Radiologen erkennen.

Insbesondere in Fällen, bei denen in der histologischen Aufarbeitung ein malignes Wachstum nachweisbar war, waren sich die einzelnen Reader aberb in 82% der Beurteilungen der vorgelegten Mammographien einig.

Insgesamt stuften die Reader zwischen 70% und 79% der malignen Fälle als BI-RADS 4 oder höher ein, was im klinischen Alltag eine histologische Sicherung und damit den sicheren Nachweis des Befundes nach sich ziehen würde. Ferner wurden aber 17% bis 27% der gutartigen Läsionen ebenfalls mit BI-RADS 4 oder höher beschrieben.

Dieses Ergebnis hätte im klinischen Alltag ebenfalls eine histologische Sicherung herbeigeführt. Die falsch negativen Fälle hätten also unnötigerweise eine invasive Maßnahme über sich ergehen lassen müssen. Auffällig war, dass die Reader I und II, die mit 75 % bzw. 79 % aller bösartigen Läsionen in der Mammographie mit BI-RADS 4 oder höher bewertet hatten, auch mit 20 % bzw. 27 % deutlich mehr benigne Läsionen histologisch aufarbeiten lassen würden.

Die Reader III und IV waren hingegen generell etwas zurückhaltender bei ihren Beurteilungen. Sie stuften nur jeweils 70% der malignen Läsionen und 17 % der gutartigen Veränderungen mit BI-RADS 4 oder höher ein. Generell kann man sagen, dass bezogen auf die Mammographie eine große Übereinstimmung in der Beurteilung durch die einzelnen Reader vorlag.

In der Auswertung der CTLM-Aufnahmen unterschieden sich die vier Beobachter hingegen deutlicher.

Mit Werten von 0,21 bzw. 0,26 weist dieses Verfahren eine nur ungenügende Reliabilität auf. Auf Grund dieser Tatsache korrelieren die Beurteilungen der kombinierten Daten von Mammographie und CTLM-Aufnahmen der einzelnen Reader ebenfalls weniger als die ausschließlich mittels Mammographie entwickelten Diagnosen.

<b>Inter-Rater-Reliabilität der einzelnen Verfahren</b>				
Verfahren	Korrelationskoeffizient	95% Konfidenzintervall		Alpha
		Untergrenze	Obergrenze	
Mammographie nach BI-RADS	0,6384	0,5316	0,7206	0,8644
Mammographie nach LOS	0,6741	0,6199	0,7241	0,8983
CTLM nach BI-RADS	0,2169	0,1545	0,284	0,5511
CTLM nach LOS	0,2685	0,2035	0,3373	0,6167
Mammographie + CTLM nach BI-RADS	0,5318	0,473	0,59	0,821
Mammographie + CTLM nach LOS	0,6741	0,6199	0,7241	0,8983

*Tabelle 25: Inter-Rater-Reliabilität der einzelnen Verfahren*

## 4.7 *Multiple lineare Regression*

Ferner sollte mit Hilfe der multiplen linearen Regression überprüft werden, welche Faktoren die Präzision der Aussage der Mammographie beeinflussen. Ein optimales Verfahren würde Daten liefern, anhand derer der einzelne beurteilende Radiologe hundertprozentig sicher wäre, dass es sich um einen malignen oder benignen Prozess handelt. Im Umkehrschluss würde er bei der Verwendung eines solchen Verfahrens eine gutartige Läsion mit einer gegen Null gehenden Wahrscheinlichkeit bewerten und damit sicher ausschließen, dass es sich dennoch um einen malignen Tumor handeln könnte.

Um zu verdeutlichen, wie präzise die Diagnosen der vier Radiologen unserer Studie ausfielen, wurde in Anlehnung an das Level of suspicion (LOS) das sog. Level of accuracy (LOA) als vergleichbares Maß definiert.

Unabhängig von der Art und Größe des vorliegenden Malignoms kamen die einzelnen Reader zu klaren und eindeutigen Aussagen. Sowohl gut differenzierte in situ Karzinome als auch entdifferenzierte invasive Karzinome wurden, sofern ihr Korrelat in der Mammographie als auch im CTLM erkannt wurde, von den vier Readern mit hohen Wahrscheinlichkeiten als bösartig beschrieben. Auffällig war, dass die Dichte des Brustdrüsengewebes und damit der ACR-Index der einzelnen Mammographie den größten Einfluss auf die Präzision der Beurteilung der einzelnen Reader bei der mammographischen Untersuchung hatte.

Mit Ausnahme des dritten Readers unterschieden sich hierbei die drei anderen Radiologen in der Sicherheit ihrer Aussagen. Bei den Readern I und IV waren die Unterschiede sogar statistisch signifikant.

Bei dem zweiten Reader war der Einfluss mit einem T von -1,7149400 deutlich, jedoch mit einem  $p=0,0954585$  knapp nicht signifikant.

Je dichter das vorliegende Brustdrüsengewebe und damit je höher der individuelle ACR-Index war, desto unsicherer waren die drei anderen Radiologen in ihren späteren Diagnosen.

Ferner waren auch die Qualität der einzelnen Mammographien und die Zeit, die sich der einzelne Radiologe zur Auswertung der einzelnen Daten nahm, von Bedeutung. Je mehr technische Mängel die Mammographien aufwiesen und je weniger Zeit für die Beurteilung aufgewendet wurde, umso weniger eindeutig war das spätere Urteil der Radiologen.

Allerdings zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede, wie sie bezogen auf den ACR-Index vorlagen.

Ferner wurde der Einfluss dieser Faktoren durch die zusätzliche Verwendung der Daten der CTLM verkleinert. Erkennbar hatte der ACR-Index keinen Einfluss auf die Beurteilung der

Daten des CTLM. Bei der Beurteilung der Daten des CTLM waren hingegen vor allem das Alter der Patienten und die Qualität der Aufnahme entscheidend. Qualitativ schlechtere Bilder, bei denen brustwandnahe Strukturen nicht im ausreichenden Umfang abgebildet wurden und/oder bei denen die Beurteilung auf Grund von Artefakten eingeschränkt war, sorgten zum Teil für Unsicherheiten in der Beurteilung, jedoch war dieser Einfluss nicht signifikant.

<b>Abhängige Variable:</b>	<b>Einflussvariablen:</b>					
	Alter der Patienten (a)	ACR-Index	Grading	Größe (mm)	Qualität der MAM (PGMI)	Zeit der Untersuchung (sec)
<i>Reader I: Mammographie nach LOA</i>						
Beta	0,157602362	-0,414367	0,09284361	0,108878143	-0,182819032	-0,218504029
T	0,942692124	-2,529694	0,65121342	0,75857314	-1,246866073	-1,538010099
Signifikanz	0,352489029	0,0162182	0,51928624	0,453334665	0,220968133	0,133301707
<i>Reader II: Mammographie nach LOA</i>						
Beta	0,039961591	-0,349778	0,29688176	0,043594659	-0,074590077	-0,160819842
T	0,179249875	-1,714940	1,91441675	0,281725163	-0,474955239	-0,841311512
Signifikanz	0,85880546	0,0954585	0,06401315	0,779861944	0,637855752	0,4060519
<i>Reader III: Mammographie nach LOA</i>						
Beta	0,33085834	-0,138621	0,01172652	0,139580047	-0,217617307	-0,180516514
T	1,767300231	-0,767219	0,07339967	0,878649807	-1,339028085	-1,134485318
Signifikanz	0,086153403	0,4482464	0,94191821	0,385758708	0,189445566	0,2645264
<i>Reader IV: Mammographie nach LOA</i>						
Beta	-0,06596066	-0,490462	0,09636689	-0,05364305	0,004087861	-0,091033737
T	-0,36134392	-2,794503	0,62744472	-0,34554718	0,025767651	-0,57545222
Signifikanz	0,720078187	0,0084813	0,53455922	0,731811945	0,979593311	0,56877476
<i>alle 4 Reader: Mammographie nach LOA</i>						
Beta	0,110046073	-0,350747	0,11215398	0,071972541	-0,133067828	-0,142426209
T	1,274008878	-4,160952	1,53157476	0,981641595	-1,778514955	-1,985114843
Signifikanz	0,204542964	5,205E-05	0,12763991	0,327786734	0,077254625	0,048873631

Tabelle 26: Multiple lineare Regression Mammographie nach LOA

<b>Abhängige Variable:</b>	<b>Einflussvariablen:</b>					
	Alter der Patienten (a)	ACR-Index	Grading	Größe (mm)	Qualität der CTLM (PGMI)	Zeit der Untersuchung (sec)
<i>Reader I: CTLM nach LOA</i>						
Beta	0,263084495	-0,00488122	-0,026202	0,246970809	-0,160560919	-0,201870496
T	1,428508254	-0,02639132	-0,16591683	1,491822626	-0,999233827	-1,258522881
Signifikanz	0,162268422	0,979099507	0,869205095	0,144966827	0,324740247	0,216776305
<i>Reader II: CTLM nach LOA</i>						
Beta	0,157910391	-0,10326091	0,283033416	0,183606909	0,029546851	-0,159758287
T	0,676662441	-0,47597783	1,753400291	1,098325542	0,181317873	-0,781804259
Signifikanz	0,503197995	0,637134501	0,088545858	0,279779608	0,857194683	0,439740301
<i>Reader III: CTLM nach LOA</i>						
Beta	0,380491076	0,096437515	0,221540717	0,18838683	-0,235931791	0,161639438
T	2,174903289	0,559577574	1,491299291	1,220517383	-1,581519681	1,074189254
Signifikanz	0,036687133	0,579435633	0,145103541	0,230666326	0,123018513	0,290302469
<i>Reader IV: CTLM nach LOA</i>						
Beta	0,280844455	0,173687403	0,048276231	-0,22400132	-0,042694223	0,147150784
T	1,45334844	0,919805368	0,298295666	-1,30643821	-0,253029163	0,848890944
Signifikanz	0,155295483	0,364154645	0,767292939	0,200172496	0,801769334	0,40187946
<i>alle 4 Reader: CTLM nach LOA</i>						
Beta	0,251011116	0,041964402	0,124890888	0,105186216	-0,131097706	-0,054115423
T	2,774906915	0,463384621	1,621290585	1,309501675	-1,678345104	-0,701258515
Signifikanz	0,006192448	0,643730436	0,106961948	0,192277564	0,095269136	0,484179816

*Table 27: Multiple linear Regression CTLM nach LOA*

Abhängige Variable:	Einflussvariablen:						
	Alter der Patienten (a)	ACR-Index	Grading	Größe (mm)	Qualität der CTLM PGMI	Qualität der MAM (PGMI)	Zeit der Untersuchung (sec)
<i>Reader I: MAM + CTLM nach LOA</i>							
Beta	0,275693353	-0,257421	0,0394460	0,177207118	0,031596946	-0,117712889	-0,248460899
T	1,552063357	-1,484529	0,2610780	1,141895536	0,207126296	-0,749043623	-1,64230349
Signifikanz	0,130185895	0,1471587	0,7956548	0,261715652	0,837184051	0,459137193	0,110024051
<i>Reader II: MAM + CTLM nach LOA</i>							
Beta	-0,00170772	-0,290376	0,2843082	-0,08241481	0,028783726	0,032458703	-0,161423432
T	-0,00721914	-1,351510	1,7439375	-0,49852924	0,17579803	0,193580817	-0,798055714
Signifikanz	0,994283479	0,1857244	0,0904800	0,62141781	0,86152696	0,847690749	0,430543955
<i>Reader III: MAM + CTLM nach LOA</i>							
Beta	0,405719766	-0,177348	0,0032664	0,284944424	-0,043232055	-0,236871538	0,03436104
T	2,25485998	-1,024806	0,021323	1,838831066	-0,284297798	-1,498737881	0,225452147
Signifikanz	0,030899117	0,3129083	0,983115	0,074953803	0,777958542	0,143447837	0,823017965
<i>Reader IV: MAM + CTLM nach LOA</i>							
Beta	-0,0066656	-0,392053	0,0329082	-0,04888616	0,00305359	-0,25920898	-0,126982206
T	-0,03534648	-2,177771	0,2087037	-0,29932861	0,018799433	-1,576045707	-0,764636682
Signifikanz	0,972016409	0,0366737	0,835962	0,766566489	0,985114314	0,124554765	0,449921523
<i>alle 4 Reader: MAM + CTLM nach LOA</i>							
Beta	0,157255146	-0,293113	0,08689903	0,086968353	-0,00189737	-0,150304836	-0,073895432
T	1,764976253	-3,382717	1,15322468	1,13229289	-0,025019933	-1,924814446	-1,001454263
Signifikanz	0,079524528	0,0009075	0,25058208	0,259248726	0,980071041	0,056072369	0,318158095

Tabelle 28: Multiple lineare Regression Mammographie + CTLM nach LOA

## 5 Diskussion

Es ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt unbestritten, dass durch die Einführung von sekundären Präventionsmaßnahmen im Rahmen von flächendeckenden Screeninguntersuchungen zur Brustkrebserkennung mittels Mammographie maligne Neubildungen des Brustdrüsenparenchyms in einem Teil der Fälle in einem frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden konnten.

Deshalb kann eine mögliche Therapie zeitnah begonnen werden, was die Prognose dieses Krankheitsbildes verbessert. Trotz dieser Erfolge muss über weitere Verbesserungen der Früherkennung nachgedacht werden. Weiterhin muss es das Ziel sein, die Rate an falsch negativen und falsch positiven Befunden bei der Beurteilung der im Rahmen der Mammographie gewonnenen Daten zu minimieren.

Man muss davon ausgehen, dass ungefähr 25% aller bösartigen Neoplasien der Mamma durch die alleinige Mammographieuntersuchung nicht nachgewiesen werden können [84].

Insbesondere bei der Untersuchung der weiblichen Brustdrüse von jungen Frauen, die das 50. Lebensjahr noch nicht überschritten haben, weist die Mammographie nicht unerhebliche Schwächen auf [60, 85, 86].

Auf Grund der hohen Dichte des Brustdrüsengewebes bei diesen Patientinnen ist die Beurteilung der Aufnahmen schwierig, so dass es zu hohen Raten an falsch positiven und falsch negativen Diagnosen kommt. Der Einfluss der Dichte des Drüsenparenchyms konnte auch im Rahmen dieser Studie aufgezeigt werden. Mit steigender Dichte erzielten die einzelnen Reader signifikant schlechtere Ergebnisse in ihren Aussagen. Die Dichte des Drüsengewebes hatte hingegen keinen Einfluss auf die Beurteilung der optischen Mammographie. Dieses war zu erwarten, da die optische Mammographie ausschließlich die Hämoglobinmoleküle und damit die Gefäße und nicht das für eine erhöhte Dichte ursächliche Drüsenparenchym selbst darstellt. Vor allem ein sehr dichtes Brustdrüsengewebe kann die Beurteilung von Mammographien mitunter erschweren.

Die optische Mammographie hat insbesondere bei diesem Patientenkollektiv den Vorteil, dass ihre Aussagefähigkeit unabhängig von dem ACR-Index des Drüsenkörpers ist. Möglicherweise kann dadurch das nicht unerhebliche individuelle Risiko von falsch negativen oder falsch positiven Befunden bei Frauen mit dichtem Brustdrüsenparenchym reduziert werden. Auf Grund von häufigen Screeninguntersuchungen mittels Mammographien im Laufe des Lebens nimmt dieses Risiko einen besonderen Stellenwert ein [87].

Es muss weiterhin die Verbesserung der Brustkrebsdiagnostik gefordert werden, auch wenn durch zusätzliche Anwendung der Sonographie und/oder der MR-Mammographie die Sensitivität und Spezifität der radiologischen Mammadiagnostik in der Vergangenheit gesteigert werden konnte.

Ferner konnte durch die Einführung von CAD-Systemen (Computerassistierten Detektionprogrammen) in der Mammographie ein weiteres Werkzeug in der radiologischen Diagnostik der weiblichen Brust geschaffen werden. Diese Programme sind in der Lage, Mikroverkalkungen und suspekte Herde in der Mammographie zu markieren, was die Sensitivität der Mammographie in einzelnen Studien erhöhen konnte [88, 89].

Neben der Verwendung von zusätzlichen Techniken konnte durch die Doppel- bzw. Zweitbefundung der einzelnen Mammographie in Screeningzentren die Präzision der Diagnosen verbessert werden. Diese Doppelbefundung impliziert, dass die einzelnen Mammographien von

zwei zertifizierten Radiologen unabhängig von einander beurteilt werden, was zu einer Steigerung der Sensitivität der Mammographie um bis zu 15% führt [90].

Nach den Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgt diese Doppelbefundung mindestens bei allen Screeningmammographien, die als BI-RADS 3 oder größer eingestuft worden sind.

Nach Ansicht verschiedener Autoren könnte die optische Mammographie neben den genannten Verfahren in Zukunft einen zusätzlichen Beitrag zur Erkennung von Karzinomen der Mamma liefern [79-81, 91].

Schon 2001 konnten Pogue et al zeigen, dass die optische Mammographie in der Lage ist, bösartige Veränderungen in der weiblichen Brust darzustellen [92]. Sie zeigten, dass bösartige Neubildungen der Mamma auf Grund der im Rahmen des malignen Wachstums ausgebildeten Neoangiogenese einen höheren Hämoglobingehalt aufweisen als benigne Strukturen. Durch die Darstellung der Verteilung des Hämoglobins kann ein Rückschluss auf malignes Wachstum gezogen werden. Floery et al zeigten später im Rahmen ihrer Forschungen, dass maligne Neubildungen signifikant häufiger eine korrelierende Läsion in der optischen Mammographie aufweisen als gutartige Veränderungen [82]. Diese Aussagen beruhen jedoch auf Grundlagenforschungen und vereinzelt durchgeführten Pilotstudien. Deshalb ist die Aussagefähigkeit dieser Studien vor allem durch die relativ kleinen Fallzahlen eingeschränkt.

Aktuell wurden sehr wenige Studien veröffentlicht, die ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen haben. Taroni et al untersuchten mittels optischer Mammographie 194 Patienten, die 225 maligne und benigne Läsionen im Bereich ihres Brustdrüsengewebes aufwiesen [93]. Sie untersuchten, welche Wellenlängen das verwendete Laserlicht der optischen Mammographie aufweisen sollte, um einen Großteil der bekannten Läsionen darzustellen. In welchem Umfang die mittels optischer Mammographie gewonnenen Daten einen Gewinn in der klinischen Anwendung aufweisen, konnte im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden. Zu ähnlichen Aussagen kam die Arbeitsgruppe um Grosenick et al [94]. Hierbei wurde an 154 eingeschlossenen Fällen ausschließlich überprüft, in welchem Umfang Läsionen des Brustdrüsengewebes ein suspekt erscheinendes Korrelat in den Aufnahmen der optischen Mammographie aufweisen. Es wurden unter anderem auch Fälle in der optischen Mammographie als richtig positiv gewertet, bei denen erst im Nachhinein bei bekannter Lokalisation des Tumors eine Läsion in der optischen Mammographie erkennbar war. Da diese Veränderungen zuvor ohne das Wissen über das Vorliegen eines Malignoms nicht erkannt wurden, würden derartige Fälle der klinischen Analyse entgehen. Es konnte jedoch bewiesen werden, dass die optische Mammographie maligne Neubildungen von gutartigen Strukturen der weiblichen Brust differenzieren kann.

Ob die Aussagekraft dieses Verfahrens mit den Ergebnissen der Mammographie vergleichbar ist oder diese sogar übertreffen könnte, wird von mehreren Autoren angezweifelt [77, 93-95].

Eine Studie, bei deren Aufbau vergleichbare Situationen geschaffen, wie sie im klinischen Alltag vorherrschen, wurde nach meinem Kenntnisstand noch nicht durchgeführt.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Aussagen der Mammographie mit den Daten der optischen Mammographie sowie den Informationen aus der Kombination beider Verfahren verglichen. Die so erzielten Sensitivitäten und Spezifitäten waren nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht ausreichend, um z.B. im Screening eine signifikant höhere Krebsdetektionsrate zu gewährleisten.

Trotz der zusätzlichen Verwendung der optischen Mammographie als additives Verfahren würden ca. 25% aller Karzinome nicht detektiert werden. Das optische Mammographieverfahren alleine war sogar, vor allem bezogen auf die AUC in den ROC-Analysen, der alleinigen Mammographie deutlich unterlegen.

Einschränkend ist bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie zu sagen, dass mit 276 eingeschlossenen Fällen nur eine relativ kleine Fallzahl untersucht wurde. Die unterschiedliche und nicht vergleichbare Erfahrung der einzelnen Radiologen mit den verwendeten Verfahren schränkt die Ergebnisse dieser Studie ein. Wie bei allen bildgebenden Verfahren dürfte auch bei der optischen Mammographie die individuelle Erfahrung des Untersuchers eine Rolle spielen, auch wenn hierfür zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Daten vorliegen. Bei den genannten Studien wurden als Reader erfahrene Radiologen mit langjähriger Ausbildung im Bereich der Mammographie ausgewählt. Im Gegensatz zur etablierten Mammographie handelt es sich bei der optischen Mammographie um eine Methode im experimentellen Stadium. Deshalb kann postuliert werden, dass die individuelle Erfahrung der Beurteilung dieser Aufnahmen geringer ist als deren Fähigkeiten bei der Beurteilung von Mammographien. Die fehlende Erfahrung in der Beurteilung der Daten der optischen Mammographie dürfte die Qualität der Aussagen dieser Methode verzerrt haben. Die Ergebnisse der vier Radiologen stimmten in der Beurteilung der einzelnen mammographischen Aufnahmen im Gegensatz zu den Bildern der optischen Mammographie in einem höheren Anteil überein. Dieses wird durch die relativ hohen Inter- und Intra-Reader-Reliabilitäten bei der Beurteilung der einzelnen Aufnahmen verdeutlicht. Bei der optischen Mammographie war der Nachweis von Malignomen hingegen offenbar schwieriger als bei der Mammographie, so dass die einzelnen Untersucher hier zu einem größeren Anteil divergierender Aussagen kamen. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,21 bzw. 0,26 weist dieses Verfahren eine unzureichende Reliabilität auf.

Die Sensitivität der Mammographie betrug untersucherabhängig zwischen 67 % und 78 %. Sie wies damit nicht so große Schwankungen auf wie die optische Mammographie, die als alleiniges Verfahren Sensitivitäten von 27 % bis 54 % erreichen konnte. Diese geringe Sensitivität der optischen Mammographie wurde auch von anderen Autoren beschrieben [96, 97].

Die Tatsache, dass auch benigne, fibrozystische Läsionen in einem Teil der Fälle eine verstärkte Vaskularisation im Vergleich zum umgebenden Gewebe aufweisen, könnte eine Ursache für die nicht zufrieden stellenden Ergebnisse der optischen Mammographie sein [98, 99]. Auf Grund der nicht-selektiven Darstellung von hämoglobinhaltigen Strukturen in der optischen Mammographie werden alle gut vaskularisierten Areale innerhalb der weiblichen Brust dargestellt. Deshalb zeigen auch gutartige Läsionen, die in ihrer individuellen Ausprägung ein verzweigtes Gefäßnetz aufweisen, in der optischen Mammographie fälschlicher Weise ein suspektes Bild. Demzufolge war der Nachweis von Malignomen mit Hilfe der optischen Mammographie nicht nur weniger erfolgreich als mit der etablierten Mammographie, sondern wies zusätzlich auch eine zu große Differenz in den Beurteilungen der Untersucher auf. Aus diesem Grund dürfte sich die optische Mammographie nach Aussagen mehrerer Autoren zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur schwer gegen die flächendeckend eingesetzten Verfahren durchsetzen [78, 94, 95]. Wie auch die Daten der vorliegenden Studie aufzeigen, scheint die optische Mammographie als allein stehende Methode demnach für die Diagnostik des Karzinoms der weiblichen Brust nicht geeignet zu sein, was von mehreren Autoren unterstützt wird [78, 94, 95].

Es stellt sich jedoch die Frage, ob bzw. in welchen speziellen Fällen die Daten der optischen Mammographie einen zusätzlichen Beitrag zur Diagnosestellung liefern können. In welchem Maß die optische Mammographie ergänzende Informationen zur Mammographie liefern kann, ist mit Ausnahme von der Arbeitsgruppe von Pöllinger et al noch nicht untersucht worden [83]. Im Rahmen dieser Arbeitsgruppe wurden 82 Patienten untersucht, von denen 42 an einer malignen Grunderkrankung des Brustdrüsengewebes litten. Hierbei zeigte die zusätzliche Anwendung der optischen Mammographie eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Aussagefähigkeit. Vor allem bei Patienten, bei denen auf Grund ihres dichten Brustdrüsenparenchyms die Beurteilung der mammographischen Aufnahme erschwert war, konnte eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität durch die ergänzende optische Mammographie im Vergleich zur alleinigen Mammographie gezeigt werden. Auf Grund der sehr kleinen Fallzahl, insbesondere bei dieser Subgruppe des Patientenkollektives, konnte jedoch in dieser Studie keine signifikante Verbesserung der Situation nachgewiesen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte erstmals der Informationsgewinn durch ergänzende Verwendung der optischen Mammographie zur Mammographie an einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden. Insgesamt wurden 276 Patientinnen eingeschlossen, von denen bei 124 der Fälle eine histologische Sicherung ihrer Läsionen vorlag. Im Ergebnis zeigte sich, dass die zusätzliche Verwendung der Daten der optischen Mammographie zu genaueren – wenn auch nicht zu signifikant besseren – Schlussfolgerungen führte, als dieses durch die ausschließliche Beurteilung der Mammographien möglich gewesen wäre. Mit Ausnahme eines Untersuchers konnten alle anderen an der Studie teilnehmenden Radiologen die Sensitivität ihrer Aussagen verbessern. Insbesondere bei sehr dichtem Brustdrüsengewebe konnte die ergänzende Verwendung der optischen Mammographie die Area under the curve bei drei von vier Readern vergrößern. Dieser Benefit war jedoch nicht statistisch signifikant. Insbesondere die Tatsache, dass die Ergebnisse eines Readers - unabhängig vom Dichtegrad des Brustdrüsengewebes - durch die Verwendung der optischen Mammographie geringere Sensitivitäten aufwiesen, als dieses durch alleinige Auswertung der Mammographien möglich war, zeigt die Schwäche dieses Verfahrens.

Ferner muss festgehalten werden, dass mit der zusätzlichen Verwendung der Informationen der optischen Mammographie bei der Hälfte der beteiligten Reader die Genauigkeit ihrer Diagnosen (Accuracy) durch die Kombination der beiden Verfahren im Vergleich zur Mammographie als alleiniges Verfahren abnahm. Zwar konnten die Untersucher durch die ergänzende Verwendung der optischen Mammographie eine größere Anzahl von Karzinomen erkennen, jedoch erhöhte sich ebenfalls die Anzahl von falsch positiven Befunden. Diese Daten beweisen, dass die Aussagefähigkeit der optischen Mammographie sehr stark von den individuellen Fähigkeiten und Erfahrungen des einzelnen Untersuchers abhängt. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Schulungen dürften nicht ausreichend gewesen sein, um ein homogenes Untersucherkollektiv zu erreichen. Deshalb kam es in dieser Studie zu stark unterschiedlichen Ergebnissen, was sich besonders in den Inter-Rater-Korrelationskoeffizienten widerspiegelt. Es muss deshalb gefordert werden, die Technik der optischen Mammographie zu verbessern, um die Beurteilung der mit ihr gewonnenen Daten zu erleichtern.

Möglicherweise stellt die Verwendung von Nah-Infrarot-Kontrastmitteln eine Methode dar, die Aussagefähigkeit der optischen Mammographie zu erhöhen [73, 78]. Insbesondere mit Derivaten des Cyaninfarbstoffes Indocyaningrün (ICG) konnten im Mausmodell erste Erfolge erzielt werden. Vor allem die Derivate NIR96003 und NIR96010 reicherten sich verstärkt in Tumorzellen an, was ein höheres Fluoreszenzsignal als im gesunden Gewebe zur Folge hat. Die dadurch erreichte Abgrenzung vom gesunden Gewebe konnte im Tiermodell und in Phantomen

in einzelnen Fällen Tumoren in der optischen Mammographie demaskieren. Der Mechanismus, weshalb es zu diesem besseren Signal im Tumorgewebe nach Gabe dieser Substanzen kommt, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt [73, 78, 80]. Ob der positive Effekt der Verwendung von Cyaninfarbstoffen als Kontrastmittel im Rahmen der optischen Mammographie auch am Menschen Verwendung finden kann, ist zurzeit nur schwer abzuschätzen. Um eine abschließende Empfehlung geben zu können, sind weiterführende Studien zu diesem Thema erforderlich.

### ***5.1 Einschränkung der Aussagefähigkeit der Studie:***

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie müssen weitere Aspekte berücksichtigt werden:

Es gibt entscheidende Unterschiede zwischen der Art der Interpretation der mammographischen Aufnahmen im Rahmen dieser Studie und der Beurteilung, wie sie in der praktischen Anwendung im klinischen Alltag stattfindet. Die Sensitivitäten und Spezifitäten für die Mammographie und die optische Mammographie dürften im klinischen Alltag bessere Ergebnisse aufweisen als die in dieser Studie ermittelten Werte. Um ein mögliches Wiedererkennen der Fälle durch die beurteilenden Radiologen zu verhindern, wurden die persönlichen Daten der Patienten den Untersuchern vorenthalten. Damit verfügten die vier Reader bei ihrer Beurteilung über keine zusätzlichen Informationen aus der Anamnese sowie aus der klinischen Untersuchung. Diese Daten wären jedoch im klinischen Alltag abrufbar und möglicherweise in die abschließende Beurteilung der Aufnahmen mit aufgenommen worden. Ferner konnten die Radiologen bei unklaren Befunden weder mögliche Voraufnahmen zum Vergleich heranziehen noch auf weitere bildgebende Verfahren zurückgreifen, um ihren Verdacht zu erhärten oder zu relativieren. Des Weiteren waren sie auf Grund des Studiendesigns bei jedem einzelnen Fall verpflichtet, zu einer abschließenden Beurteilung zu kommen. Diese Forderung kann im klinischen Alltag im Einzelfall mit der Einstufung BI-RADS 0 (Beurteilung nicht möglich) umgangen werden. Hinzu kommt die Tatsache, dass sämtliche Aufnahmen als Hardcopy den einzelnen Readern vorgelegt wurden. Neben den konventionellen Aufnahmen, die von externen Röntgeninstituten angefertigt wurden, wurden sämtliche digitale Mammographien als Hardcopies präsentiert, um vergleichbare Bedingungen bei allen Mammographien zu schaffen. Somit ist bei den Aufnahmen, die zuvor in digitaler Form zur Verfügung standen, mit einem geringen Datenverlust zu rechnen, da es im Rahmen dieser Studie bei der Beurteilung nicht mehr möglich war, die Aufnahmen manuell zu „fenstern“, d.h. durch Nachbearbeitungsprogramme am Computer zu optimieren. Der Ausdruck dieser digitalen Bilder

erfolgte jedoch in einer Standardfensterung. Dieses Standardfenster benötigt im Großteil der Fälle keine weitere manuelle Anpassung, so dass der verursachte Datenverlust minimiert werden konnte. Einschränkend muss aber betont werden, dass eine Vergrößerung von Bildausschnitten somit nur durch die Verwendung einer im klinischen Alltag gebräuchlichen Lupe und nicht durch digitales Zoomen möglich war, was die Analyse von sehr kleinen Läsionen erschwert haben könnte.

Da die einzelnen Reader aufgefordert waren, nur die Läsion (d.h. nur eine Läsion) zu beschreiben, die die höchste Wahrscheinlichkeit für ein malignes Geschehen aufwies und immer eine Läsion markiert werden sollte, besteht die Gefahr einer Verfälschung der Ergebnisse. Es ist anzunehmen, dass eine größere Anzahl von Läsionen gekennzeichnet wurde, die auf Grund mangelnder klinischer Relevanz im Rahmen eines Screeningverfahrens nicht beschrieben worden wären. Möglicherweise wurden durch die Fokussierung auf eine Läsion weitere auffällige Herde nicht beschrieben wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass die abschließende Beurteilung der einzelnen Aufnahmen durch die starke Fokussierung auf einen bestimmten Herd nicht der Beurteilung entspricht, die der einzelne Reader im klinischen Alltag gewählt hätte.

Dies wäre eine Erklärung für die starken Unterschiede in der Beurteilung nach der BI-RADS-Kategorie und der LOS-Skala bei den einzelnen Readern. Auch wenn anhand der beschriebenen Lokalisation und der Beschreibung der einzelnen Läsionen mit sehr hoher Sicherheit die gleiche Läsion in einer Mammographie beschrieben wurde, so stuften die einzelnen Reader diese zum Teil sehr unterschiedlich ein. Wie verschiedene Autoren in der Literatur aufzeigten, beruhen diese differenten Einschätzungen nicht nur auf der individuellen Erfahrung und dem Ausbildungsstand der einzelnen Radiologen, sondern auch auf der generellen Art und Tendenz ihrer Beurteilungen [100, 101]. Zwar konnte durch die Einführung der BI-RADS-Klassifikation diese Variabilität in der Beurteilung von Mammographien eingeschränkt werden, jedoch ist die Rate an übereinstimmenden Beurteilungen, vor allem in sehr dichtem Brustdrüsengewebe und damit unter erschwerten Bedingungen für den Untersucher, nicht zufrieden stellend [102].

Kerlikowske et al. ließen zwei erfahrene Radiologen in einem Teil ihrer Studie 356 Mammographien in zeitlich getrennten Sitzungen zweimal beurteilen, um das Ausmaß der abweichenden Beurteilungen und Empfehlungen der einzelnen Radiologen bei identischen Fällen zu analysieren [102]. Zusätzlich ließen sie einmalig die beiden Radiologen 2578 Mammographien analysieren und verglichen die Ergebnisse unter den beiden Untersuchern. Insgesamt wiesen die Radiologen in ca. 10% ihrer Aussagen Differenzen im Vergleich zu ihren vorherigen Beurteilungen auf. Bei dem Vergleich der Beurteilungen zwischen beiden Radiologen traten sogar in 16% der Fälle unterschiedliche Diagnosen und Empfehlungen auf.

Bezogen auf die Fälle, bei denen eine maligne Tumorerkrankung nachweisbar war, stimmte die beiden Untersucher zu 86% überein. Bei gutartigen Läsionen konnten sie diese Übereinstimmung nicht erreichen. Zu vergleichbaren Daten kamen auch Elmore et al [100]. Sie ließen 150 Fälle, bei denen bei 27 ein Mammakarzinom nachgewiesen war, von 10 Radiologen unabhängig voneinander beurteilen. Auch hier zeigten sich deutliche Differenzen in der abschließenden Beurteilung der Fälle. Im Mittel stimmten die Radiologen in nur 78 % der Fälle in ihren Beurteilungen überein. Besonders bemerkenswert ist, dass es vor allem deutliche Unterschiede in der Frage gab, ob bei den einzelnen Fällen jeweils eine histologische Sicherung empfohlen werden oder ob eine weitere Verlaufskontrolle erfolgen sollte. Bei den Fällen mit nachgewiesenen Karzinomen der Mamma schwankten die Empfehlungen zur Durchführung einer Biopsie deutlich bei den einzelnen Radiologen. Im ungünstigsten Fall wurde nur bei 74% der malignen Fälle eine histologische Überprüfung der gefundenen Läsionen empfohlen. Damit wurde in 26% der Fälle das Karzinom zu diesem Zeitpunkt nicht nachgewiesen. Im günstigsten Fall wurden von den nachgewiesenen Tumoren 96% als so auffällig betrachtet, dass der entsprechende Radiologe eine histologische Sicherung forderte. Bei den nicht erkrankten Patienten schwankten die Empfehlungen zur Durchführung einer Biopsie mit 11% bis 65% der Fälle noch deutlicher. Auffällig war, dass der Radiologe, der mit 96% fast alle bösartigen Läsionen erkannt hatte und für diese eine histologische Beurteilung forderte, auch bei 64% der gutartigen Fälle eine Biopsie anordnete. Dieser Untersucher stufte somit generell die einzelnen Befunde in höhere Kategorien ein als die anderen Studienteilnehmer. Im Zweifelsfall neigte er dazu, zusätzlich eine invasive Maßnahme durchzuführen und damit ein nicht unerhebliches physisches und psychisches Trauma der Betroffenen zu verursachen. Dieses muss gegenüber der Gefahr, ein Malignom zu übersehen, abgewogen werden. Dass unterschiedliche Vorlieben der einzelnen Untersucher in der Beurteilung der Daten von bildgebenden Verfahren einen großen Einfluss aufweisen, konnte im vergleichbaren Umfang auch im Rahmen der vorliegenden Studie aufgezeigt werden.

Auch im Rahmen der vorliegenden Studie zeigten sich unterschiedliche Tendenzen in der Beurteilung durch die einzelnen Reader. Die Reader I und II neigten eher dazu, die einzelnen Fälle in Bezug auf die sog BI-RADS-Klassifikation höher einzustufen als ihre beiden Kollegen. Bei diesem Vorgehen wiesen sie mit der Mammographie eine größere Anzahl von Malignomen nach. Die anderen Radiologen waren zurückhaltender, wiesen aber durch ihre Vorgehensweise vergleichsweise weniger falsch positive Befunde auf. Ähnliche Unterschiede konnten auch bei der Verwendung der optischen Mammographie gezeigt werden. Durch die Kombination der beiden Verfahren wurde die optische Mammographie ebenfalls in stark unterschiedlicher Art und

Weise von den einzelnen Readern genutzt. Der durchgeführte Wilcoxon-Test verdeutlicht diesen Zusammenhang. Mit Ausnahme eines Readers benutzten alle anderen Untersucher die optische Mammographie, um ihre Diagnosen zu erhärten. Das heißt, dass sie bei einem positiven Befund in der optischen Mammographie eher geneigt waren, von einem bösartigen Geschehen auszugehen, selbst wenn die Mammographie den suspekten Befund nicht wiedergab. Der davon abweichende Reader verwendete die Daten der optischen Mammographie hingegen im größeren Umfang, um maligne Läsionen auszuschließen. Sofern in der optischen Mammographie keine suspekt erscheinende Veränderung nachgewiesen werden konnte, stufte er eine in der Mammographie erkannte Läsion als gutartig ein. Generell ist es ein Nachteil von bildgebenden Beurteilungen, dass ihre Aussagen im besonderen Maße von der Ausbildung und Erfahrung des Untersuchers abhängig sind. Durch die Einführung von unabhängigen Doppel- oder Zweitbefundungen konnte diese Schwäche in der Mammographie als Screeningverfahren relativiert werden. Es besteht ein großer Konsens darüber, dass die Durchführung der Mammographie als Screeningverfahren die Mortalität der bösartigen Neubildungen der Brust, insbesondere bei der Patientengruppe von 50 bis 69 Lebensjahren, um 20 bis 35 % senken konnte [102-106].

Demgegenüber bieten die optischen Mammographieverfahren geringere Sensitivitäten und Spezifitäten ihrer Aussagen als die etablierten und flächendeckend eingesetzten Verfahren. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann deshalb keine Empfehlung für die klinische Anwendung der optischen Mammographie geben werden, da sie auf dem jetzigen Stand der Technik nur geringen Zugewinn in der bildgebenden Diagnostik des Malignoms der Mamma liefert.

## **6 Zusammenfassung und Perspektiven**

Ziel der Arbeit war es, das Verfahren der optischen Mammographie (OM) in der Mammadiagnostik zu evaluieren.

Hierfür wurden die Mammographieaufnahmen (Mx) sowie die Aufnahmen aus der optischen OM von 276 Patientinnen analysiert (52 mit malignen Befunden).

Vier Reader beurteilten die Mammographie, die OM sowie eine Kombination beider Verfahren jeweils nach den BIRADS-Kriterien sowie nach einer linearen "Probability of Cancer"- bzw. „Level of suspicion“-Skala (LOS). Außerdem wurden die Einschätzung der Parenchymdichte sowie der Aufnahmequalität nach sog. PGMI-Kriterien erfasst.

Es erfolgte jeweils eine Beurteilung der Mx-Aufnahmen, der mittels OM gewonnenen Aufnahmen sowie der Daten aus der Kombination beider Verfahren durch vier erfahrene Radiologen.

Die wesentliche Hauptuntersuchung in der Studie wurde anhand einer statistischen Auswertung mit einer ROC-Analyse durchgeführt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Sensitivität bei allen Readern durch die Kombination der Informationen der Mammographie und der optischen Mammographie im gesamten Datensatz gegenüber der Mammographie als solitären Verfahren von 0,73 auf 0,76 stieg, jedoch sank die Spezifität von 0,82 auf 0,80. Die Area under the curve (AUC) zeigte entsprechend für alle Reader gemeinsam mit 0,8311 für die Mx alleine und 0,8231 für die Mx mit OM keinen statistisch signifikanten Unterschied (Reader I: 0,8539 bei Mx auf 0,8398 bei Mx mit OM; Reader II: 0,8163 auf 0,7966; Reader III von 0,8412 auf 0,8370, Reader IV von 0,8131 auf 0,8188,  $p=0.4560$ ).

Die Sensitivität der Mammographie war bei allen Readern in der Mammographie bei dichtem Brustdrüsenparenchym erwartungsgemäß deutlich schlechter als bei Mammographien mit geringerer Dichte (Sensitivität von 0,62 vs. 0,78). Die Spezifität der Aussagen der vier Reader war hingegen bei Mammographien mit dichtem Brustdrüsengewebe tendenziell besser als bei lipomatösem Parenchym (Spezifität 0,86 vs. 0,79).

Die optische Mammographie ist in der Theorie unabhängig von der Parenchymdichte. Bei dichtem Drüsengewebe konnte die Sensitivität der Aussagen der vier Reader durch die zusätzliche Verwendung der optischen Mammographie von 0,62 auf 0,65 erhöht werden. Die Spezifität ihrer Aussagen sank jedoch gleichzeitig von 0,86 auf 0,85. Die AUC stieg bei der Beurteilung der Aufnahmen von Patientinnen mit dichtem Parenchym für alle Reader gemeinsam von 0,8035 (Mx) auf 0,8041 (Mx mit OM) (Anstieg bei Reader I und III: 0,7757 bei

Mx auf 0,7869 bei Mx mit OM bzw. von 0,8486 auf 0,8802, Abfall bei Reader II und IV: 0,8160 auf 0,7803 bzw. von 0,7737 auf 0,7689).

Insgesamt war der geringe Anstieg der ROC für alle Reader nicht statistisch signifikant ( $p=0,7071$ ).

Der Vergleich der Verfahren als "stand alone"-Verfahren zeigte eine Überlegenheit der herkömmlichen Mx gegenüber der OM: Die Sensitivität OM lag als „stand alone“-Verfahren bei 0,38 und somit deutlich unter der Sensitivität der Mx allein mit 0,73, bei etwas besserer Spezifität der OM von 0,84 gegenüber 0,82 (Mx). Auch bei Patientinnen mit dichtem Brustdrüsenparenchym war die OM mit 0,32 gegenüber der Mx mit 0,62 weniger sensitiv. Die ROC zeigte unabhängig vom Dichtegrad für alle Reader gemeinsam eine geringere AUC für die OM als alleinige diagnostische Methode als Mx (0,6841 vs. 0,8311). OM allein liefert sowohl bei lipomatösen als auch bei dichten Brustdrüsenkörpern als alleiniges Verfahren signifikant schlechtere Ergebnisse als die OM ( $p < 0,0001$  bzw. 0,0072). Eine weitere Schwäche wies die optische Mammographie in der Reliabilität ihrer Aussagen auf: Inter-Rater-Reliabilitäts-Korrelationskoeffizienten von 0,21 bzw. 0,26 zeigten deutliche Abweichungen zwischen den Aussagen der einzelnen Reader bei der Auswertung, insbesondere der OM, auf. Bei der Beurteilung der Mammographien stimmten die einzelnen Untersucher hingegen in einem deutlich größeren Teil ihrer Diagnosen überein (Inter-Rater-Reliabilitäts-Korrelationskoeffizienten von 0,64 bzw. 0,67). Auf Grund der oben dargestellten Ergebnisse erscheint es unwahrscheinlich, dass die OM die Mammographie in naher Zukunft ersetzen könnte.

Die Vorteile durch den zusätzlichen Einsatz zur Mammographie waren in der vorliegenden Studie marginal und konnten größtenteils nicht als statistisch signifikant belegt werden. Allerdings sind Geräte mit (möglicherweise) besserer Bildqualität in Planung bzw. in Erprobung. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann man annehmen, dass Patientinnen, deren Beurteilung auf Grund eines dichten Drüsengewebes erschwert ist, von solchen Verfahren im besonderen Maße profitieren werden.

Zukünftig kann darüber hinaus möglicherweise die Aussagefähigkeit der optischen Mammographie durch die Verwendung von Kontrastmitteln wie z.B. Cyaninfarbstoffen verbessert werden.

## 7 *Literaturverzeichnis*

1. Parkin, D. and L. Fernandez, *Use of statistics to assess the global burden of breast cancer*. Breast Journal, 2006(12): p. 70-80.
2. Bray, F., P. McCarron, and D. Parkin, *The changing global patterns of female breast cancer incidences and mortality*. Breast Cancer Research, 2004. **6**: p. 229-239.
3. Parkin, D., et al., *Global cancer statistics. 2002*. CA A Cancer Journal for Clinicians, 2005(55): p. 74-108.
4. Olsen, O. and P. Gøtzsche, *Cochrane review on screening for breast cancer with mammography*. Lancet, 2001(358): p. 1340-2.
5. Duffy, S., et al., *The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation*. Annals of Oncology, 2003(14): p. 1196-1198.
6. Tabar, L., et al., *The Swedish Two-County Trial 20-years on: updated mortality results and new insights from longterm follow-up*. 2000(38): p. 625-651.
7. Fattaneh, A.T. and P. Devilee, *World Health Organisation: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Oxford University Press ISBN. 2003, Oxford (Oxfordshire). 92-832-3412-4
8. Jemal, A., R. Siegel, and E. Ward, *Cancer statistics*. CA A Cancer Journal for Clinicians, 2008(58): p. 71-96.
9. Feuer, E., et al., *The lifetime risk of developing breast cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 1993. **85** (11): p. 892-897.
10. Schüler, G. and F. Gutzwiller, *Zur Epidemiologie des Brustkrebses*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 1995(256): p. 104-115.
11. *Bericht des statistischen Bundesamts 2007*, Accessed October 10, 2009 at, <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleWeiblich,templateId=renderPrint.psm>.
12. Schön, D., J. Bertz, and B. Görsch, *Die Dachdokumentation Krebs*, in Gesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004. p. 429-436.
13. Berry, D., et al., *Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(17): p. 1784-1792.
14. Contractor, K., et al., *Male breast cancer: is the scenario changing*. World Journal of Surgical Oncology, 2008. **6**: p. 58.
15. Rosenblatt, K., D. Thomas, and A. McTiernan, *Breast cancer in men: aspects of familial aggregation*. Journal of National Cancer Institute, 1991(83): p. 849-854.
16. Borgen, P., G. Wong, and V. Vlamis, *Current management of male breast cancer. A review of 104 cases*. Annals of Surgery, 1992. **215**(5): p. 451-459.
17. Adami, H., et al., *Long-term survival in 406 men with breast cancer*. British Journal of Cancer, 1985(52): p. 99-103.
18. Evans, G., T. Anthony, and R. Turnage, *The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease*. American Journal of Surgery, 2001(181): p. 96-100.
19. Vaino, H. and F. Bianchini, *IARC Handbook of Cancer Prevention*. Breast Cancer Screening. Vol. 7. 2002, Lyon.
20. Moskowitz, M., *Guidelines for screening for breast cancer - Is a revision in order?* Radiologic Clinics of North America, 1992. **30** (1): p. 221-234.
21. Djulbegovic, B. and G. Lyman, *Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret?* Lancet, 2006(368): p. 2035-7.
22. Meuret, G., *Mammakarzinom: Grundlagen; Diagnostik; Therapie und Nachsorge*. 2 ed. 1995, Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag.

23. Roth-Ganter, G. and U. Fischer, *Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis*. 2002, Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag.
24. Petravic, B., et al., *Mammaskarkome*. Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie, 1970(326): p. 239-245.
25. Sinn, H., B. Helmchen, and S. Aulmann, *Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie*. Der Pathologe, 2006(27): p. 373-380.
26. Böcker, W., et al., *Duktale Hyperplasie und Duktales Carcinoma in situ Definition Klassifikation Differentialdiagnose*. Der Pathologe, 1997(18): p. 3-18.
27. Silverstein, M., M. Lagios, and S. Groshen, *The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast*. New England Journal of Medicine, 1999(340): p. 1455-1461.
28. Leonard, G. and S. Swain, *Ductal Carcinoma In Situ, Complexities and Challenges*. Journal of the National Cancer Institute, 2004(96): p. 906-920.
29. Bánkfalvi, A., H. Terpe, and D. Breukelmann, *Immunophenotypic and prognostic analysis of E-cadherin and beta-catenin expression during breast carcinogenesis and tumor progression*. Histopathology, 1999(34): p. 25-34.
30. Hangby, A. and T. Hughes, *In situ and lobular neoplasia of the breast*. Histopathology, 2008(52): p. 58-66.
31. Moll, R., et al., *Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas*. 1993. **143**(6): p. 1731-1742.
32. Horn, P. and W. Thompson, *Risk of contralateral breast cancer*. Cancer, 1988(62): p. 412-424.
33. Saslow, D., C. Boetes, and B. W., *American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography*. CA A Cancer Journal for Clinicians, 2007(57): p. 75-89.
34. Chen, Y., et al., *Epidemiology of Contralateral Breast Cancer*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 1999(8): p. 855-861.
35. Ketcham, A. and W. Sindelar, *Risk factors in breast cancer*. Progress in Clinical Cancer, 1975(6): p. 99-114.
36. Kuhl, C., S. Schrading, and H. Bieling, *MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study*. Lancet, 2007(370): p. 485-492.
37. Somper, P. and J. Conolly, *Ductal carcinoma in situ of the breast: Correlation of Mammographic Calcification and Tumor Subtyp*. American Journal of Roentgenology, 1992(159): p. 483-485.
38. Müller-Schimpfle, M., A. Wersebe, and X. T, *Microcalcifications of the breast: How does radiologic classification correlate with histology?* Acta Radiologica, 2005(46): p. 774-781.
39. Lucassen, A., E. Watson, and D. Eccles, *Advice about mammography for a young woman with a family history of Breast cancer*. British Medical Journal, 2004(322): p. 1040-1042.
40. Nyström, L., L. Rutqvist, and S. Wall, *Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials*. Lancet, 1993. **17**, **341**(8851): p. 973-978.
41. Nyström, L., et al., *Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials*. Lancet, 2002. **16**,**359**(9310): p. 909-919.
42. Saeger, H. and M. Hampl, *Mammographisches Screening ab 5. oder 6. Lebensjahrzehnt?* Chirurg, 1999(70): p. 380-383.
43. *Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einführung eines bundesweiten Mammographie-Screening-Programmes*, in *Deutsches Ärzteblatt; Beilage Heft 4*. 2004.
44. Lagios, M., *Ductal carcinoma in situ: controversies in diagnosis, biology and treatment*. Breast Journal, 1995(1): p. 68-78.

45. Page, D., et al., *Intraductal carcinoma of the Breast: follow-up after biopsy only*. *Cancer*, 1982(49): p. 751-758.
46. Paci, E., A. Ponti, and M. Zappa, *Early diagnosis, not differential treatment, explains better survival in service screening*. *European Journal of Cancer*, 2005(41): p. 2728-2734.
47. Bouropoulou, V., et al., *Microcalcifications in breast carcinomas. A histological and histochemical study*. *Pathology, Research and Practice*, 1984. **179**(1): p. 51-58.
48. Stompe, P. and J. Connolly, *Ductal carcinoma in situ of the breast: Correlation between mammographic calcification and tumor subtype*. *American Journal of Roentgenology*, 1992(159): p. 483-485.
49. Basset, L., *Mammographic analysis of calcifications*. *Radiologic Clinics of North America*, 1992. **30**(1): p. 93-105.
50. Jung, H., *Is there a real risk of radiation-induced breast-cancer for menopausal women?* *Radiation and Environmental Biophysics*, 2001. **40** (2): p. 169-174.
51. Mettler, F., et al., *Benefits versus risks from mammography: a critical reassessment*. *Cancer*, 1996(77): p. 903-909.
52. Feig, S. and R. Hendrick, *Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years*. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 1997(22): p. 119-24.
53. Mattsson, A., W. Leitz, and L. Rutqvist, *Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life*. *British Journal of Cancer*, 2000(82): p. 220-6.
54. Beemsterboer, P., et al., *Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance?* *Journal of medical screening*, 1998(5): p. 81-87.
55. Qaseem, A., et al., *Screening Mammography for Women 40 to 49 Years of Age: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians*. *Annals of Internal Medicine*, 2007(146): p. 511-514.
56. Cardis, E., J. Hall, and S. Tavtigian, *Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer*. *Breast Cancer Research*, 2007. **9**(3): p. 106.
57. Milz, P., et al., *Moderne Ultraschall Diagnostik der weiblichen Brust Möglichkeiten und Grenzen*. *Radiologe*, 1997(37): p. 636-642.
58. Gufler, H., et al., *Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications*. *Acta Radiologica*, 2000(41): p. 217-221.
59. Huang, C., et al., *Microcalcifications of non-palpable breast lesions detected by ultrasonography correlation with mammography and histopathology*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 1999. **13**(6): p. 431-436.
60. Kolb, T., J. Lichy, and J. Newhouse, *Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations*. *Radiology*, 2002(225): p. 165-175.
61. Guidi, A., S. Schnitt, and L. Fischer, *Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinoma in situ of the breast*. *Cancer*, 1997. **80**(10): p. 1945-1953.
62. Fischer, U., L. Kopka, and E. Grabbe, *Breast Carcinoma: Effect of preoperative Contrast-enhanced MR-Imaging on the therapeutic Approach*. *Radiology*, 1999(213): p. 881-888.
63. Orel, S., et al., *MR- imaging of ductal carcinoma in situ*. *Radiology*, 1997(202): p. 413-420.
64. Gilles, R., B. Zafrani, and J. Guinebretiere, *Ductal carcinoma in situ: MR- imaging-histopathologic correlation*. *Radiology*, 1995(196): p. 415-419.

65. Cutler, M., *Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions*. Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1929(48): p. 721-729.
66. Chance, B., S. Nioka, and J. Zhang, *Breast Cancer Detection Based on Incremental Biochemical and Physiological Properties of Breast Cancers*. Academic Radiology, 2005(12): p. 925-933.
67. Ntziachristos, V., J. Ripoll, and R. Weissleder, *Would near-infrared fluorescence signals propagate through large human organs for clinical studies*. Optics Letters, 2002. **27**(5): p. 333-335.
68. Frangioni, J., *In vivo near-infrared fluorescence imaging*. Current opinion in chemical biology, 2003. **7**(5): p. 626-34.
69. Torricelli, A., et al., *Use of a nonlinear perturbation approach for in vivo breast lesion characterization by multiwavelength time-resolved optical mammography*. Optics Express, 2003(11): p. 853-867.
70. Grischke, E., et al., *Angiogenesis as a Diagnostic Factor in Primary Breast Cancer: Microvessel Quantitation by Stereological Methods and Correlation with Color Doppler Sonography*. Onkologie, 1994(17): p. 35-42.
71. Garver, R., et al., *Midkine and pleiotrophin expression in normal and malignant breast tissue*. Cancer, 1994(74): p. 1584-90.
72. Pidgeon, G., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) upregulates BCL-2 and inhibits apoptosis in human and murine mammary adenocarcinoma cells*. British Journal of Cancer, 2001(85): p. 273-278.
73. Riefke, B., K. Licha, and W. Semmler, *Kontrastmittel für die optische Mammographie*. Radiologe, 1997(37): p. 749-755.
74. Gibson, A., J. Hebden, and S. Arridge, *Recent advances in diffuse optical imaging*. Physics in Medicine and Biology, 2005. **50**(4): p. R1-R43.
75. Gisvold, J., L. Brown, and R. Swee, *Comparison of mammography and transillumination light scanning in the detection of breast lesions*. American Journal of Roentgenology, 1986(147): p. 191-194.
76. Nissilä, I., J. Hebden, and D. Jennions, *A comparison between a time-domain and a frequency-domain system for optical tomography*. Journal of Biomedical Optics, 2006(11): p. 064015.
77. Franceschini, M., K. Moesta, and S. Fantini, *Frequency-domain techniques enhance optical mammography: Initial clinical results*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997(94): p. 6468-6473.
78. Ntziachristos, V., et al., *Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000. **97**(6): p. 2767-2772.
79. Hagen, A., D. Grosenick, and R. Macdonald, *Late-fluorescence mammography assesses tumor capillary permeability and differentiates malignant from benign lesions*. Optics Express, 2009. **17**(19): p. 17016-17033.
80. Boehm, T., et al., *Contrast-Enhanced Near-Infrared Laser Mammographie with a Prototyp Breast Scanner. Feasibility Study with Tissue Phantoms and Preliminary Results of Imaging Experimental Tumors*. Investigative Radiology, 2001. **36**(10): p. 573-581.
81. Intes, X., et al., *In vivo continuous-wave optical breast imaging enhanced with Indocyanine Green*. Medical Physics, 2003. **30**(6): p. 1039-1047.
82. Floery, D., T. Helbich, and C. Riedl, *Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLM): initial experience*. Investigative Radiology, 2005(40): p. 328-335.

83. Poellinger, A., J. Martin, and S. Ponder, *Near-infrared Laser Computed Tomography of the Breast: First Clinical Experience*. Academic Radiology, 2008(15): p. 1545-1553.
84. Edeiken, S., *Mammography and palpable cancer of the breast*. Cancer, 2006. **61**(2): p. 263-265.
85. Carney, P., D. Miglioretti, and B. Yankaskas, *Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography*. Annals of Internal Medicine, 2003(138): p. 168-175.
86. Kerlikowske, K. and J. Barclay, *Outcomes of modern screening mammography*. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 1997(22): p. 105-111.
87. Elmore, J., et al., *Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations*. New England Journal of Medicine, 1998(338): p. 1089-1096.
88. Freer, T. and M. Ulissey, *Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center*. Radiology, 2001(220): p. 781-786.
89. Gilbert, F., S. Astley, and M. Gillian, *Single Reading with Computer-Aided Detection for Screening Mammography*. New England Journal of Medicine, 2008(359): p. 1675-1684.
90. Thurffjell, E., K. Lernevall, and A. Taube, *Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program*. Radiology, 1994. **191**(1): p. 241-244.
91. Shah, N., A. Cerussi, and C. Eker, *Noninvasive functional optical spectroscopy of human breast tissue*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001(98): p. 4420-4425.
92. Pogue, B., S. Poplack, and T. McBride, *Quantitative hemoglobin tomography with diffuse near-infrared spectroscopy: pilot results in the breast*. Radiology, 2001(218): p. 261-266.
93. Taroni, P., A. Torricelli, and L. Spinelli, *Time-resolved optical mammography between 637 and 985 nm: clinical study on the detection and identification of breast lesions*. Physics in Medicine and Biology, 2005(50): p. 2469-2488.
94. Grosenick, D., T. Moesta, and M. Möller, *Time-domain scanning optical mammography: I. Recording and assessment of mammograms of 154 patients*. Physics in Medicine and Biology, 2005(50): p. 2429-2449.
95. Grosenick, D., H. Wabnitz, and K. Moesta, *Concentration and oxygen saturation of haemoglobin of 50 breast tumours determined by time-domain optical mammography*. Physics in Medicine and Biology, 2004(49): p. 1165-1181.
96. Tomandl, B., K. Döinghaus, and R. Schulz-Wendtland, *Laser mammography with near-infrared light*. Röntgenpraxis, 1995(48): p. 197-201.
97. Buttner, A., et al., *Laser mammography with NIR light*. Gynäkologisch-Geburtshilfliche Rundschau, 1993. **33**(1): p. 299-300.
98. Götz, L., et al., *Optical mammography in preoperative patients*. Aktuelle Radiologie, 1998(8): p. 31-33.
99. Wells, W., C. Daghlian, and T. Tosteson, *Analysis of the microvasculature and tissue type ratios in normal vs. benign and malignant breast tissue*. Analytical and quantitative cytology and histology / the International Academy of Cytology [and] American Society of Cytology, 2004(26): p. 166-174.
100. Elmore, J., et al., *Variability in Radiologists' Interpretations of Mammograms*. New England Journal of Medicine, 1994(331): p. 1493-1499.
101. Venta, L., E. Hendrick, and Y. Adler, *Rates and Causes of Disagreement in Interpretation of Full-Field Digital Mammography and Film-Screen Mammography in a Diagnostic Setting*. American Journal of Roentgenology, 2001. **176**(5): p. 1241-1248.

102. Kerlikowske, K., D. Grady, and J. Barclay, *Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System*. Journal of National Cancer Institute, 1998. **90**(23): p. 1801-1809.
103. van den Akker-van Marle, E., et al., *Reduction in breast cancer mortality due to the introduction of mass screening in the Netherlands: comparison with the United Kingdom*. Journal of Medical Screening, 1999(6): p. 30-34.
104. Hakama, M., et al., *Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study*. British Medical Journal, 1997(314): p. 864-867.
105. Tabar, L., C. Fagerberg, and A. Gad, *Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography*. Lancet, 1985. **1**(8433): p. 829-832.
106. Elwood, J., B. Cox, and A. Richardson, *The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women*. The Online Journal of Current Clinical Trials, 1993. **Doc No 32**.

## 8 *Abbildungs- und Tabellenverzeichnis*

	<u>Seite(n)</u>
<b>Tabelle 1:</b>	Brustkrebs der Frau in Deutschland (2004) 6
<b>Tabelle 2:</b>	WHO-Klassifikation der Karzinome der Mamma 10
<i>Abbildung 1:</i>	<i>Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs (n= 276)</i> 26
<b>Tabelle 3:</b>	Histopathologische Befunde, der im Rahmen der Studie untersuchten Fälle (n=124) 27
<i>Abbildung 2:</i>	<i>CTLM (computed tomography laser mammography)</i> 30
<i>Abbildung 3:</i>	<i>1. Fragebogen</i> 32
<i>Abbildung 4:</i>	<i>2. Fragebogen</i> 33
<b>Tabelle 4:</b>	Die Dichteindex der Brustdrüse des American College of Radiology 34
<b>Tabelle 5:</b>	Die BI-RADS-Klassifikation des American College of Radiology 36
<i>Abbildung 5:</i>	<i>Maligne Läsionen im CTLM</i> 37
<i>Abbildung 6:</i>	<i>Benigne Läsionen im CTLM</i> 37
<b>Tabelle 6:</b>	Verteilungshäufigkeiten von benignen und malignen Fällen der Studie 42
<b>Tabelle 7:</b>	Verteilungshäufigkeiten von lipomatösem bzw. dichtem Brustdrüsenparenchym 43
<b>Tabelle 8:</b>	Nachgewiesene Läsionen mittels Mammographie 43-44
<b>Tabelle 9:</b>	Nachgewiesene Läsionen mittels CTLM 44
<b>Tabelle 10:</b>	Absolute Häufigkeiten der Ergebnisse durch einzelnen Untersuchungsmethoden 46
<b>Tabelle 11:</b>	Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Untersuchungsmethoden 48
<b>Tabelle 12:</b>	Genauigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden 49-50
<b>Tabelle 13:</b>	Wilcoxon-Test Mammographie gegenüber Mammographie + CTLM 50
<b>Tabelle 14:</b>	Benötigte Zeit der Reader zur Beurteilung der Mammographien 51
<b>Tabelle 15:</b>	Benötigte Zeit zur Beurteilung der MAM abhängig vom Ergebnis der Untersuchung 51
<b>Tabelle 16:</b>	Area under the curve (AUC) BI-RADS 53
<b>Tabelle 17:</b>	Area under the curve (AUC) Level of suspicion (LOS) 54
<b>Tabelle 18:</b>	Differenz zwischen den AUCs BIRADS (Gesamtheit der 276 Fälle) 55-57
<b>Tabelle 19:</b>	Differenz zwischen den AUCs BIRADS (lipomatös involviert/ ACR-Index <3) 57-59
<b>Tabelle 20:</b>	Differenz zwischen den AUCs BIRADS (dichter Drüsenkörper/ ACR-Dichteindex $\geq 3$ ) 60-62
<b>Tabelle 21:</b>	Differenz zwischen den AUCs LOS (Gesamtheit der 276 Fälle) 62-64
<b>Tabelle 22:</b>	Differenz zwischen den AUCs LOS (lipomatös involviert / ACR-Index <3) 65-67
<b>Tabelle 23:</b>	Differenz zwischen den AUCs LOS (dichter Drüsenkörper / ACR-Dichteindex $\geq 3$ ) 67-69
<i>Abbildung 7:</i>	<i>ROC-Kurven BI-RADS Reader I</i> 70
<i>Abbildung 8:</i>	<i>ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader I</i> 70
<i>Abbildung 9:</i>	<i>ROC-Kurven BI-RADS Reader II</i> 70
<i>Abbildung 10:</i>	<i>ROC-Kurven Level of suspicion(LOS) Reader II</i> 70
<i>Abbildung 11:</i>	<i>ROC-Kurven BI-RADS Reader III</i> 70

Abbildung 12:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader III	70
Abbildung 13:	ROC-Kurven BI-RADS Reader IV	71
Abbildung 14:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader IV	71
Abbildung 15:	ROC-Kurven BI-RADS Reader I (ACR-Dichteindex <3)	71
Abbildung 16:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader I (ACR-Dichteindex <3)	71
Abbildung 17:	ROC-Kurven BI-RADS Reader II (ACR-Dichteindex <3)	71
Abbildung 18:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader II (ACR-Dichteindex <3)	71
Abbildung 19:	ROC-Kurven BI-RADS Reader III (ACR-Dichteindex <3)	72
Abbildung 20:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader III (ACR-Dichteindex <3)	72
Abbildung 21:	ROC-Kurven BI-RADS Reader IV (ACR-Dichteindex <3)	72
Abbildung 22:	ROC-Kurven Level of suspicion(LOS)Reader IV (ACR-Dichteindex <3)	72
Abbildung 23:	ROC-Kurven BI-RADS Reader I (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	72
Abbildung 24:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader I (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	72
Abbildung 25:	ROC-Kurven BI-RADS Reader II (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	73
Abbildung 26:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader II (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	73
Abbildung 27:	ROC-Kurven BI-RADS Reader III (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	73
Abbildung 28:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader III (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	73
Abbildung 29:	ROC-Kurven BI-RADS Reader IV (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	73
Abbildung 30:	ROC-Kurven Level of suspicion (LOS) Reader IV (ACR-Dichteindex $\geq 3$ )	73
<b>Tabelle 24:</b>	Intra-Rater-Reliabilität der Mammographien	74
<b>Tabelle 25:</b>	Inter-Rater-Reliabilität der einzelnen Verfahren	75
<b>Tabelle 26:</b>	Multiple lineare Regression Mammographie nach LOA	77
<b>Tabelle 27:</b>	Multiple lineare Regression CTLM nach LOA	78
<b>Tabelle 28:</b>	Multiple lineare Regression Mammographie + CTLM nach LOA	79

## **9** *Abkürzungsverzeichnis:*

ACR	American College of Radiology
ADH	atypische duktale Hyperplasie
ALH	atypische lobuläre Hyperplasie
ART	Advanced Research Technologies Inc.
AUC	Area under the curve
BI-RADS	BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA 1/2	Breast-Cancer-Gen 1 bzw. 2
CTLM	computed tomography laser Mammography
CW	continuous wave
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DOT	diffuse optische Tomographie
FD	frequency-domain
ICG	Indocyaningrün
IDSi	Imaging Diagnostic Systems Inc.
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LN/LIN	lobuläre (intraepitheliale) Neoplasie
LOA	Level of accuracy
LOS	Level of suspicion
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MRM/MR-Mammographie	Magnetresonanztomographie der Mamma
Mx	Mammographieaufnahmen
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Program
nm	Nanometer
OM	Optische Mammographie
PGMI	perfekte, gute, mäßige, technisch inadäquate Aufnahme
ROC	Receiver Operating Characteristics
TD	Time-domain
USA	United States of America
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

## **10 Anhang**

### **10.1 Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Jan Christoph Martin erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Evaluation der Nahinfrarotmammographie in der Diagnostik des Mammakarzinoms. selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 10.04.2010

*(Jan Christoph Martin)*

## ***10.2 Lebenslauf***

**"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."**

### ***10.3 Danksagung***

Mein erster Dank gilt Herrn PD Dr. med. F. Diekmann für das Überlassen des Themas.

Prof. Dr. med. B. Hamm und dem Institut für Radiologie der Charité – Campus Mitte danke ich für die freundliche Aufnahme und ihre Unterstützung.

Ferner möchte ich Herrn PD Dr. med. F. Diekmann und meinem Betreuer Herrn Dr. med.

A. Pöllinger für die sehr gute Betreuung, ihre Geduld und ihre ständige Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen von ganzem Herzen danken.

Ohne ihre ständige Hilfsbereitschaft wäre diese Arbeit nur schwerlich zustande gekommen.

Ein besonderer Dank gilt den vier Readern meiner Studie, die mit sehr großem persönlichen Engagement und Zeitaufwand die Gewinnung der Daten dieser Arbeit ermöglichten.

Abschließend gilt ein ganz spezieller Dank meiner Ehefrau und meinen Eltern für ihre Unterstützung und ihre vielen guten Ratschläge.