

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

DISSERTATION

Digitale Mammographie: Bedeutung der
Vergrößerungsaufnahme für die Differentialdiagnose von
Mikroverkalkungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Čorbić, geb. Dimitrijevic

aus Berlin

Datum der Promotion:
30.05.2015

Zusammenfassung/Abstract.....	4
2. Einleitung.....	7
2.1 Epidemiologie	7
2.2 Das Mammakarzinom	9
2.2.1 Anatomie und Histologie der Mamma	9
2.2.2 Pathologie und Histopathologie der Mamma.....	11
2.2.3 Diagnostik und Therapie	15
2.3 Bedeutung von Mikroverkalkungen in der Mammadiagnostik.....	19
2.4. Von der Film – Folien – Mammographie zur digitalen Übersichtsaufnahme	21
2.5. Digitale Vergrößerungsaufnahme	25
3. Fragestellung.....	27
4. Methodik.....	29
4.1. Einschlusskriterien und Patientenkollektiv	29
4.2. Technische Daten der eingesetzten Mammographiesysteme	32
4.3. Auswertung	33
4.3.1. Modalitäten.....	33
4.3.2. Kriterien	36
4.4. Statistik	38
5. Ergebnisse	40
5.1. Kategorie: Malignitätswahrscheinlichkeit	43
5.2. Kategorie: BI-RADS.....	45
5.3. Kategorie: Zusätzliche feine Mikroverkalkungen.....	47
5.4. Spezifität und Sensitivität.....	49
6. Diskussion	52
8. Adnex.....	57
Literaturverzeichnis	59
Eidesstattliche Versicherung	65

Lebenslauf.....	67
Publikationsliste.....	68
Danksagung	69

Zusammenfassung/Abstract

Einleitung: Jährlich erkranken in Deutschland etwa 72 000 Frauen an Brustkrebs, somit erkrankt in Deutschland jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Mikroverkalkungen spielen in der Früherkennung des Mamma – Karzinoms, insbesondere des DCIS, eine bedeutende Rolle. Ziel dieser Studie ist die Evaluierung der Bedeutung der geometrischen Vergrößerungsaufnahme für die Sichtbarkeit und Charakterisierung von Mikroverkalkungen in der digitalen Mammographie.

Materialien und Methoden: Mit dem Einverständnis der Ethikkommission wurden retrospektiv anhand der Befundberichte 100 Patientinnen mit suspekten Mikroverkalkungen ausgewählt (35 maligne, 65 benigne), die innerhalb eines Zeitraumes von maximal drei Monaten sowohl eine digitale Übersichtsaufnahme (Mx) als auch eine zusätzliche digitale Vergrößerungsaufnahme (MAG) in der gleichen Ebene erhalten haben. Alle Aufnahmen wurden vom gleichen Volldetektorsystem (Senographe 2000 D, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) angefertigt. Die Aufnahmen wurden von sechs unabhängigen Radiologen analysiert. Zunächst wurde die Malignitätswahrscheinlichkeit für Mx und anschließend für MAG + Mx bestimmt. Die Ergebnisse wurden mittels ROC-Analyse verglichen. Zusätzlich wurde die Sichtbarkeit der Mikroverkalkungen beurteilt und die Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) wie auch negativer prädiktiver Wert (NPV) für Mx und Mx + MAG bestimmt.

Ergebnisse: Die Area under curve (AUC) betrug für alle Reader kombiniert $0,664 \pm 0,052$ für Mx und $0,813 \pm 0,042$ für Mx + MAG. Es resultierte eine statistisch signifikante Verbesserung von $0,148 \pm 0,120$. Eine höhere AUC für Mx + MAG im Vergleich zur AUC von Mx ergab sich für alle Reader. Eine statistische Signifikanz wurde bei vier von sechs Readern erreicht. In 76,34% der Fälle zeigte Mx + MAG eine bessere Sichtbarkeit der Mikroverkalkungen. Bei 33% waren gering mehr, bei 39% deutlich mehr Verkalkungen abgrenzbar. Es kam es bei allen sechs Readern unabhängig vom gewählten Cut – Off einer modifizierten BI-RADS – Klassifikation zu einer Steigerung der Sensitivität.

Schlussfolgerung: Trotz der Möglichkeit der elektronischen Vergrößerung (Zoom) und der Befundung an hochauflösenden Monitoren in der digitalen Mammographie ist die

echte, digitale Vergrößerungsaufnahme weiterhin wichtig für die Sichtbarkeit und Klassifikation von Mikroverkalkungen.

Introduction: Every year about 72 000 women become diseased with breast cancer in Germany, so one of eight german women become diseased with breast cancer during her live. Microcalcifications play a significant role in the early detection of breast cancer, especially of DCIS. The purpose of this study is to evaluate the importance of true geometric (air – gap) magnification views for the visibility and characterization of microcalcifications in digital mammography.

Materials and methods: With the agreement of the Ethic Commission 100 patients with suspicious microcalcifications (35 malignant, 65 benign) who had a digital standard mammography (Mx) and an additional digital magnification (MAG) view in the same projection within three month were retrospectively selected using the medical reports. All images were obtained from the same full-detector system (Senographe 2000 D, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The images were independently analyzed by six board-certified radiologists. The probability of malignancy was estimated for Mx first, then for Mx + MAG using a modified Breast Imaging Report and Data System (BI-RADS) classification system and a percentage scale. The results were compared using receiver operation characteristic (ROC) analysis. Additional the readers assessed the visibility of the microcalcifications, the sensitivity, the specificity, the positive predictive value (PPV) and the negative predictive value (NPV) for Mx and Mx + MAG.

Results: The area under the curve (AUC) combined for all six readers was $0,664\pm 0,052$ for Mx and $0,813\pm 0,042$ for Mx + MAG, resulting in a statistically significant improvement of $0,148\pm 0,120$. There was a higher AUC for Mx + MAG in comparison to AUC for Mx for all readers. The Improvement being statistically significant in four of six readers. In 76,34% of the cases, there were better results for Mx + MAG in visibility of microcalcifications. In 33% slightly more and in 39% significant more calcifications were definable. Regardless of the defined cut - off of a modified BI-RADS classification there was an increase in sensitivity for all six readers.

Conclusion: Despite the possibility of using electronic magnification (zoom) at the viewing workstation in digital mammography, the true digital (air-gap) magnification view is furthermore important for the visibility and classification of microcalcifications.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 72 000 Frauen an Brustkrebs, bei den Männern sind es etwa 550 neu auftretene Fälle pro Jahr. Das Geschlechterverhältnis beträgt circa 144:1 (Frauen: Männer). Jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, jede vierte betroffene Frau ist jünger als 55 Jahre. Das Mammakarzinom ist somit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Die Inzidenz an Brustkrebs zu erkranken betrug 2010 etwa 123 pro 100 000 Frauen. Die Anzahl der Neuerkrankungen liegt damit im europäischen Vergleich im mittleren Bereich. Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt seit den siebziger Jahren stetig an (1). Diese Steigerung beruht zum einen auf der Einführung des Screening – Programmes und die damit verbundene Erkennung von Carcinoma in situ beziehungsweise Tumoren in frühen Stadien, zum anderen gehen zunehmend mehr bevölkerungsbezogene Krebsregister mit ihren Daten in die Schätzungen ein (1). Die Mortalitätsrate liegt bei etwa 17 500 Frauen und 100 Männern pro Jahr (2), ist jedoch im Gegensatz zur Inzidenz sinkend. Gründe hierfür sind die verbesserte Diagnostik und Therapie (3). Zwischen 2005 und 2008 wurde deutschlandweit das Mammographie – Screening – Programm eingeführt, das heißt jede Frau zwischen 50 und 69 Jahren bekommt im Abstand von 2 Jahren eine Einladung zur Mammographie. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der jährlichen Tastuntersuchung für Frauen ab 30 im Rahmen der gesetzlichen Früherkennung (2). Durch die Einführung des Mammographie-Screenings konnten deutliche Erfolge in der Früherkennung erzielt werden. Der Anteil der invasiven Karzinome unter 10 mm liegt heute bei circa 30%, vor Einführung des Mammographie Screenings waren es lediglich 14% (4). Die Beobachtungsstudien von Tabár et al. sowie von Otto et al., beide aus dem Jahr 2003, stellen einen Rückgang der Mortalität seit Einführung des Mammographie-Screenings fest, jedoch muss kritisch angemerkt werden, dass auch die Therapie und das allgemeine Brustkrebsmanagement deutliche Fortschritte erzielt haben, und dass „zeitliche Mortalitätstrends (...) alle erdenklichen Gründe haben, in der Regel ist eine Identifizierung einzelner kausaler Faktoren unter den vielen wirksamen Faktoren (...) nicht möglich“ (5).

Generell muss man zwischen hereditären (5 bis 10%) und spontanen (90 bis 95%) bösartigen Brusttumoren unterscheiden (6). Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs sind vor allem hormonelle, reproduktive und genetische Komponenten. Es gibt jedoch eine Reihe von exogenen und endogenen Faktoren, die die Entstehung von Brustkrebs positiv oder negativ beeinflussen (6) (7) (8) (9) (10).

Begünstigende Faktoren:

- Frühe Menarche (< 12 Jahre), späte Menopause (>52 Jahre)
- Nullipara oder späte Erstgebärende (> 35 Jahre)
- Hormonersatztherapie oder hormonelle Kontrazeptiva
- Familiäre Disposition (besonders Verwandte 1. und 2. Grades oder frühe Erkrankung)
- Adipositas (ein hoher Konsum ungesättigter Fettsäuren korreliert mit der Erkrankungshäufigkeit)
- Malignom in der Eigenanamnese (besonders gynäkologische Tumoren inklusive behandeltem Mammakarzinom)
- Genetische Disposition: BCRA 1 oder 2 Mutations – Trägerinnen (autosomal – dominant)
- Atypische ductale oder lobuläre Hyperplasie (DCIS/LCIS/ADH)
- C2 – Abusus oder Nikotinabusus
- Höhere Strahlenexposition (besonders zwischen dem 20. Und 30. Lebensjahr)
- Höheres Lebensalter (70% der Erkrankten sind älter als 50 Jahre)

Protektive Faktoren:

- Stillperiode über 16 Monate
- Frühe Schwangerschaft (< 18. Lebensjahr)

Risikofaktoren für Männer am Mammacarcinom (dem sogenannten Carcinoma virile) zu erkranken sind das Klinefelter Syndrom, Gynäkomastie sowie maligne Brust- und Ovarialtumoren in der Familienanamnese (7).

2.2 Das Mammakarzinom

2.2.1 Anatomie und Histologie der Mamma

Die Mamma besteht aus einem Drüsenkörper, Bindegewebezügen und Fett. Die insgesamt etwa 15 bis 20 tubuloalveolären, radiär angeordneten Drüsen enden jeweils in einem Ausführungsgang, dem Ductus lactiferi, der sich kurz vor der Einmündung in die Papillae mammae in ein Milchsäckchen, Sinus lactiferi, aufweitet. Diese ist wiederum vom Brustwarzenhof, der Areola mammae, umgeben. Jede dieser Drüsen ist von einem lockerem Bindegewebsmantel umgeben und durch straffes, septenartiges Bindegewebe, der Retinacula, getrennt. Die arterielle Versorgung des medialen Anteils der Mamma erfolgt über die Rami mammarii mediales aus der 2. bis 4.

Intercostalarterie. Die arterielle Versorgung des lateralen Anteils der Mamma erfolgt über die Rami mammarii laterales aus der A. thoracica lateralis. Der venöse Abfluss erfolgt über die Venae thoracicae internaes et laterales. Man unterscheidet zwei Lymphgefäßnetze, ein Oberflächliches in der Brustwarze, im Warzenhof und der Haut und ein Tiefes im Drüsenparenchym.

Ferner gibt es zwei wichtige Abflussbahnen, die axilläre Abflussbahn, vor allem für die laterale Hälfte der Mamma zuständig, und die intercostale Abflussbahn, vor allem für die mediale Hälfte der Mamma zuständig (siehe Tabelle 1) (11).

Lymphabflussbahnen	
axilläre Abflussbahn	interkostale Abflussbahn
<ul style="list-style-type: none">• Nodi lymphatici paramammarii• Nodi lymphatici pectorals• Nodi lymphatici axillares profundi• Nodi lymphatici supraclaviculares	<ul style="list-style-type: none">• Nodi lymphatici parasternales• Nodi lymphatici intercostales• Nodi lymphatici axillares interpectoriales

Tab. 1: Lymphabflussbahnen der Mamma

Embryologisch entwickeln sich die Brustdrüsen durch verschiedene hormonelle Einflüsse aus modifizierten Schweißdrüsen, hierbei spielen sowohl Ausbildungs - als auch Rückbildungsprozesse eine Rolle, die sich während Pubertät, Prä- und Postmenopause abspielen (Beispiel: Involution). Das histologische und radiologische Bild beruht auf „der Relation zwischen Epithel und Stroma sowie der Relation zwischen

fibrösem Stroma und Fettgewebe. Das radiologische Bild ist eine Summation aus Tausenden von terminalen duktolobulären Einheiten“ (12).

2.2.2 Pathologie und Histopathologie der Mamma

Anatomisch sind die meisten Mammatumoren, nämlich 49 Prozent, in oberen äußeren Quadranten lokalisiert, 16 Prozent befinden sich im oberen inneren Quadranten, 17 Prozent im Mammillenbereich, 12 Prozent im unteren äußeren Quadranten und 6 Prozent im unteren inneren Quadranten (6).

Diese ungleichmäßige Verteilung resultiert überwiegend aus der asymmetrischen Anordnung des Drüsenparenchyms zu Gunsten des oberen äußeren Quadranten. Mammakarzinome können in verschiedene Organsysteme metastasieren (siehe Abbildung 1).

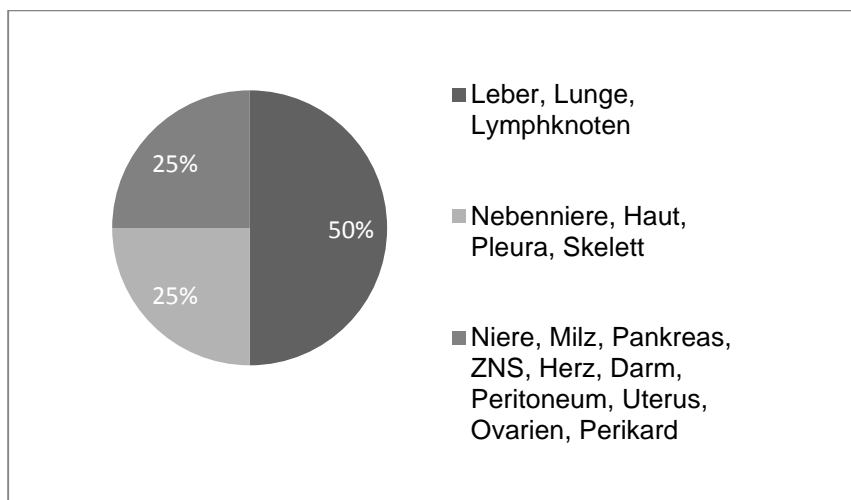


Abb. 1: Inzidenz der Metastasierung in andere Organsysteme

Das Mammakarzinom entsteht durch Entartung des Epithels der Milchgänge (duktal) oder der Brustdrüsenläppchen (lobulär). Je nach Invasivität des Tumors unterscheidet man zwischen nicht – invasivem, lobulären Karzinom (LCIS), nicht – invasivem, duktalem Karzinom (DCIS) und invasiven Tumoren (invasiv duktales und invasiv lobuläres Karzinom). Bei dem invasiv – duktalem Karzinom handelt es sich mit 65 bis 80 Prozent um die häufigste Tumorentität (6). Neben dieser Tumoreinteilung existieren weitere Tumorentitäten, zu denen unter anderen das tubuläre und das muzinöse Karzinom gehören. Das tubuläre, muzinöse und lobuläre Karzinom machen zusammen eine Häufigkeit von etwa 20 bis 30 Prozent aus (6). Vom Bindegewebe ausgehende Tumoren der Mamma, sogenannte Sarkome, sind äußerst selten (0,3 bis 3 Prozent) (13). Sonderformen stellen das Pagetkarzinom der Mamille und das inflammatorische Mammakarzinom dar.

Die Einteilung des Mammakarzinoms erfolgt nach der klinischen und histopathologischen TNM – Klassifikation (6) (siehe Tabelle 2).

TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> · <i>Tis (DCIS) duktales Carcinoma in situ</i> · <i>Tis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ</i> · <i>Tis (Paget) Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor</i>
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung <ul style="list-style-type: none"> · <i>pT1mic Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung</i> · <i>pT 1a 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung</i> · <i>pt 1b mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung</i> · <i>pT 1c mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung</i>
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut <ul style="list-style-type: none"> · <i>pT4a mit Ausdehnung auf die Brustwand</i> · <i>pT4b mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust</i> · <i>pT4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam</i> · <i>pT4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom</i>
pN	Regionäre Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> · <i>pNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)</i> · <i>pN0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen</i> · <i>pN1mi Mikrometastasen (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm)</i> · <i>pN1 Metastasen in 1–3 ipsilateralen, axillären Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren</i> · <i>pN 1a Metastasen in 1–3 ipsilateralen, axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in maximaler Ausdehnung</i> · <i>pN 1b Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren</i> · <i>pN 1c Metastasen in 1–3 ipsilaterale, n axillären Lymphknoten und in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren</i>
pN2	Metastasen in 4–9 ipsilateralen, axillären Lymphknoten oder in klinisch auffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen <ul style="list-style-type: none"> · <i>pN 2a Metastasen in 4–9 ipsilateralen, axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm</i> · <i>pN 2b Metastasen in klinisch auffälligen ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Fehlen axillärer Lymphknotenmetastasen</i>

pN3	<p>Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen, axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen, infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder in mehr als 3 axillären Lymphknoten mit klinisch negativen, mikroskopischen Metastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder in ipsilateralen, supraklavikulären Lymphknoten</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>pN 3a Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen, axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm oder in ipsilateralen, infraklavikulären Lymphknoten)</i> · <i>pN 3b Metastasen in klinisch auffälligen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären Lymphknoten; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, die durch Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch auffällig waren</i> · <i>pN 3c Metastasen in ipsilateralen, supraklavikulären Lymphknoten</i>
pM	<p>Fernmetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> · <i>pMX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden</i> · <i>M0 keine Fernmetastasen</i> · <i>pM1 Fernmetastasen</i>

Tab. 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (14)

Auf das DCIS soll hier auf Grund der Korrelation mit Mikroverkalkungen näher eingegangen werden. Bei den mit DCIS assoziierten Mikroverkalkungen handelt es sich überwiegend um Typ – II – Mikroverkalkungen, die Kalziumphosphatkristallen entsprechen. Typ – I – Mikroverkalkungen, Kalziumoxalatkristallen entsprechend, kommen wesentlich seltener und fast ausschließlich in Assoziation mit benignen Sekretkalk vor (6). Zytomorphologisch weist das DCIS alle Kriterien für Malignität auf, dazu gehören polypoide, polymorphe und polychromatische Zellkerne, unregelmäßiges Chromatin, atypische Mitosen und eine zu Ungunsten des Plasmas veränderte Zell-Plasma-Relation. Histologisch handelt es sich um solide Tumorzellen mit einem papillären, zum Teil drüsenähnlichen Wachstum. Die Basalmembran ist erhalten, somit handelt es sich um einen nicht – invasiven Tumor. Der schlecht differenzierte (high – grade) Comedotyp, gekennzeichnet durch Nekrosen und Verkalkungen, macht 60 Prozent aller DCIS aus. Er wächst vorwiegend kontinuierlich, unifokal an einem umschriebenen Ort und zeigt eine erhöhte Rezidivneigung. Die mammographische Ausdehnung deckt sich im Wesentlichen mit der tatsächlichen Gewebsausbreitung. Das gut differenzierte (low – grade) DCIS tritt in etwa 70 Prozent multifokal auf (an mehreren nicht unbedingt zusammenhängenden Stellen desselben Areals oder Quadranten), weist nur gelegentlich rundliche Verkalkungen auf und zeigen eine geringe

Rezidivneigung. Das mammographische Erscheinungsbild kann sich mit der wahren Ausdehnung decken, tut dies aber nicht immer. Ein Auftreten über weit verstreute Areale (sogenannte multizentrische Herde), welche mehr als 40 mm Abstand zwischen sich aufweisen oder in getrennten Quadranten auftreten, ist sehr selten. Darüber hinaus gibt es noch einen Intermediärtyp, es handelt sich hierbei um ein Low – grade – DCIS mit Nekrosen (siehe Tabelle 3).

Graduierung des DCIS			
	Low Grade	Intermediate Grade	High Grade
Zytologie	kleine monomorphe Zellen mit kleinen Kernen	ähnlich wie Low Grade	hochgradige Zelltypen, polymorphe Zellkerne
Nekrosen	keine	möglich	wahrscheinlich
Kalzifikationen	lamellär	lamellär oder amorph	amorph
Architektur	Bögen, kribiform, solide und/oder mikropapillär	solide, mikropapillär, kribiform	eine Zelllage, mikropapillär, kribiform oder solide

Tab. 3: Graduierung des DCIS (15)

Durchbricht das DCIS im Verlauf weitere Gänge oder die Milchgangswand, wird es zum invasiv – duktalem Karzinom. Definitionsgemäß handelt es sich beim invasiv – duktalem Karzinom um einen Tumor, der nicht unter einen der anderen Typen invasiver Karzinome fällt. Daher auch die häufige Zusatzbezeichnung NOS (not otherwise specified). Zum Teil finden sich in diesen Tumoren auch Anteile von spezifischen Tumortypen, zum Beispiel tubulären, medullären, papillären oder muzinösen Karzinomen (12). Man unterscheidet zwischen dem kleinpapillären, dem kribiformen und dem soliden intraductalen Karzinom. Es ist auch möglich, dass alle diese Formen nebeneinander im gleichen Segment vorkommen. Histologisch entspricht die kleinpapilläre Form einer rasenartigen Aneinanderreihung von kleinen, flachen Papillomen im Ductus, das kribiforme Karzinom imponiert histologisch mit relativ regelmäßigen, siebartigen Hohlräumen zwischen den Krebszellverbänden und weist nur eine geringe Zellpolymorphie auf. Das solide, intraductale Karzinom mit deutlicher Zell – und Kernpolymorphie ist häufig zentral nekrotisch, daher der Beiname Comedokarzinom.

2.2.3 Diagnostik und Therapie

In der Mammadiagnostik stehen verschiedenste Verfahren zur Verfügung, dazu gehören neben den klinischen Untersuchungen wie Inspektion und Palpation die Mammographie, die Sonographie, die Galaktographie und die in den letzten Jahren an Bedeutung zunehmende Magnetresonanztomographie – letztere spielt eine bedeutende Rolle besonders bezüglich der Diagnostik des invasiv lobulären Mammakarzinoms (16). Zusätzlich stehen zahlreiche bioptische Verfahren wie die Feinnadelbiopsie (nur noch angewendet bei Lymphknotenpunktionen der Axilla), die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie und die Vakuumbiopsie als Mittel zur Diagnosesicherung zur Verfügung.

Inspektion und Palpation sind die Untersuchungsmethoden der Brust, die am Beginn jeder Diagnostik stehen, die jedoch immer in Zusammenschau mit der Klinik betrachtet werden müssen. Insbesondere der Palpation kommt eine bedeutende Rolle zu, weil circa 10 bis 15 Prozent der Karzinome mammographisch nicht erkennbar sind (17). Zudem schließt sie die nähere Umgebung der Mamma, also Axilla, Sternalbereich und Unterbrustfalte mit ein; Körperbereiche, die von der Mammographie nicht erfasst werden können.

Die Mammographie, die bedeutendste Untersuchungsmethode der Mamma, wird zum einen im Screening, aber auch in der Problemlösung bei unklaren Befunden oder klinisch auffälligen Patientinnen eingesetzt. Die Angaben zur Sensitivität der Mammographie schwanken je nach Autor zwischen 80 und 90 Prozent (17) (18) (19). Limitierende Faktoren sind die Dichte des Drüsenparenchyms, die Tumorgöße und -art, aber auch die Erfahrung des Befunders. Da die Detektion von Mikroverkalkungen fast vollständig unabhängig von der Dichte des umgebenden Parenchyms ist, steigt hier die Sensitivität nochmal deutlich an. Circa 30 bis 50 Prozent der nicht – tastbaren Karzinome (20) und 90 Prozent der DCIS (17) fallen ausschließlich durch in der Mammographie sichtbare Mikroverkalkungen auf; daraus ergibt sich die bedeutende Rolle der Mammographie in der Früherkennung des Mammakarzinoms. Die Doppelbefundung bei Screening-Mammographien erhöht die Sensitivität um 2,9 – 13,7 Prozent. Die Spezifität kann, je nach Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung, erniedrigt (bis zu 2,1 Prozent) oder auch erhöht (bis 2,8 Prozent) sein (21). Ob der Einsatz von computerassistierten Detektions-Systemen (CAD) die Doppelbefundung ersetzen kann, ist auf Grund der Studienlage strittig (22).

Die Sonographie, nach der Mammographie die wichtigste diagnostische Maßnahme, dient der Abklärung von Zysten, palpablen, aber mammographisch nicht darstellbaren Befunden, mammographisch nur partiell darstellbaren Befunden und der Steuerung und Lokalisation in der Durchführung von Biopsien. Bei einer hohen mammographischen Dichte (ACR III und IV) ist die Sensitivität der Mammographie zum Beispiel eingeschränkt und eine ergänzende Sonographie ist laut S3-Leitlinien indiziert (21). Vereinzelt wird die Sonographie sogar zur Analyse von Mikrokalk empfohlen (23) (24) (25). Die Sonographie stellt eine Ergänzung zur Mammographie im Screening dar, kann diese jedoch niemals ersetzen: Die Rate an falsch positiven Befunden wäre zu hoch und damit unakzeptabel für ein Screening – Programm. Darüber hinaus ist die Sonographie zeitintensiv und stark untersucherabhängig. Es gibt keine Standards zur Qualitätssicherung, technischen Durchführung oder Befundung; ein weiterer Grund, warum die Voraussetzungen für die Sonographie als Screening – Methode nicht gegeben sind (17). Vorteile sind jedoch die fehlende Strahlenexposition, die geringen Kosten und die hohe Verfügbarkeit.

Die Galaktographie dient der Darstellung von intraductalen Veränderungen besonders bei Sekretion aus der Mamille. Limitierend sind hierbei das Gelingen der Untersuchung und die Erfahrung des Untersuchers. Zudem können maligne und benigne Befunde nicht differentialdiagnostisch unterschieden werden. Die MR-Galaktographie ersetzt zunehmend die konventionelle Galaktographie (26) (27). Neben den seit vielen Jahren etablierten diagnostischen Methoden der Mammographie und der Mammasonographie hat sich in den letzten Jahren zunehmend auch die MR-Mammographie als ergänzende Abklärungsmethode einen festen Platz in der Brustkrebsdiagnostik geschaffen. Die MR-Mammographie ist wohl eine der empfindlichsten Nachweismethoden für das ductal – invasive Karzinom. Die Detektion des Tumors erfolgt hierbei überwiegend über den Nachweis einer umschriebenen gesteigerten Vaskularisation, weshalb auch immer paramagnetisches Kontrastmittel verwendet werden sollte.

Die Sensitivität beträgt ab einem Durchmesser von 3 Millimetern fast 100 Prozent. Im Vergleich zur Mammographie werden in der MR-Mammographie etwa drei- bis viermal mehr Tumoren entdeckt (28), dennoch bleibt die MR-Mammographie aufgrund des hohen Untersuchungs- und Kostenaufwandes als reine Screening-Methode ungeeignet. „Der routinemäßige Einsatz der Kontrastmittel-MRT kann aufgrund vermehrt auftretender falschpositiver Befunde die operative Radikalität unnötig erweitern, ohne

dass dadurch ein Benefit für das ereignisfreie Überleben oder das Gesamtüberleben belegt ist“ (21).

Als ergänzende Methode bei unklaren Mammographiebefunden, Verdacht auf Multizentrität, bei Frauen mit einem Zweitkarzinom und Zustand nach Radiatio mit ausgeprägten Vernarbungen oder bei Zustand nach Mammaimplantat bietet sich eine MR-Mammographie an.

Wird in einer der oben genannten Verfahren der Verdacht auf ein Mammakarzinom gestellt, werden oft perkutane biopsische Maßnahmen zur weiteren Abklärung ergriffen. Die Häufigste ist hier die Hochgeschwindigkeits – Stanzbiopsie, die sowohl mammographie- als auch ultraschallgestützt durchgeführt wird. Zur Abklärung von Mikrokalk empfiehlt sich die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie, bei der sich mehrere Gewebezyylinder mit repräsentativem Material gewinnen lassen. Nicht palpable Befunde werden stets präoperativ mit röntgendichten Clips markiert.

Nach histopathologischer Diagnosesicherung des Mammakarzinoms erfolgt die Klassifikation mittels TNM, bei fortgeschrittenem Befund ist der Ausschluss von Metastasen mittel Röntgen-Thorax-Untersuchung, Skelettszintigraphie und Leberonographie erforderlich, um eine Übertherapie von Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom zu vermeiden, da eine Langzeitremission heute zwar in Einzelfällen möglich ist, die 5 – Jahres – Gesamtüberlebensrate jedoch bei etwa 40 bis 50 Prozent liegt. Das Grundbestreben bei der Behandlung eines fernmetastasierten Mammakarzinoms ist somit „die Wiederherstellung und Erhaltung der Lebensqualität durch Beseitigung von metastasenbedingten Beschwerden“ (29).

Auf Grundlage der klassischen Prognosefaktoren wie Nodalstatus, Tumorgroße, Grading und Alter sowie der prädiktiven und prognostischen Faktoren ER- und PgR-Rezeptorstatus (*endocrine responsiveness*) sowie einer Auswertung von Metaanalysen einzelner internationaler Studien existieren Behandlungsrichtlinien, die auf internationalen Konsensuskonferenzen festgelegt werden. Seit 2001 unterscheidet man hier zwei Risikogruppen: minimal/low Risk (pT ≤ 2 Zentimeter, G1, ≤ 35 Jahre, ER ±, PgR ±) und average/high Risk (alle anderen Konstellationen) (6).

Zu den Therapiemöglichkeiten gehört die Exzision nach vorhergehender, interventioneller, radiologischer Diagnostik, die Nachresektion nach offener, diagnostischer Exzision, die postoperative Radiatio und der Einsatz von medikamentösen Therapeutika. Auch neoadjuvante Therapiekonzepte kommen zur Anwendung. Operative Optionen sind brusterhaltende (BET) und ablative

Verfahren, je nach Erkrankungsausbreitung in Kombination mit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und primären oder sekundären plastischen Rekonstruktionen. So erfolgt eine radikale Mastektomie im Regelfall, wenn bestimmte Kriterien gegeben sind: Zu diesen gehören diffuse, ausgedehnte Kalzifikation vom malignen Typ, Multizentrität, unvollständige Entfernung des Tumors (inkl. intraduktaler Komponente), inflammatorisches Mammakarzinom, nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis bei Zustand nach brusterhaltender Therapie, Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie und der Wunsch der aufgeklärten Patientin (21) (30). Wichtig ist bei nicht – tastbaren Befunden die vorhergehende Drahtmarkierung. Hierbei wird entweder mammographisch oder sonographisch gestützt ein verschiebbarer Hakendraht mit der Spitze in der suspekten Läsion beziehungsweise etwas darüber hinausliegend platziert, um das intraoperative Auffinden des Tumors zu erleichtern. Intraoperativ erfolgt oft eine Markierung des Tumorbettes mittels Metallclips, um so bei einer notwendigen Nachresektion die ehemalige Tumorlokalisierung wieder auffinden zu können. Die intraoperative Markierung des Tumorbettes wird darüber hinaus vor einer gezielten Boostbestrahlung durchgeführt.

Eine Radiatio erfolgt fast ausschließlich bei brusterhaltender Therapie, bestrahlt werden hierbei die erhaltene Mamma und die Thoraxwand mit einer Gesamtdosis von etwa 50 Gray (Gy) bei konventioneller Fraktionierung. Unter bestimmten Gegebenheiten wird auch das dazugehörige Lymphabflussgebiet bestrahlt. Ebenfalls indiziert ist eine Radiatio bei inoperablen Tumoren.

Die primär medikamentöse Behandlung erfolgt in Form einer Chemotherapie, einer endokrinen Therapie, einer Anti – HER2 – Antikörpertherapie oder in einer Kombination beziehungsweise Sequenz dieser Therapieformen vor oder nach operativer Therapie (21).

2.3 Bedeutung von Mikroverkalkungen in der Mammadiagnostik

„Das DCIS führt unbehandelt nach 10 bis 20 Jahren bei 30 bis 50 Prozent der Betroffenen zu invasiven Mammakarzinomen, bei entdifferenzierten Vorstufen früher“ (31). Mikroverkalkungen sind besonders häufig mit dem DCIS und dem invasiv – ductalen Karzinom assoziiert und sind bei nicht palpablen Tumoren laut älteren Studien zu 30 – 40 Prozent der einzig frühe Hinweis auf eine mögliche Malignomerkrankung (32) (33). Heute werden etwa 80 – 90 Prozent aller DCIS mittels Mammographie ausschließlich aufgrund von Mikroverkalkungen erkannt (20) (34). Das lobuläre Karzinom scheint hingegen nur selten mit Mikroverkalkungen assoziiert zu sein (35). Doch auch viele benigne Veränderungen gehen mit Mikroverkalkungen einher. Einige Autoren publizieren die Sonographie als geeignete Methode zur Abklärung von Mikrokalk (23) (24) (25), die Mammographie ist jedoch die anerkannteste Methode und somit der Goldstandard zur Frühdiagnostik des Mammakarzinoms. Da sowohl maligne als auch benigne Veränderungen mit Mikroverkalkungen einhergehen, ist eine genaue Abklärung des Mikrokalkes wichtig, um unnötig viele Biopsien zu vermeiden. Hierbei werden Morphologie und Verteilungsmuster zur Beurteilung herangezogen (zur Morphologie siehe Tabelle 4). Bezüglich der Verteilung unterscheidet man zwischen diffus/verstreut, regional, gruppiert, linear und segmental. Lineare Verkalkungsformationen lassen oft den Rückschluss zu, dass sie intraduktal entstanden und somit malignitätsverdächtig sind. Segmentale, oft dreieckige, mit der Spitze Richtung Mamille deutende Verkalkungsformationen sind ebenfalls malignomverdächtig. In einer großen Studie wurde festgestellt, dass etwa 50 Prozent der in zwei Ebenen dreieckig beziehungsweise trapezförmig konfigurierten Verkalkungsformationen malignen Befunden entsprechen (36). Einschränkend muss hier allerdings erwähnt werden, dass weder Morphologie noch Verteilungsmuster spezifisch für den einen oder anderen Karzinomsubtyp sind und dass zum Beispiel feingranuläre Verkalkungen durchaus auch bei verschiedenen Mastopathieformen auftreten können und somit gutartig sind. Insgesamt bleibt die Differenzierung zwischen benignen und malignen Mikroverkalkungen eine große Herausforderung für den Befunder, so dass immer weiter an technischen Hilfsmitteln, wie zum Beispiel Computer – Assistierten – Diagnose – Systemen (CAD) gearbeitet wird, die den Befunder bei der weiteren Differenzierung von Mikrokalk – Clustern unterstützen (37) (38) (39) (40).

In der Pathologie unterscheidet man zwei Typen von Mikroverkalkungen: Typ I besteht vorwiegend aus Calciumoxalat-Dihydrat (*Weddelit*) und wird assoziiert mit benignen beziehungsweise *Borderline-Läsionen*, wie zum Beispiel dem DCIS. Meist findet sich dieser Typ in zystischen Läsionen oder erweiterten Milchgängen wieder. Typ II besteht aus Calciumphosphat oder Hydroxylapatit und kommt sowohl in malignen als auch in benignen Läsionen vor (41).

Morphologie von mammären Verkalkungen nach BI-RADS®	
	Morphologie
typisch gutartig	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hautverkalkungen</i> • <i>vaskuläre Verkalkungen</i> • <i>grobe, korkenzieherartige Verkalkungen oder popcornartige Verkalkungen</i> • <i>große astartige Verkalkungen</i> • <i>rundliche Verkalkungen</i> • <i>Verkalkungen mit transparentem Zentrum</i> • <i>Verkalkungen vom Eierschalen – oder Ring – Typ</i> • <i>Kalkmilch – Verkalkungen (Teetassen – Verkalkungen)</i> • <i>Nahtverkalkungen</i>
dystrophische Verkalkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>irreguläre Verkalkungen, aber $\geq 0,5$ mm</i>
mittelgradig suspekte Verkalkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>amorphe oder unscharfe Verkalkungen</i> • <i>granuläre heterogene Verkalkungen</i>
höhere Wahrscheinlichkeit von Malignität	<ul style="list-style-type: none"> • <i>fein – lineare oder fein – linear verästelte Verkalkungen</i>

Tab. 4: Morphologie mammärer Verkalkungen nach BI-RADS® (42)

2.4. Von der Film – Folien – Mammographie zur digitalen Übersichtsaufnahme

Erstmals fanden röntgenologische Untersuchungen von Präparaten der weiblichen Brust 1913 von dem in Berlin lebenden jüdischen Chirurgen Albert Salomon statt, der von den Zusammenhängen röntgenologisch sichtbarer Veränderungen des Brustdrüsengewebes und Brustkrebs berichtete. Die ersten Untersuchungen an lebenden Patientinnen erfolgte allerdings erst 1927 an der Payrischen Universitätsklinik Leipzig. Anfang der 1930er Jahre häuften sich die Berichte von röntgenologischen Untersuchungen der Brust aus Deutschland, Frankreich, Nord – und Südamerika. Erste und wichtige Erkenntnisse zum Thema Mikroverkalkungen lieferte der in Uruguay tätige Raul Leborgne. Er stellte insbesondere fest, dass Mammakarzinome sich auch ohne tastbaren Befund in der Brust ausdehnen können. Etwas später war er es auch, der neue Anforderungen stellte bezüglich der Aufnahmetechnik: geringer Film-Fokus-Abstand, niedrige Aufnahmespannung, einheitliche Aufnahmen im kranio-caudalen beziehungsweise mediolateralen Strahlengang und die Notwendigkeit der Brustkompression sowie der Gebrauch folienloser Filme. Anfang der 60er Jahre erfolgten weitere Verbesserungen der Untersuchungstechnik und der Begriff *Mammographie* wurde etabliert. Wenig später (1966) wurde erstmals die Molybdän-Anodenröhre verwendet, der *Senograph*, der erste Röntgenapparat speziell für die Untersuchung der Mamma, wurde entwickelt. 1978 wurde aufgrund der Studien von Michael Friedrich zum Thema Streustrahlenraster die sogenannte Raster – Mammographie eingeführt. In den folgenden Jahren wurde die Fokusgröße auf 3 x 3 Millimeter für die konventionelle Untersuchung und auf 1 x 1 Millimeter für die Feinfokus-Vergrößerungsaufnahme reduziert (43). Im Wesentlichen wurde stets daran gearbeitet, die Untersuchungstechnik den unterschiedlichen Anforderungen der Röntgenmammographie bezüglich Größe, Dichte und der Gewebezusammensetzung der Brust anzupassen. Auch die Verwendung von Film – Folien – Systemen und die heute verwendete Kombination von Anoden und Filtern dient diesem Zwecke der Anpassung und natürlich der Reduzierung der Strahlenbelastung. Grundsätzlich sind für die konventionelle Film – Folien – Mammographie spezielle Mammographiegeräte, hochauflösende Film – Folien – Systeme, optimale Filmentwicklungsbedingungen und sehr genaue Positionierungs – und Belichtungstechniken erforderlich, um die Brust mit ihren geringen Gewebeunterschieden und ihrem zum Teil großen Objektvolumen diagnostisch relevant

darzustellen. Die Kathode der Röntgenröhre befindet sich brustwandnah, also dort, wo die Gewebsdichte höher ist, so dass der Heel-Effekt, das heißt die höhere Dosisleistung an der Brustwand, positiv für die Bildqualität genutzt werden kann, da die Brustdicke brustwandnah in der Regel höher ist. Darüber hinaus können verschiedene Film/Anoden – Kombinationen verwendet werden, um das Verhältnis zwischen Strahlenkontrast und Dosis zu verbessern. Das aus Beryllium bestehende Strahlenaustrittsfenster lässt aufgrund seiner Gitterstruktur fast die gesamte Strahlung aus der Röntgenröhre austreten, während fokusnahe Zusatzblenden die Streustrahlung reduzieren und somit die Bildqualität verbessern. Die Kompressionsvorrichtung dient zum einen der Reduzierung der Aufhärtung der Strahlung und sorgt somit über eine Erhöhung der Strahlenqualität für eine Erhöhung des Bildkontrastes, zum anderen „werden Bewegungsunschärfe, geometrische Unschärfe und Strahlendosis verringert“ (44). Sogenannte Aufbelichtungskameras registrieren Parameter wie Kompressionsdruck, Anoden – und Filtermaterial, kV und mAS auf dem Röntgenbild, um reproduzierbare Aufnahmen zu gewährleisten. Zum Grundprinzip der Komponenten der Mammographieaufnahme-technik der Film – Folien – Systeme siehe Abbildung 2.

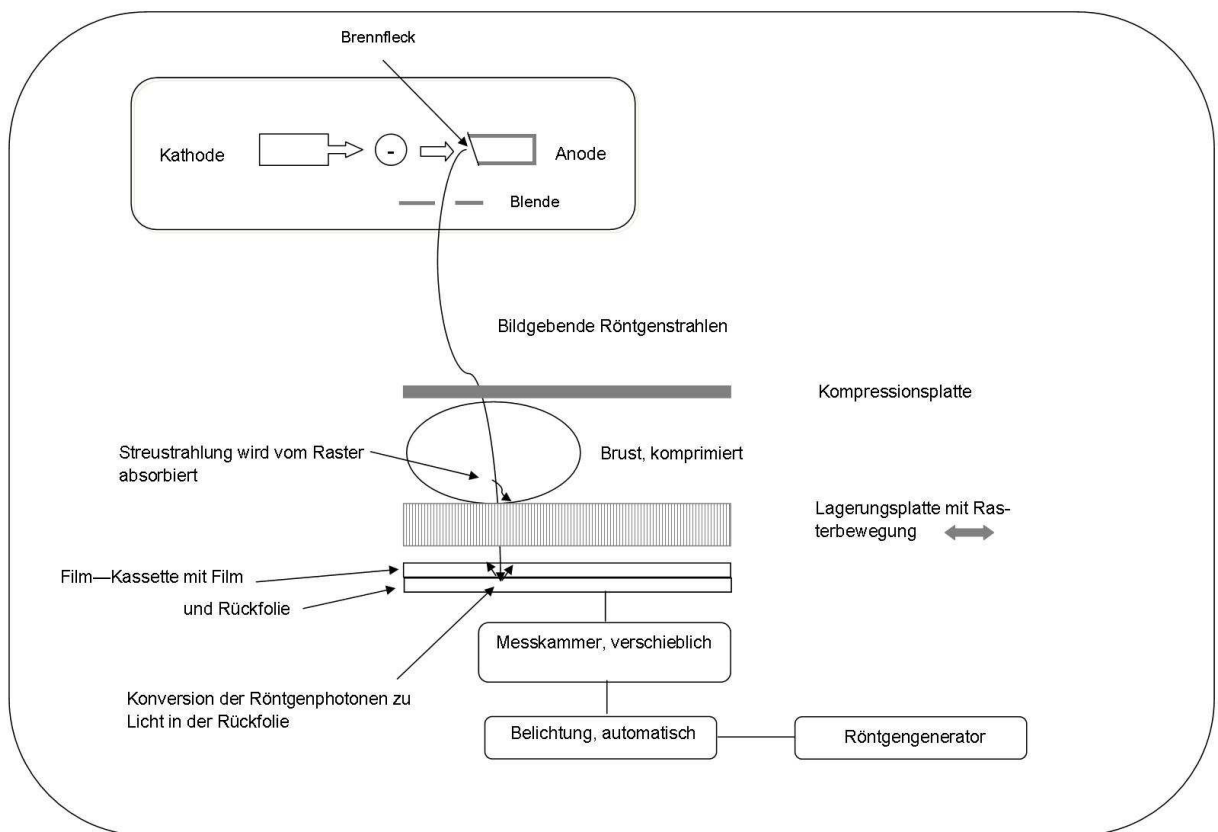


Abb. 2: Komponenten der Mammographieaufnahme-Technik / Film – Folien – System

Beim Übergang zur digitalen Vollfeldmammographie wurde die Film – Folien – Kassette durch einen Detektor ersetzt, der die einfallenden Röntgenstrahlen absorbiert und ein elektrisches Signal erzeugt, welches anschließend per Analog/Digitalwandler digitalisiert wird und somit in einem Rechner weiterverarbeitet, dargestellt und gespeichert werden kann. Die drei Arbeitsprozesse Bildaufnahme, Bildverarbeitung und Bildwiedergabe können bei der digitalen Mammographie unabhängig voneinander optimiert werden, was einen Vorteil gegenüber den Film – Folien – Systemen darstellt (45) (46). So können zum Beispiel bei der Verwendung von Soft-Copies an Workstations die verschiedensten Parameter manuell verändert werden, dazu zählen Kontrast, Helligkeit, Zoom, Invertieren und viele andere (sogenanntes Postprocessing). Weitere Nachteile der Film –Folien – Systeme sind die geringe effektive Quantenausnutzung (DQE) des Abbildungssystems sowie der Kompromiss, der zwischen Bildkontrast und Belichtungsumfang gefunden werden musste. Die DQE ist ein Maß dafür, wie effektiv das Signal – Rausch – Verhältnis (SNR) letztlich auf das Mammogramm übertragen wird. Ideal wäre eine Eins – zu – Eins – Übertragung, das

heißt eine DQE von 100 Prozent. Dies ist jedoch bedingt durch Bildrauschen und Kontrastverlust während des Verarbeitungsprozesses in der Realität nicht möglich (45). Hauptnachteil und Kritikpunkt an der digitalen Mammographie war lange Zeit die geringe Ortsauflösung: Die digitalen Bildelemente (Pixel) können bisher nicht so verkleinert werden, dass sie im Auflösungsvermögen der Zeichenschärfe eines herkömmlichen Film – Folien – Systems für die Mammographie entsprechen. Aus den Studien der letzten Jahre ergibt sich jedoch kein aus der geringen Ortsauflösung resultierender Nachteil für die digitale Mammographie, im Gegenteil: Digitale Mammographie ist diagnostisch meist gleichwertig, zum Teil sogar der konventionellen Mammographie überlegen (47) (48) (49) (50). So scheint eine genauere Beurteilung von Mikroverkalkungen bei geringer Ortsauflösung in der digitalen Mammographie zwar auf den ersten Blick erschwert, es mussten jedoch in Vergleichsstudien in beiden Verfahren, das heißt sowohl konventionell als auch digital zusätzliche Vergrößerungsaufnahmen angefertigt werden (51). Obenauer et al. beschreiben die digitale Mammographie in der Detektion von Mikroverkalkungen als zumindest gleichwertig zur Film – Folien – Mammographie, in der Vergrößerungsaufnahme sogar als überlegen (52). Zudem haben Nishikawa et al. bereits 1987 postuliert, dass die Abgrenzbarkeit niedrigkontrastierter beziehungsweise sehr kleiner Strukturen stärker durch ein niedriges SNR und einen zu geringen Kontrast als durch „die Ortsauflösung des digitalen Bildempfängersystems begrenzt wird“ (45). Der Hauptgrund für die bessere Detektion von Mikroverkalkungen ist die bessere DQE im Vergleich zu den Film – Folien – Systemen, die bei dem in dieser Studie eingesetzten Detektor ca. 55 Prozent (28 kV, 0 Lp/mm) beträgt (53).

Eine Metaanalyse von 2013, die zehn große Studien umfasst, bestätigt die Überlegenheit der digitalen Vollfeldmammographie gegenüber der konventionellen Mammographie, beschränkt diese Überlegenheit jedoch auf eine Kohorte der bis 50 – jährigen, bei Patientinnen jenseits des 50sten Lebensjahres ist die digitale Mammographie zumindest gleichwertig (54). Das diagnostische Hauptproblem der Mammographie, nämlich die eingeschränkte Beurteilbarkeit des Mammogramms bei drüsenreichem dichtem Brustgewebe, ist laut einigen Autoren in der digitalen Mammographie etwas geringer (47) (54), besteht bei der digitalen Mammographie jedoch genauso weiter wie bei der Film – Folien – Mammographie.

2.5. Digitale Vergrößerungsaufnahme

Traditionell werden bei der Mammographie zusätzliche Vergrößerungsaufnahmen angefertigt, um die Morphologie von Mikroverkalkungen eindeutiger bestimmen zu können und um zusätzliche, winzige Mikroverkalkungen abgrenzen zu können (55) (56) (57). Mittels eines Kompressionspaddels oder Zieltubus wird bei dieser Aufnahmetechnik nur der suspekte Teil der Mamma komprimiert und die Strahlung wird auf dieses umschriebene Areal eingeblendet. Prinzipiell können Vergrößerungsaufnahmen in allen Ebenen angefertigt werden. Vorteile der gezielten Kompression sind zum einen die Möglichkeit zur besseren Unterscheidung zwischen einem echten Herd und summationsbedingten Überlagerungen und die überlagerungsfreie Darstellung und somit bessere Abgrenzbarkeit von Herdbegrenzungen beziehungsweise Mikroverkalkungen durch Parenchymverdrängung, zum anderen die Erfassung auch thoraxnaher Strukturen. Des Weiteren kommt es durch die fokale Kompression zu einer Reduzierung der Streustrahlung und somit zu einem besseren Kontrast.

In der digitalen Mammographie wird die Brust auf einer Auflageplatte mit definiertem Abstand zum Rastertisch gelagert und komprimiert. Es erfolgt eine möglichst enge Einblendung des interessierenden Areals. Anschließend wird ein kleiner Fokus gewählt und das Raster entfernt. Mit zunehmender Vergrößerung nimmt jedoch auch die geometrische Unschärfe durch die größere Halbschattenbildung zu. Prinzipiell kann man sagen, dass die geometrische Grenzauflösung erreicht ist, wenn der Halbschatten \geq der Abbildung eines Details ist. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines Mikrofokus von nominell 0,1 – 0,15, je nach Vergrößerungsfaktor. Durch die Fokusgröße ist der maximal sinnvolle Vergrößerungsfaktor auf 1,4 – 2 begrenzt (17). Auch die SNR spielt in der digitalen Vergrößerungsmammographie natürlich eine Rolle: Die notwendige Dosis zur Erstellung einer Vergrößerungsaufnahme bei Erhaltung eines ausreichenden Signal – Rausch – Verhältnisses erhöht sich im Quadrat zum Vergrößerungsfaktor. In einem Artikel von Law beträgt die Strahlendosis einer Mammographieaufnahme laut *UK Breast Screening Programme* (NHSBSP) etwa 2.5 mGy für lateraloblique Aufnahmen und 2.0 mGy für craniocaudale Aufnahmen. Eine Vollfeld – Vergrößerungsaufnahme mit dem Vergrößerungsfaktor 1,8 kommt im besten Fall auf 5.0 ± 0.3 mGy (57) (58). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass bei der Vergrößerungsaufnahme nur eine Brust untersucht wird und dass die Dosiswerte

durch die Einblendung mittels Paddle auf etwa ein Drittel reduziert werden dürften. Dennoch ergibt sich für die Vergrößerungsaufnahme eine nennenswerte zusätzliche Strahlenbelastung, dessen Risiko – Nutzen –Verhältnis im Screening, aber auch in der diagnostischen Mammographie stets gut abgewägt werden muss. Schließlich geht es insbesondere im Mammographie – Screening um die Strahlenexposition potentiell gesunder Frauen.

3. Fragestellung

Bildqualität und Kontrastdetailauflösung nehmen speziell in der Mammographie einen hohen Stellenwert ein. Eine hohe Bildqualität und die damit verbundene diagnostische Treffsicherheit zeichnen sich durch das Erkennen von Strukturveränderungen und insbesondere das Erkennen von Mikroverkalkungen aus. Beide kommen im digitalen Mammogramm zuweilen kontrastarm und unauffällig zur Darstellung. Hier ist neben der Erfahrung des Befunders die digitale Mammographie mit ihrer Fähigkeit, kontrastarme Details, wie zum Beispiel Weichteilstrukturen und Mikrokalk, kontrastreich abzubilden, ein enormer Vorteil. Ein weiterer Vorteil ist die lineare Beziehung zwischen Strahlendosis und Strahlenintensität über einen großen Dosisbereich. Daher ermöglicht die digitale Mammographie auch bei suboptimaler Exposition eine Erzeugung diagnostisch auswertbarer Aufnahmen. Zu den verschiedenen Möglichkeiten, die Soft – Copies im Rahmen des Postprocessing während der Bildwiedergabe an der Workstation mittels Bildbearbeitungsoptionen zu optimieren, gehört unter anderem das digitale Zoomen.

Ziel dieser Studie soll es sein zu evaluieren, ob und inwieweit das digitale Monitor-Zooming einer primär digital erstellten Mammographie (Mx) die Anfertigung zusätzlicher digitalen Vergrößerungsaufnahmen (MAG) zur Beurteilung von Mikroverkalkungen entbehrlich macht. In diesem Rahmen soll auch erörtert werden, ob das Monitor-Zooming der digitalen Vergrößerungsaufnahme (MAG) in der Detektion von Mikrokalk überlegen ist, was eine höhere Sensitivität bedeuten würde, und ob das Monitor-Zooming der digitalen Vergrößerungsaufnahme (MAG) bei der Charakterisierung von Mikroverkalkungen überlegen ist, was eine höhere Spezifität bedeuten würde.

Die Meinungen der wenigen Studien der letzten Jahre zu dieser Fragestellung gehen auseinander: Während Kim et al. (59) (60) und Koutalonis et al. (61) in jüngeren Studien zu dem Ergebnis kommen, dass das digitale Monitor – Zooming die ergänzende digitale Vergrößerungsaufnahme nicht ersetzen kann, sprechen Fischer et al. 2002 noch von der Möglichkeit, auf zusätzliche Vergrößerungsaufnahmen zu verzichten und hierdurch eine Verbesserung des Work – Flows und eine Reduktion der Strahlenexposition für die Patientinnen zu erreichen (62), wobei Fischer et al. Hard – Copies zum Vergleich verwenden und somit nicht alle Bildbearbeitungsoptionen nutzen konnten, die beim Vergleich von Soft – Copies zur Anwendung gekommen wären.

Die Ergebnisse zur Detektion und Beurteilung von Mikrokalk waren sowohl beim Monitor – Zooming als auch bei der digitalen Vergrößerungsaufnahme in den Studien von Kim et al. und Koutalonis et al. fast gleichwertig, jedoch schnitten die zusätzlich angefertigten Vergrößerungsaufnahmen (MAG) bezüglich der Bildqualität und der subjektiven Selbsteinschätzung der Reader meist besser ab. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht erreicht werden. Fischer et al. kamen ebenfalls auf ein fast gleichwertiges Ergebnis beim Vergleich der beiden unterschiedlichen Vergrößerungsverfahren, zogen jedoch andere Schlüsse als die Autoren der jüngeren Studien.

4. Methodik

4.1. Einschlusskriterien und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Charité Berlin genehmigt. Alle in der Studie verwendeten digitalen Mammographien und Vergrößerungsaufnahmen wurden im Rahmen der klinischen Routine an der Charité durchgeführt.

Es wurden 100 Patientinnen aus einem Patientenkollektiv von insgesamt 1692 Frauen ausgewählt, die im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2007 zur weiteren Abklärung von suspekten Mikroverkalkungen innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten eine zusätzliche, digitale Vergrößerungsaufnahme in derselben Ebene erhalten hatten. Aus dem Gesamtkollektiv wurden zu diesem Zweck alle histologisch gesicherten malignen Fälle, in denen Mikroverkalkungen neben der digitalen Mammographie zusätzlich mittels einer in einem Zeitraum von drei Monaten angefertigten digitalen Vergrößerungsaufnahme beurteilt wurden, selektiert. Zudem wurden alle histologisch gesicherten benignen Fälle, bei denen die Mikroverkalkungen ebenfalls neben der digitalen Mammographie mittels einer innerhalb von drei Monaten angefertigten digitalen Vergrößerungsaufnahme beurteilt wurden, ausgewählt.

Schließlich wurde die gleiche Anzahl an benignen Fällen mit einem 24 – monatigem Follow – Up unter der gleichen Voraussetzung, nämlich der Anfertigung einer zusätzlichen digitalen Vergrößerungsaufnahme als Ergänzung zur digitalen Mammographie innerhalb von drei Monaten, nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Somit konnte die Fallzahl von $n = 100$ in einem 1:1:1 Verhältnis erfüllt werden.

Folgende Kriterien waren Voraussetzung, um in die Studie eingeschlossen zu werden: Mindestalter der Patientinnen war 21 Jahre.

Das Durchschnittsalter der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen betrug 57,3 Jahre, Standardabweichung $\pm 9,10$ Jahre. Die Frauen waren zwischen 37 und 76 Jahre alt. Die Patientinnen mit malignen Läsionen waren im Durchschnitt 58,37 Jahre alt, Standardabweichung $\pm 9,27$ Jahre. Das Alter der Patientinnen mit malignen Läsionen reichte von 40 bis 76 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit bioptisch gesicherten benignen Mikroverkalkungen betrug 58,7 Jahre, Standardabweichung $\pm 9,3$ Jahre, Alter der Patientinnen zwischen 42 bis 76 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit benignen Mikroverkalkungen nach 24 – monatigem Follow – Up

betrug 55,3 Jahre, Standardabweichung $\pm 7,9$ Jahre. Das Alter reichte von 37 bis 72 Jahre.

In der digitalen Übersichtsaufnahme waren bei allen Patientinnen suspekte Mikroverkalkungen nachweisbar.

Die digitalen Mammographien sowie die digitalen Vergrößerungsaufnahmen wurden in einem Abstand von drei Monaten oder weniger an der Charité durchgeführt. Die Aufnahmen mussten in derselben Ebene erstellt worden sein, also entweder craniocaudal, mediolateral oder mediolateral – oblique. Sowohl Standard – als auch Vergrößerungsaufnahme mussten digital, also nicht in konventioneller Technik, angefertigt worden sein.

Es lagen entweder eine histologische Sicherung durch Vakuumstanzbiopsie oder offene Biopsie vor, oder die Benignität der Mikroverkalkungen wurde durch mammographische Verlaufskontrollen über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten bestätigt (siehe Tabelle 5).

Diagnosesicherung des untersuchten Patientenkollektivs				
Benigne n=65			Maligne n=35	
24 Mon Verlauf	Vakuumbiopsie	offene Biopsie	Vakuumbiopsie	offene Biopsie
32	25	8	23	12

Tab. 5: Verfahren zur Diagnosesicherung des untersuchten Patientenkollektivs n=100

Bei den 35 malignen Fällen handelte es sich um 25 ductale Carcinoma in situ (DCIS), davon zwei NOS (not otherwise specified), acht invasiv – ductale Karzinome, ein invasiv lobuläres Karzinom und ein muzinöses Karzinom (siehe Tabelle 6). Von den acht invasiv – ductalen Karzinomen zeigten zwei histologisch zusätzlich ein umgebendes DCIS, drei weitere konnten nicht weiter differenziert werden, da bei einem eine Mikroinvasion vorlag und bei den anderen zwei Fällen die Präparate nur unzureichend fixiert waren und somit eine genauere histologisch – pathologische Differenzierung nicht möglich war. Bei jeweils 17 Frauen mit malignem Befund war die rechte, bei 18 Frauen die linke Brust betroffen. Die Verteilung der malignen, der über 24 Monate Verlaufsbeobachtung benignen sowie der durch Biopsie gesichert benignen Befunde entspricht somit nahezu einer 1:1:1 Verteilung (siehe Tabelle 5). Die Histologien der bioptisch gesicherten, benignen Läsionen umfassten 11 noduläre Fibrosen, eine radiäre Narbe, eine dysplastische, hyaline Narbe, drei Papillome und eine

Fettgewebsnekrose. In 16 Fällen handelte es sich um eine fibrozystische Mastopathie (siehe Tabelle 7).

Histologien der malignen Fälle		
Histologie	Anzahl absolut	Anzahl in Prozent (%)
DCIS low-grade	6	17,1
DCIS intermediate-grade	6	17,1
DCIS high-grade	11	31,4
DCIS not otherwise specified	2	5,7
Invasiv – ductales Karzinom	8	22,9
Invasiv – lobuläres Karzinom	1	2,9
Muzinöses Karzinom	1	2,9
<i>Gesamt</i>	<i>35</i>	<i>100</i>

Tab. 6: Histologien der malignen Fälle n = 35

Histologien der benignen Fälle		
	Anzahl absolut	Anzahl in Prozent (%)
fibrozystische Mastopathie	16	48,5
noduläre Fibrose	11	33,3
radiäre Narbe	1	3,0
dysplastische, hyaline Narbe	1	3,0
Papillom	3	9,1
Fettgewebsnekrose	1	3,0
<i>Gesamt</i>	<i>33</i>	<i>100</i>

Tab. 7: Histologien der bioptisch gesicherten benignen Fälle n = 33

4.2. Technische Daten der eingesetzten Mammographiesysteme

Alle bei der Studie verwendeten Aufnahmen wurden mit dem digitalen Vollfeldmammographiegerät Senographe 2000D der Firma GE Medical Systems (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), Detektorgröße 19 x 24 cm und 0,1 mm Pixelgröße (siehe Tabelle 8) am Standort Mitte im Brustkrebszentrum des Instituts für Radiologie der Universitätsklinik Charité Berlin im Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2007 erstellt.

Die Vergrößerungsaufnahmen wurden alle mit einem Vergrößerungsfaktor von 1,75 mit Hilfe eines runden Standard – Kompressionspaddels mit einem Durchmesser von 7 cm angefertigt. Die daraus resultierende effektive Pixelgröße der Vergrößerungsaufnahmen betrug 0,057 μm .

Die verwendete Mammographie Workstation Syngo MammaReport von Siemens (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) verfügte über je zwei 5 Megapixel Thin – film – transistor – Bildschirme (TFT). Die Monitore erfüllten zu jedem Zeitpunkt die Abnahmeprüfung nach der Röntgenverordnung DIN V 6868-57.

Senographe 2000 D	
Detektortyp	Flachdetektor aus amorphem Silizium
Szintillator	Cäsiumiodid
Abbildungsfläche	19 x 24 cm
Matrix	1900 x 2300 Pixel
Pixelgröße	100 μm
Effektive Quantenausnutzung	55 % (28 kV bei 0 Lp / mm
Dynamikbereich	> 1 : 10.000
Speichertiefe	14 bit
Ortsauflösung	Ca. 5 Lp / mm bei Übersichtsaufnahmen, ca. 9 Lp / mm bei Zielaufnahmen

Tab. 8: Technische Kenngrößen des Senographe 2000 D (44)

4.3. Auswertung

4.3.1. Modalitäten

Die insgesamt 200 Aufnahmen, jeweils 100 digitale Mammographien (Mx) und die mit den in derselben Ebene angefertigten zusätzlichen 100 digitalen Vergrößerungsaufnahmen (MAG), wurden ausschließlich an der digitalen Mammographie Workstation Syngo MammaReport von Siemens (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit zwei je 5 Megapixel TFT Bildschirmen analysiert. Alle zur Verfügung stehenden Bildbearbeitungsoptionen durften von den Readern verwendet werden. Die Monitore erfüllten zu jedem Zeitpunkt die Abnahmeprüfung nach der Röntgenverordnung DIN V 6868-57. Die Workstation befand sich bei Auswertung durch die Reader stets im selben, abgedunkelten Raum. Es gab keine Lichtreflektionen auf den Bildschirmoberflächen.

Die insgesamt sechs Reader beurteilten in Abwesenheit aller anderen Reader unter Aufsicht eines Studienarztes die 200 Aufnahmen, wobei einer von ihnen die Aufnahmen in drei Sitzungen, zwei von ihnen die Aufnahmen in zwei Sitzungen und drei von ihnen alle Aufnahmen in einer Sitzung beurteilten. Für die Beurteilung der Aufnahmen gab es keine zeitliche Begrenzung. Wochentage und Uhrzeit der Analysen variierten und unterlagen keinen Vorgaben. Den Readern lag ein Fragebogen für die einheitliche Bewertung der Aufnahmen vor (siehe Adnex).

Die Berufserfahrung der sechs Reader schwankte zwischen 5 und 25 Jahren, im Mittelwert verfügten die Reader über 13,6 Jahre Berufserfahrung mit einer Standardabweichung von $\pm 8,2$ Jahren. Die Erfahrungen auf dem Gebiet der Mammographiebefundung umfassten einen Zeitraum von 1,5 bis 19 Jahren, im Mittel 8,6 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 6,2$ Jahren.

Die für die Studie in Frage kommenden Aufnahmen wurden im Rahmen der klinischen Krankenversorgung an der Charité oder aus den Charité Informationssystemen (in diesem Fall RIS) durch einen Studienarzt identifiziert. Die Patienten – und Bilddaten wurden zunächst durch die Vergabe einer Nummer pseudonymisiert. Hierzu erfolgte nach Auswahl der Bilder die Entfernung aller patientenbezogenen Dicom Header Daten (Dicom Tags der Gruppe 0010, zum Beispiel Name und Geburtsdatum) sowie aller sogenannten „private blocks“, in denen Hersteller eventuell patientenbezogene Daten in nicht standardisierter Form ablegen können. Eine Tabelle mit der laufenden Nummer

(Pseudonym), Namen, Vornamen, Geburtsdatum, Untersuchungsdatum, Modalität und Diagnose der pseudonymisierten Fälle wurde auf einem zentralen Server im Institut für Radiologie getrennt von den Bilddaten für einen Zeitraum von maximal 2 Jahren gespeichert. Nach erfolgter Verifizierung der für die Studie relevanten Daten (zum Beispiel Pathologieberichte beziehungsweise Folgeuntersuchungen) wurde eine vollständige Anonymität der Bilddaten durch Löschung des Patienteneintrages in der Pseudonymisierungsliste erreicht. Somit wurde der Datenschutz gemäß der Richtlinien der Charité sowie des Berliner Datenschutzgesetzes (BlnDSG vom 30.07.2001) erfüllt. Die Reader waren bezüglich der klinischen und histopathologischen Angaben zu den vorliegenden Aufnahmen verblindet, bekamen jedoch stets die gesamte Aufnahme und nicht nur den Ausschnitt mit dem zu bewertenden Mikrokalz vorgelegt, so dass für Sie erkennbar war, ob ihnen eine digitale Mammographie (Mx) oder eine Vergrößerungsaufnahme (MAG) vorlag. In den wenigen Fällen, bei denen mehrere Areale mit Mikrokalzifikationen in einer Mamma abgebildet waren, wurden die Reader durch den beaufsichtigenden Studienarzt auf die zu bewertenden Verkalkungen hingewiesen. Ein weiterer Reader (Nummer 7) mit einer Berufserfahrung von 20 Jahren und dem Schwerpunkt Mammadiagnostik seit 15 Jahren bewertete zuvor die Bildqualität anhand einer an der durch die kassenärztliche Vereinigung zur Verfügung gestellten PGMI – Klassifikation (63) orientierten Klassifikation (siehe Tabelle 9), den Dichtetyp nach der Klassifikation des American College of Radiology (ACR) (64) (siehe Tabelle 10), die Morphologie der Verkalkungen nach dem Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) des ACR (42) sowie das Verteilungsmuster und die Anzahl der Mikroverkalkungen.

Bildqualität, angelehnt an die PGMI – Klassifikation zur Beurteilung der Einstellqualität von Mammographien				
PGMI	<i>Perfekt</i>	<i>Gut</i>	<i>Moderat</i>	<i>Inadäquat</i>
Eigene Klassifikation	<i>sehr gut</i>	<i>gut</i>	<i>in Ordnung</i>	<i>inadäquat</i>

Tab. 9: Bildqualität, angelehnt an die PGMI – Klassifikation zur Beurteilung der Einstelltechnik von Mammographien

Dichtegrade nach ACR (American College of Radiology)		
Kategorien	Dichte des Brustdrüsengewebes	Beurteilbarkeit
ACR 1	<i>überwiegend lipomatös (fetttransparent)</i>	<i>sehr hoch</i>
ACR 2	<i>fibroglandulär (mäßig durchsichtig)</i>	<i>hoch</i>
ACR 3	<i>inhomogen dicht (herabgesetzte Sensitivität)</i>	<i>limitiert</i>
ACR 4	<i>extrem oder sehr dicht (Läsionen nicht immer erkennbar)</i>	<i>limitiert</i>

Tab. 10: Dichtegrade nach ACR (American College of Radiology)

4.3.2. Kriterien

Aufgabe der sechs Reader war es, zunächst die Übersichtsaufnahme (Mx) mit Hilfe von Teil I des Fragebogens (siehe Adnex) zu beurteilen.

Hierbei sollte auf einer Rating Skala von 1 bis 100 Prozent die Malignitätswahrscheinlichkeit beurteilt werden. Dieser Wert galt nicht als positiver prädiktiver Wert (PPV). Anschließend erfolgte die Beurteilung des Mikrokalkes auf der Übersichtsaufnahme nach BI-RADS. Die BI-RADS – Klassifikation wurde zu diesem Zweck dahingehend modifiziert, dass die Kategorien BI-RADS 0 und BI-RADS 6 entfielen, da bei BI-RADS 0 eine weitere Diagnostik empfohlen wird, welche in den vorliegenden Fällen stets erfolgt ist und es sich bei BI-RADS 6 um eine histologisch gesicherte Diagnose handelt. Außerdem wurde in diesem Fall die optionale Unterteilung in die Kategorien 4a, 4b und 4c verwendet (siehe Tabelle 11).

Anschließend sollte in Zusammenschau der Übersichtsaufnahme mit der dazugehörigen Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG) Teil II des Fragebogens hinsichtlich folgender Kriterien ausgewertet werden: Zunächst sollte wieder auf einer Rating Skala von 1 bis 100 Prozent die Malignitätswahrscheinlichkeit beurteilt werden. Anschließend erfolgte erneut die Beurteilung mittels der modifizierten BI-RADS – Klassifikation.

Nun sollten die Reader zusätzlich entscheiden, ob sie in der Zusammenschau der beiden Aufnahmen (Mx + MAG) zusätzlich feine Mikroverkalkungen abgrenzen konnten und eine subjektive Einschätzung abgeben, ob und inwieweit sie diagnostisch relevante Unterschiede zwischen Übersichtsaufnahme (Mx) und Vergrößerungsaufnahme (MAG) festgestellt haben. Um einen Lerneffekt zu vermeiden, erfolgte erst die komplette Auswertung aller vorgelegten Mammographie – Aufnahmen und anschließend die Mitteilung der Ergebnisse.

Modifizierte BI-RADS® Klassifikation			
Kategorie	Bewertung	Beschreibung	Empfehlung
0	Zusatzinformationen zur Beurteilung nötig	weitere Bildgebung und/oder Voraufnahmen erforderlich	Beurteilung erst nach weiterer Aufarbeitung
1	unauffällig	normales Erscheinungsbild	Routine-Früherkennung
2	gutartiger Befund	mammographisch erkennbare, eindeutig gutartige Veränderung	Routine-Früherkennung
3	wahrscheinlich gutartiger Befund	mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gutartige Veränderung	Kontrolle mit kurzem Intervall
4	möglicherweise bösartiger Befund	kein charakteristischer, aber möglicher Hinweis auf Malignität	Biopsie ist in Erwägung zu ziehen
4a	geringes Malignomrisiko		
4b	mittelgradiger Verdacht auf Malignität		
4c	mäßig suspekte Läsionen, jedoch ohne die klassischen Malignitätscharakteristika		
5	hochverdächtiger Befund	hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms	adäquate Konsequenzen
6	bekanntes Karzinom	bioptisch verifiziertes Karzinom vor endgültiger Therapie	adäquate Konsequenzen

Tab. 11: Modifizierte BI-RADS® Klassifikation (42)

4.4. Statistik

Die Schätzung der Anzahl der benötigten Fälle beziehungsweise Reader erfolgte auf der Basis eines Verfahrens nach Obuchowski zur Analyse von Studien mit mehreren Readern und mehreren Verfahren (65) und wurde durch eine Statistikerin der Charité Berlin durchgeführt. Es resultierte eine Anzahl von mindestens sechs Readern und eine Fallzahl von mindestens 100, um signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Für diese klinische Studie wurde ein Fragebogen erstellt, welcher aus Teil I für die Bewertung der digitalen Übersichtsaufnahme (Mx) und Teil II für die Bewertung der digitalen Übersichtsaufnahme in der Zusammenschau mit der Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG) bestand (siehe Adnex).

Die entstandenen Daten wurden nach Readern geordnet und verglichen sowie anschließend mittels kommerzieller Software ausgewertet. Hierbei wurden die Programme LABMRMC 1.0B (Charles E. Metz, Chicago) und Excel 2010 (Microsoft Office, USA) verwendet.

Die erhobenen Daten wurden für jeden einzelnen Reader und für alle Reader gemeinsam auf ihre statistische Signifikanz mittels der Receiver operating characteristic (ROC) – Analyse und der Berechnung der area under curve (AUC) hin überprüft, wobei bei der vorliegenden Multi Reader/Multi Case – Studie das 95% - Konfidenzintervall errechnet wurde. Befindet sich das Konfidenzintervall im positiven oder negativen Bereich, schließt also 0 nicht mit ein, handelt es sich um ein signifikantes Ergebnis. Die ROC – Analysen der BI-RADS – Daten wurden mit LABMRMC durchgeführt. Diese Analyse dient dazu, die „diagnostische Leistung bildgebender Verfahren unter Berücksichtigung der individuellen Entscheidungsschwelle der Betrachter“ einzuschätzen (66).

Als Goldstandard diente jeweils das Ergebnis der histologischen Untersuchung bzw. das Outcome des 24 – monatigen Follow Ups.

Mit Hilfe von Vierfelder – Tafeln wurden die Sensivität und die Spezifität ($a / (a + c) \times 100$ bzw. $d / (d + b) \times 100$) für jeden einzelnen Reader sowohl für die Übersichtsaufnahme (Mx) als auch für die Übersichts – und Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG) mit einem Cut – Off BI-RADS 4a und einem Cut – Off BI-RADS 3 berechnet. Der Cut – Off – Wert ist der Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen (positiv und negativ) unterscheidet und damit einen Patienten einem der zwei untersuchten Zustände (zum Beispiel krank versus nicht

krank) zuordnet. Dabei gibt es immer einen Überlappungsbereich, in dem je nach Lage des Cut – Off – Punktes Patienten testpositiv oder testnegativ eingeordnet werden. Deshalb ist die Auswahl des Cut – Off – Punktes sorgfältig vorzunehmen. Die diagnostische Sicherheit berief sich auf die von den Readern vorgenommene BI-RADS – Klassifikation in Abstufung zur bestmöglichen BI-RADS – Einstufung. Referenz waren hierbei die Ergebnisse der histologischen Untersuchung beziehungsweise das 24 – monatigen Follow – Up.

5. Ergebnisse

Nach der in Anlehnung an die PGMI – Kriterien erstellten Klassifikation sind 82 Prozent der Mammogramme aufnahmetechnisch sehr gut, neun Prozent sind in Ordnung und neun Prozent sind moderat. Es wurden keine inadäquaten Aufnahmen in der Studie verwendet.

Aus den Auswertungen der Ergebnisse für Reader 7 ergab sich eine ACR – Dichteverteilung wie folgt: Ein Prozent ACR 1, 42 Prozent ACR 2, 48 Prozent ACR 3 und neun Prozent ACR 4 (siehe Abbildung 3).

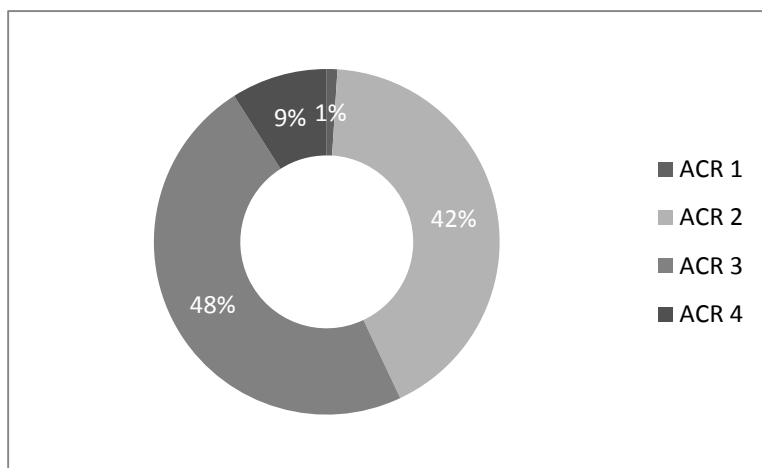


Abb. 3: ACR Dichteverteilung aller Fälle n=100

Unterteilt man die ACR – Dichteverteilung nach malignen und benignen Befunden, ergeben sich folgende Werte (siehe Tabelle 12): Etwas mehr die Hälfte der Patientinnen mit benignen Mikroverkalkungen haben ein inhomogen dichtes Brustdrüsengewebe (ACR 3), während etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen mit malignen Befunden ein fibroglanduläres, also mäßig durchsichtiges (ACR 2) Brustdrüsengewebe besitzen. Betrachtet man die ACR – Dichteverteilung, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit benignen und Patientinnen mit malignen Läsionen ($p=0,262$).

Verteilung der Brustdichte nach ACR in Prozent (%)			
	<i>maligne</i>	<i>benigne</i>	<i>gesamt</i>
ACR 1	1,0	1,53	1,1
ACR 2	51,42	36,92	42
ACR 3	45,23	49,23	48
ACR 4	2,85	2,85	9

Tab. 12: Verteilung der Brustdichte nach ACR in Prozent (%)

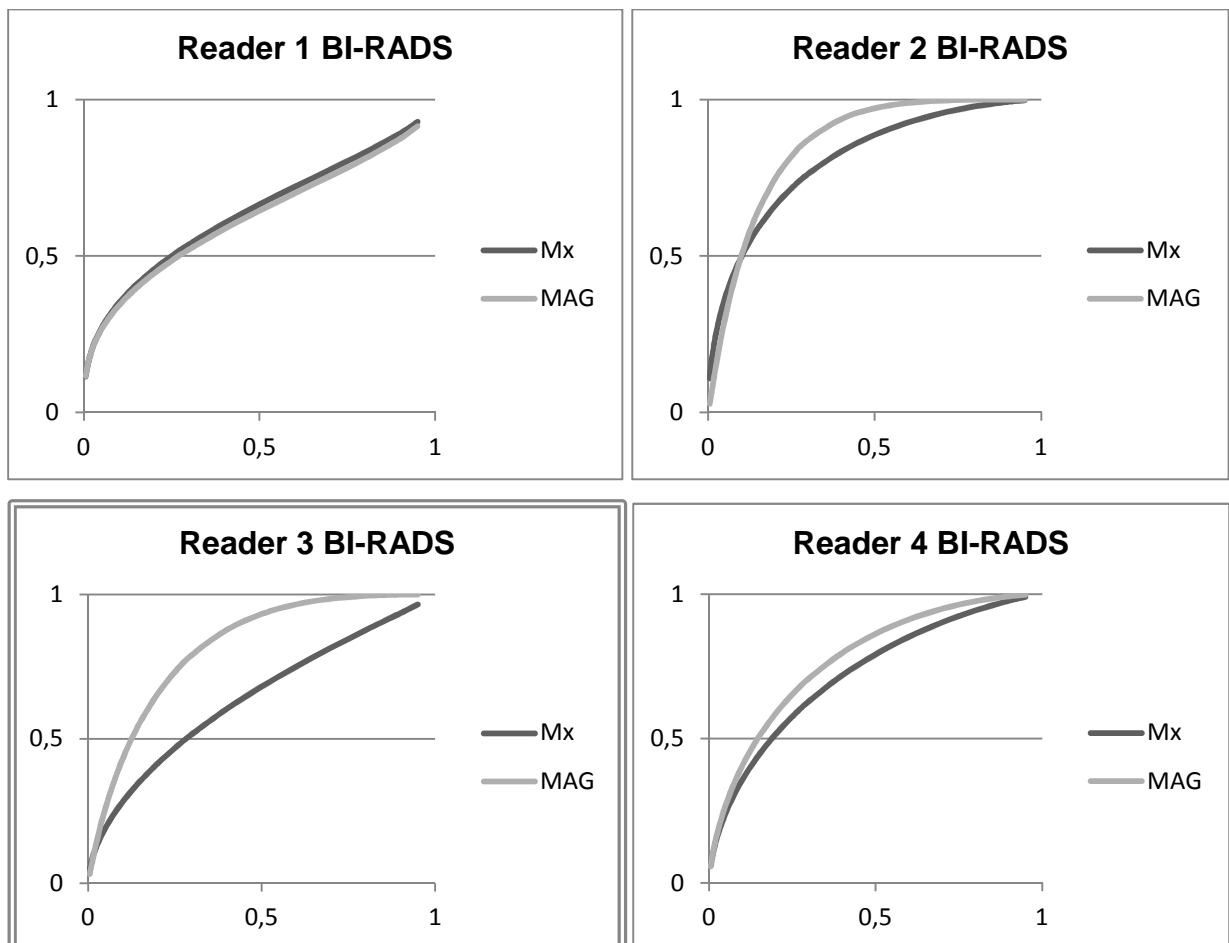
Kombiniert betrug die Area under curve (AUC) für alle sechs Reader $0,664 \pm 0,052$ für die Übersichtsaufnahme (Mx) und $0,813 \pm 0,042$ für die Übersichtsaufnahme in Verbindung mit der zusätzlichen Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG). Somit ergab sich eine signifikante Verbesserung für die Kombination der Übersichtsaufnahme mit der Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG) von $0,148 \pm 0,120$. Insgesamt erreichte jeder Reader eine höhere AUC für Mx + MAG, in vier von sechs Fällen war diese Verbesserung signifikant. Eine genaue Auflistung der einzelnen AUC – Kurven der einzelnen Reader und aller Reader gemeinsam sowohl für die modifizierte BI-RADS Skala als auch für die Malignitätswahrscheinlichkeit auf einer Skala von 0 – 100 Prozent und in Korrelation zur Mammographie – Befundungserfahrung der einzelnen Reader siehe Tabelle 13. Die Mammographie – Befundungserfahrung hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz beziehungsweise Nicht – Signifikanz der einzelnen AUC – Kurven der Reader mit ähnlicher Befundungserfahrung. Wenn man nämlich die Reader in zwei Dreiergruppen unterteilt, in erfahrene und weniger erfahrene Befunder, erhält man zwei signifikante Ergebnisse und ein nicht – signifikantes Ergebnis bezüglich der modifizierten BI-RADS – Einteilung in beiden Gruppen.

AUC – Ergebnisse der sechs Reader							
Modifizierte BI-RADS				Malignitätswahrscheinlichkeit auf einer Skala von 0 – 100%			
Reader	Erfahrung (in Jahren)	Mx	MX + MAG	95% Konfidenzintervall	Mx	Mx + MAG	95% Konfidenzintervall
1	8	0,6641	0,6742	-0,0788 bis 0,0586	0,6404	0,6235	-0,0666 bis 0,1004
2	5	0,7688	0,8370	-0,1400 bis 0,0036	0,8076	0,8551	-0,1044 bis 0,0096
3	1,5	0,6515	0,8564	<i>-0,3149 bis -0,0950</i>	0,6410	0,8175	<i>-0,2530 bis -0,1000</i>
4	4	0,6890	0,8223	<i>-0,2366 bis -0,0300</i>	0,7232	0,7743	-0,1146 bis 0,0124
5	19	0,5652	0,8981	<i>-0,4409 bis -0,2250</i>	0,6541	0,8663	<i>-0,3030 bis -0,1215</i>
6	8	0,6473	0,7879	<i>-0,2400 bis -0,0421</i>	0,6836	0,7943	<i>-0,1972 bis -0,0241</i>
Alle	8,6	0,6643	0,8127	<i>-0,2681 bis -0,0285</i>	0,6916	0,7885	<i>-0,1904 bis -0,0033</i>

Tab. 13: AUC – Ergebnisse der sechs Reader einzeln und zusammen (signifikante Ergebnisse sind fett und kursiv hervorgehoben)

5.1. Kategorie: Malignitätswahrscheinlichkeit

Die Bewertung der Malignitätswahrscheinlichkeit erfolgte auf einer vorher festgelegten Skala von 1 bis 100 Prozent, wobei dieser Prozentwert nicht dem positiven prädiktiven Wert (PPV) entsprach. Die area under curve (AUC) der Malignitätswahrscheinlichkeit auf einer Skala von 1 – 100 Prozent beträgt für alle sechs Reader gemeinsam 0,6916 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,0518$ für die Übersichtsaufnahme (Mx) und 0,8127 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,0416$ für die Übersichts – und Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG) mit einem 95% - Konfidenzintervall für die untersuchte Population von -0,1904 bis -0,0033 für alle sechs Reader zusammen. Fünf von sechs Readern erreichten eine höhere diagnostische Genauigkeit bei der Kombination von Übersichts – und Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG) im Vergleich zur Übersichtsaufnahme (Mx). In drei von sechs Fällen war diese Verbesserung statistisch relevant (siehe Abbildung 4, signifikante Unterschiede sind durch Doppelrahmen gekennzeichnet).



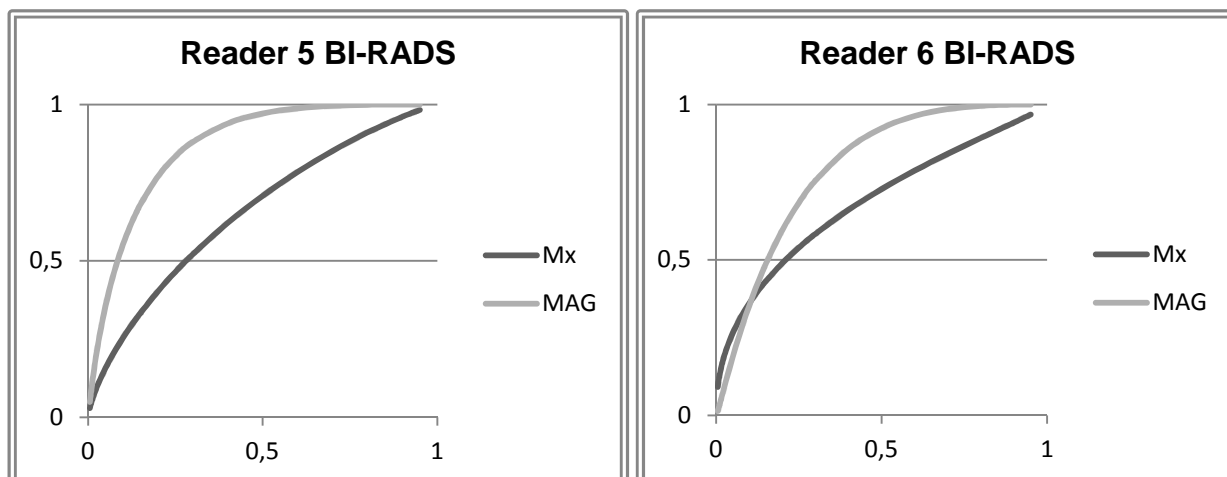
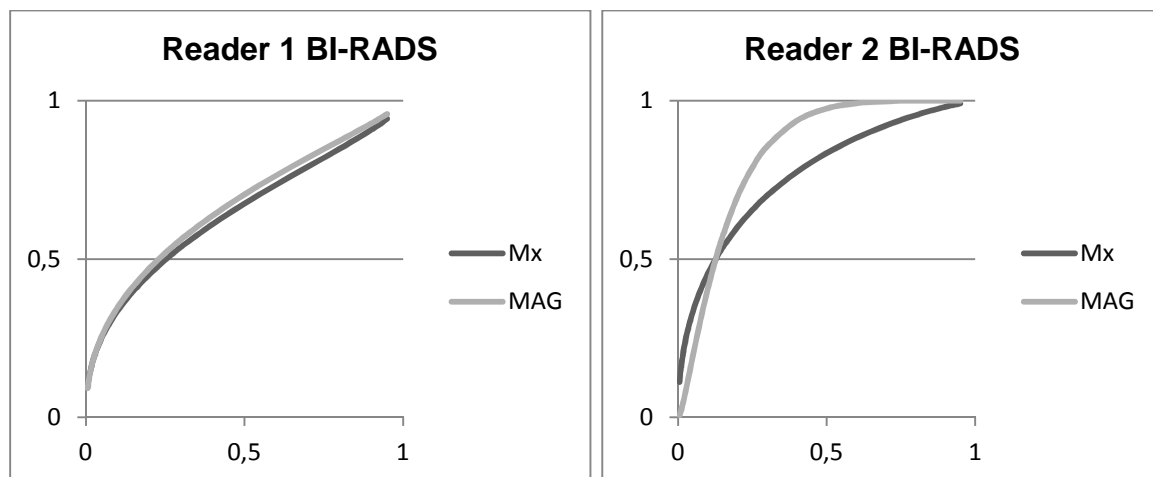


Abb. 4: AUC – Kurven der Ergebnisse der Malignitätswahrscheinlichkeit für alle sechs Reader. Signifikante Unterschiede sind durch Doppelrahmen gekennzeichnet

5.2. Kategorie: BI-RADS

Die BI-RADS – Klassifikation wurde zum Zweck der besseren Verwertbarkeit in der vorliegenden Studie dahingehend modifiziert, dass die Kategorien BI-RADS 0 und BI-RADS 6 entfielen, da bei BI-RADS 0 eine weitere Diagnostik empfohlen wird, welche in den einbezogenen Fällen stets erfolgt ist und es sich bei BI-RADS 6 um eine histologisch gesicherte Diagnose handelt. Außerdem wurde in der modifizierten Klassifikation die optionale Unterteilung in die Kategorien 4a, 4b und 4c verwendet (siehe Tabelle 6). Nach Auswertung der Daten für die modifizierte BI-RADS – Klassifikation erhält man für alle sechs Reader eine AUC von 0,6643 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,0518$ für die Übersichtsaufnahme (Mx) und einer AUC von 0,8127 mit einer Standardabweichung $\pm 0,0416$ für die Übersichts – und Vergrößerungsaufnahme (Mx + MAG) mit einem 95% - Konfidenzintervall für die untersuchte Population von - 0,2681 bis -0,0285 für alle sechs Reader zusammen. Einzeln betrachtet weist jeder einzelne der sechs Reader eine verbesserte AUC für die Mx + MAG im Vergleich zur Mx auf, diese ist in vier von sechs Fällen statistisch signifikant (siehe Abbildung 5, signifikante Unterschiede sind durch Doppelrahmen gekennzeichnet).



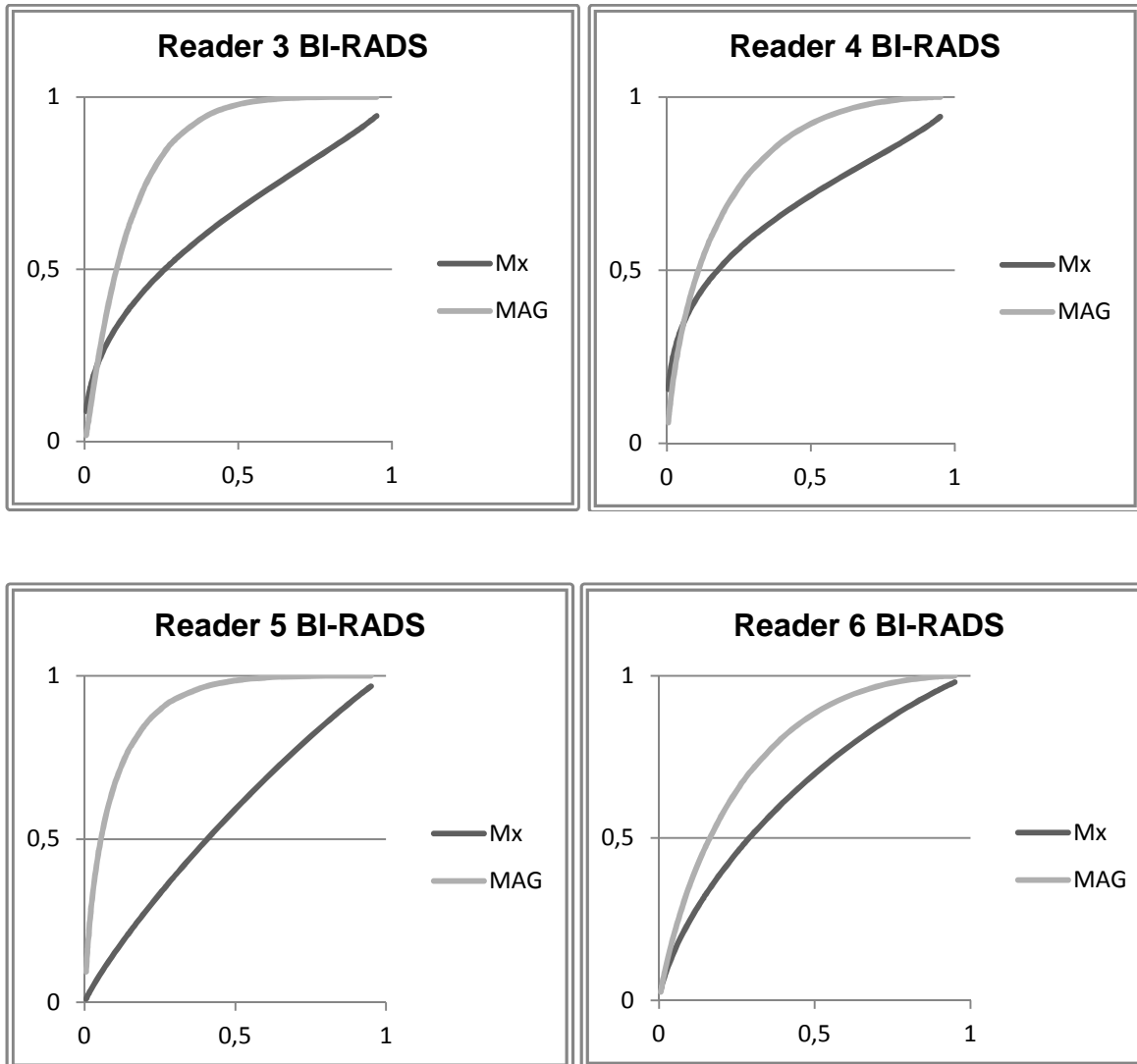


Abb. 5: AUC – Kurven der Ergebnisse der BI-RADS – Skala für alle sechs Reader. Signifikante Unterschiede sind durch Doppelrahmen gekennzeichnet

5.3. Kategorie: Zusätzliche feine Mikroverkalkungen

Eine bessere Detektion der einzelnen Mikroverkalkungen war für die Vergrößerungsaufnahme (MAG) in 76,34 Prozent der Fälle gegenüber der gezoomten Übersichtsaufnahme gegeben. Im Säulendiagramm Abbildung 8 wird die Sichtbarkeit der Mikroverkalkungen in den Vergrößerungsaufnahmen im Vergleich zu den gezoomten Aufnahmen veranschaulicht, wobei „*besser*“ als diagnostisch nicht relevant und „*deutlich besser*“ als diagnostisch relevant definiert sind. Die sechs Reader fanden bei 22,7 Prozent der Mammographie – Aufnahmen keinen Unterschied zwischen Übersichtsaufnahme und Vergrößerungsaufnahme, in 1,2 Prozent der Fälle wurden die Mikroverkalkungen in der Übersichtsaufnahme als „*besser*“ sichtbar bewertet (jedoch ohne diagnostische Relevanz) und mit der Einschränkung, dass die zusätzliche, digitale Vergrößerungsaufnahme verwackelt war. In 34,2 Prozent der Fälle wurden die Mikroverkalkungen in der Vergrößerungsaufnahme als „*besser*“ sichtbar eingestuft (jedoch ebenfalls ohne diagnostische Relevanz) und bei 42,2 Prozent der Mammographie – Aufnahmen kam es zu einer diagnostisch relevanten „*deutlich besseren*“ Sichtbarkeit der Mikroverkalkungen. Eine „*deutlich bessere*“ und damit diagnostisch relevante Sichtbarkeit von Mikrokalk in der gezoomten digitalen Übersichtsaufnahme gab es nicht. Auf Grund von Rundungen werden in der Summe nicht exakt 100 Prozent erreicht (siehe Abbildung 6).

33 Prozent der Reader detektierten geringfügig mehr Mikroverkalkungen in der Vergrößerungsaufnahme, laut Definition im Fragebogen (siehe Adnex) jedoch ohne diagnostische Relevanz. Bei 39 Prozent wurden deutlich mehr Mikroverkalkungen in der Vergrößerungsaufnahme gesehen, laut Fragebogen galten diese 39 Prozent als diagnostisch relevant (siehe Abbildung 7). Somit ergab sich in über zwei Dritteln der Fälle eine Abgrenzbarkeit von zusätzlichen Mikroverkalkungen in der Vergrößerungsaufnahme (MAG).

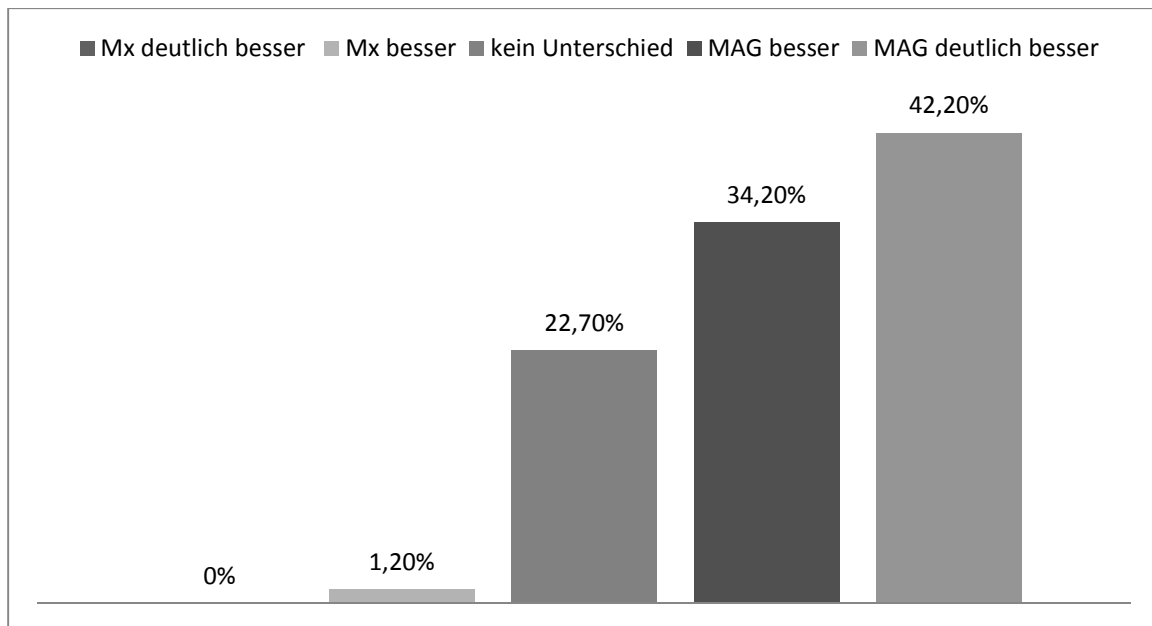


Abb. 6: Sichtbarkeit der Mikroverkalkungen im Vergleich gezoomte Übersichtsaufnahme und Vergrößerungsaufnahme

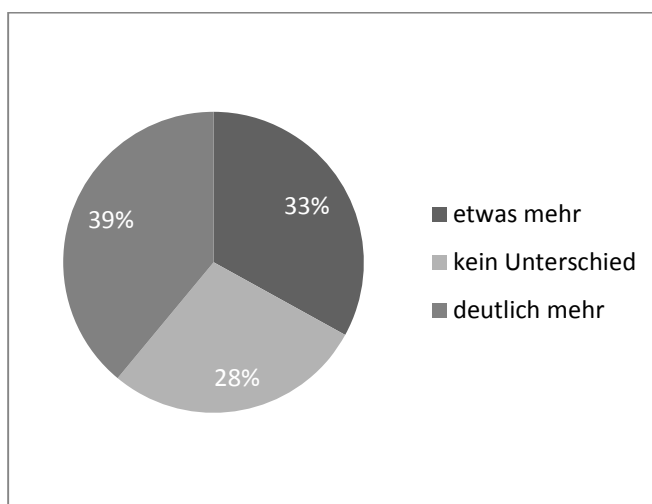


Abb. 7: Durch die Vergrößerungsaufnahme zusätzlich detektierte Mikroverkalkungen in Prozent (%)

5.4. Spezifität und Sensitivität

Sensitivität, Spezifität sowie der dazugehörige negative prädiktive Vorhersagewert (NPV) und der positive prädiktive Vorhersagewert (PPV) wurden für die modifizierte BI-RADS – Einteilung sowohl für einen Cut – Off – Wert von 3 als auch für einen Cut – Off – Wert von 4a bestimmt (siehe Tabelle 14 und Tabelle 15 sowie Abbildung 10 und Abbildung 11, die Spezifität der Vergrößerungsaufnahme MAG beträgt für Reader 1 0,0 Prozent und ist somit in Abbildung 10 nicht miteingetragen). Der Cut – Off – Wert ist der Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen (positiv, negativ) unterscheidet und damit einen Patienten einem der zwei untersuchten Zustände (zum Beispiel krank versus nicht krank) zuordnet. „Durch die Dichotomisierung werden die statistischen Einheiten in zwei Gruppen beziehungsweise zwei Klassen unterteilt. Alle Werte, die \leq diesem Trennwert sind, ergeben eine Klasse; alle Werte, die größer als der Trennwert ausfallen, definieren die andere Klasse“ (67). Der Cut – Off – Wert 3 bedeutet laut modifizierter BI-RADS – Skala einen wahrscheinlich gutartigen Befund beziehungsweise eine mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gutartige Veränderung. BI-RADS 3 erfordert eine Kontrolle mit kurzem Intervall. Der Cut – Off – Wert 4a ist definiert als geringes Malignomrisiko mit möglicherweise bösartigem Befund. Eine diagnostisch wegweisende Biopsie ist bei BI-RADS 4a in Erwägung zu ziehen.

Insgesamt kam es bei allen sechs Readern unabhängig vom gewählten Cut – Off der modifizierten BI-RADS – Einteilung zu einer Steigerung der Sensitivität. Abhängig von der Dichteverteilung des Brustdrüsengewebes verbesserte sich die Sensitivität für ACR 1 und ACR 2 von 69 Prozent in der Übersichtsaufnahme auf 73,8 Prozent in der Vergrößerungsaufnahme und für ACR 3 und 4 von 72,2 Prozent in der Übersichtsaufnahme auf 77,8 Prozent in der Vergrößerungsaufnahme. Die Spezifität stieg sowohl für den Grenzwert 3 als auch für den Grenzwert 4a der modifizierten BI-RADS – Einteilung jeweils bei zwei der sechs Reader für den Cut – Off 3 im Durchschnitt von 36,15 Prozent auf 46,1 Prozent und für den Cut – Off 4a im Durchschnitt von 56,9 Prozent auf 67,65 Prozent.

Insgesamt zeigt sich für den Grenzwert 3 der modifizierten BI-RADS Skala eine hohe Sensitivität, die mit einer deutlich geringeren Spezifität einhergeht.

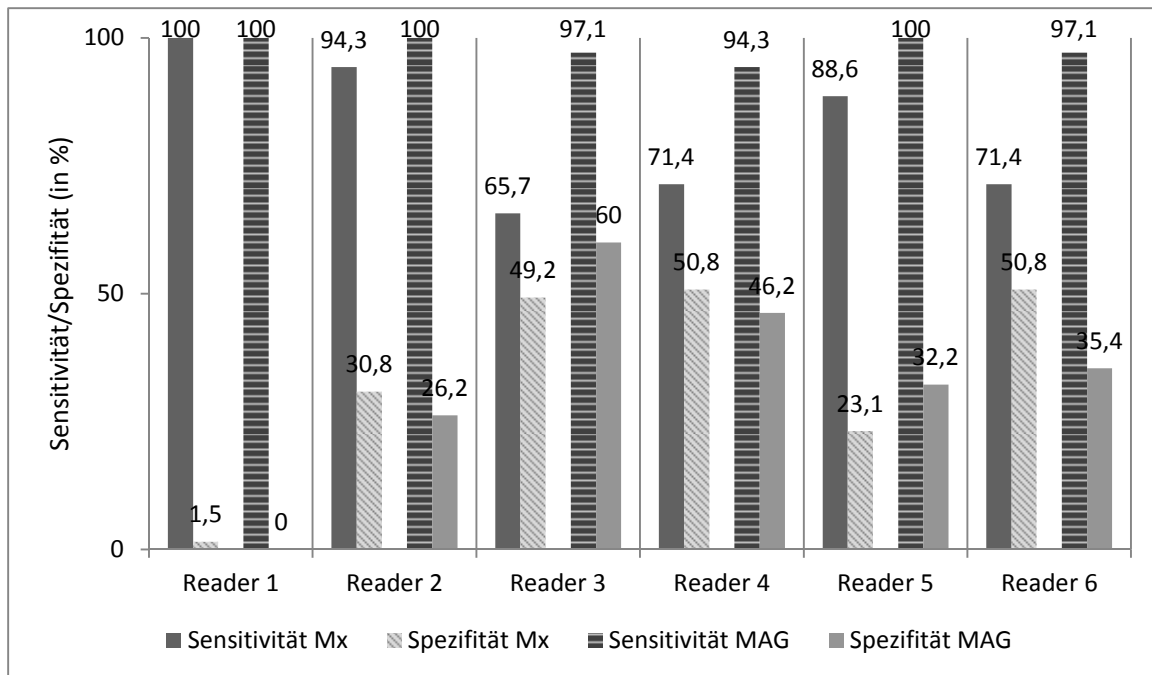


Abb. 10: Säulendiagramm Sensitivität und Spezifität Mx und MAG für den Grenzwert 3 der modifizierten BI-RADS – Skala.

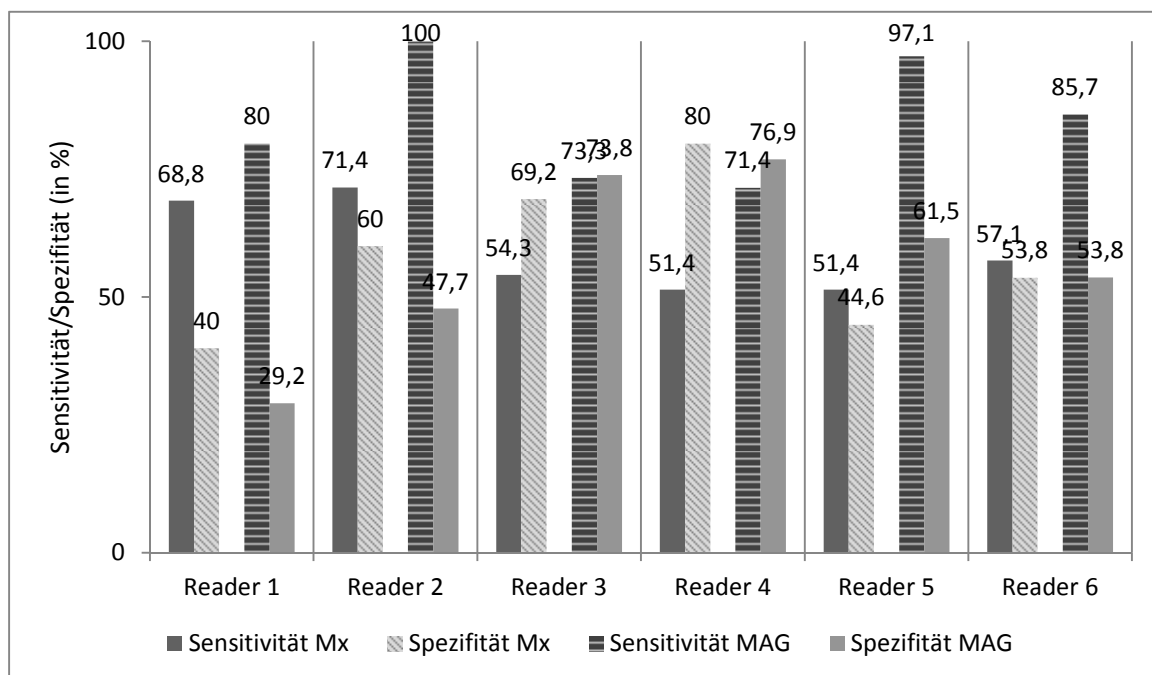


Abb. 11: Säulendiagramm Sensitivität und Spezifität Mx und MAG für den Grenzwert 4a der modifizierten BI-RADS – Skala

Cut-Off BI-RADS 3							
Reader		1	2	3	4	5	6
Sensitivität	Mx	100%	94,3%	65,7%	71,4%	88,6%	71,4%
	MAG	100%	100%	97,1%	94,3%	100%	97,1%
Spezifität	Mx	1,5%	30,8%	49,2%	50,8%	23,1%	50,8%
	MAG	0,0%	26,2%	60%	46,2%	32,3%	35,4%
PPV	Mx	0,354	0,423	0,411	0,439	0,383	0,439
	MAG	0,350	0,422	0,567	0,485	0,443	0,447
NPV	Mx	1,000	0,909	0,727	0,767	0,789	0,767
	MAG	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tab. 14: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für den Grenzwert 3 der modifizierten BI-RADS – Skala

Cut-Off BI-RADS 4a							
Reader		1	2	3	4	5	6
Sensitivität	Mx	68,6%	71,4%	54,3%	51,4%	51,4%	57,1%
	MAG	80,0%	100%	74,3%	71,4%	97,1%	85,7%
Spezifität	Mx	40,0%	60,0%	69,2%	80,0%	44,6%	53,8%
	MAG	29,2%	47,7%	73,8%	76,9%	61,5%	53,8%
PPV	Mx	0,381	0,490	0,487	0,581	0,333	0,400
	MAG	0,378	0,507	0,605	0,625	0,576	0,500
NPV	Mx	0,703	0,796	0,738	0,754	0,630	0,700
	MAG	0,731	1,000	0,842	0,833	0,976	0,875

Tab. 15: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für den Grenzwert 4a der modifizierten BI-RADS – Skala

6. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit einer zusätzlichen digitalen Vergrößerungsaufnahme zur Beurteilung von suspekten Mikroverkalkungen, da die Sichtbarkeit sowohl bezüglich der Anzahl als auch der Morphologie von Mikroverkalkungen in der Vergrößerungsaufnahme deutlich besser ist. Hauptsächlich dafür verantwortlich ist die bessere Ortsauflösung der digitalen Vergrößerungsaufnahme im Vergleich zur gezoomten Übersichtsaufnahme. Darüber hinaus könnten weitere Faktoren wie zum Beispiel die optimierte fokale Kompression durch ein kleines Paddle Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse gehabt haben. Von besonderer Bedeutung ist jedoch, ob beziehungsweise wie sehr sich die verbesserte Sichtbarkeit von Mikrokalk in der digitalen Vergrößerungsaufnahme positiv für die Patientinnen auswirkt. So würden Patientinnen dann profitieren, wenn durch die zusätzliche Aufnahme unnötige Biopsien entfallen würden oder wenn eine Karzinomdiagnose frühzeitig gestellt werden würde.

Frühere Studien, zum Beispiel von Fischer et al. (2002) (62), kommen zu dem Ergebnis, dass zusätzliche Vergrößerungsaufnahmen zu keiner statistisch relevanten Verbesserung in der diagnostischen Genauigkeit von Mikroverkalkungen führen. Zwar waren die Ergebnisse für die Vergrößerungsaufnahme durchweg besser, es wurde jedoch bei keinem der vier Reader eine statistische Signifikanz erreicht und somit kamen Fischer et al. zu dem Schluss, das Zoomen der digitalen Übersichtsaufnahme könne die zusätzliche Vergrößerungsaufnahme ersetzen. Vier Reader bewerteten damals die Mammogramme von 55 Patientinnen mit 57 suspekten Mikroverkalkungen (21 maligne, 36 benigne) mit Hilfe der BI-RADS – Klassifikation. Die Erfahrung im Befunden von Mammographien schwankte zwischen einem und über 15 Jahren: So verfügten zwei der Reader über mehr als 15 Jahre Erfahrung, einer über drei Jahre und ein Reader über ein Jahr. In der Konsequenz ergaben sich für Fischer et al. durch die Möglichkeit des Verzichtes auf die zusätzliche Vergrößerungsaufnahme eine potentielle Verbesserung des Work – Flows und vor allem die Reduzierung der Strahlenexposition für die Patientinnen sowie die geringere Verlaufskontrollrate im Rahmen des Mammographie – Screenings. In jüngeren Studien fanden Kim et al. (61) heraus, dass Vergrößerungsaufnahmen mit dem Zoomfaktor 1,8 der gezoomten digitalen Übersichtsaufnahme überlegen sind. Drei Reader mit jeweils einem, zwei und zehn Jahren Erfahrung im Befunden von Mammographien analysierten hier 120 Mikrokalk –

Cluster bei 111 Patientinnen. Ein Jahr später (2010) veröffentlichten Kim et al. (60) eine weitere Studie, bei der drei Reader 185 Mikrokalk – Cluster bewerteten, um Vergrößerungsaufnahmen mit dem Zoomfaktor 1,8 mit gezoomten Übersichtsaufnahmen (Vergrößerungsfaktor 2,0) zu vergleichen. Die Befundungserfahrung betrug in dieser Studie vier, fünf und sieben Jahre. Die Unterschiede zwischen digitaler Vergrößerungsaufnahme und gezoomter digitaler Übersichtsaufnahme waren statistisch nicht signifikant. Weder AUC noch Sensitivität oder Spezifität der Malignitätswahrscheinlichkeit im Sinne einer modifizierten BI-RADS – Skala wiesen statistisch signifikante Unterschiede auf. Eine weitere Studie von Moraux-Wallyn et al. (68) erreichte bezüglich Sensitivität, Spezifität, negativem prädiktivem Wert (NPV) und positivem prädiktivem Wert (PPV) zwar bessere Werte für die geometrische Vergrößerungsaufnahme im Vergleich zur gezoomten, digitalen Übersichtsaufnahme, es konnte jedoch auch hier keine statistische Signifikanz erreicht werden. Zwei, „erfahrene“ (68) Reader analysierten in dieser Studie 88 Mikrokalk – Cluster.

Ein möglicher Grund für die fehlende, statistische Signifikanz in all diesen genannten Studien ist die geringe Anzahl an Readern, aus der natürlich eine geringere statistische Trennstärke oder Testschärfe (sogenannte Power) resultiert. Für zwei der sechs Reader in dieser Studie konnte ebenfalls keine statistische Signifikanz erreicht werden, jedoch zeichnete sich bei einem der beiden eine Tendenz zur Bevorzugung der Vergrößerungsaufnahme (MAG) ab. Einer der oben genannten Reader verfügte über acht und einer über fünf Jahre Erfahrung im Befunden von Mammographien. Die durch eine Statistikerin durchgeführte Power – Analyse dieser Studie setzte für die Zahl von 100 zu bewertenden Fällen eine Anzahl von sechs Readern voraus. Keine der vorhergehenden Studien erfüllte die Anzahl von Readern in Kombination mit den auszuwertenden Fällen.

In dieser Studie wurde wie bei der Studie von Kim et al. eine maximale geometrische Vergrößerung von 1,8 verwendet und mit einem Zoomfaktor von 2,0 für die digitale Übersichtsaufnahme verglichen, um einen eventuellen Vorteil für die digitale Vergrößerungsaufnahme herauszustellen. Es zeigte sich, dass die geometrische, digitale Vergrößerungsaufnahme der gezoomten digitalen Übersichtsaufnahme insgesamt statistisch signifikant überlegen ist. Bezüglich der modifizierten BI-RADS – Einteilung erzielten alle Reader ein besseres Ergebnis für die Vergrößerungsaufnahme (MAG). Somit ist diese Studie die erste, die in Kombination für

alle sechs Reader zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen digitaler Vergrößerungsaufnahme und gezoomter, digitaler Übersichtsaufnahme gelangt. Die Erfahrung im Befunden von Mammographieaufnahmen betrug zwischen 1,5 und 19 Jahren, im Durchschnitt 8,6 Jahre. Die weite Bandbreite an Mammographieerfahrung könnte ein weiterer Vorteil dieser Studie sein, der sich sowohl in signifikanten als auch in nichtsignifikanten Ergebnissen darstellt. Kimme-Smith et al. (69) konnten zeigen, dass die Erfahrung im Befunden von Mammographien einen positiven Einfluss auf die Beurteilung von Mikroverkalkungen sowohl in gezoomten, digitalen Übersichtsaufnahmen als auch in Vergrößerungsaufnahmen hat. Daraus könnte der Rückschluss gezogen werden, dass die im Vergleich zu anderen Studien größere Befundungserfahrung einen Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse gehabt haben könnte. Vor allem, da in den vorangegangenen Studien insgesamt mehr unerfahrene Befunder, also mit weniger als 5 Jahren Befundungserfahrung auf dem Gebiet der Mammographie, die Analysen vornahmen. Sollten jedoch lediglich unerfahrenere Befunder von der zusätzlichen Vergrößerungsaufnahme profitieren und somit die zusätzliche Strahlenexposition für Patientinnen nur aus einem Mangel an Erfahrung der Befunder stattfinden, wäre das sowohl in der diagnostischen als auch in der Screeningmammographie nicht vertretbar. Besonders im Screening von potentiell gesunden Frauen muss die effektive Strahlendosis so gering wie möglich gehalten werden und eine mögliche Reduzierung mittels Verzicht auf die zusätzliche, digitale Vergrößerungsaufnahme muss kritisch abgewägt werden (70) (71). Doch die fehlende Befundungserfahrung ist nicht die Ursache für die Ergebnisse dieser Studie, da zwei Reader mit einer Befundungserfahrung ≥ 5 Jahren (jeweils 5 und 8 Jahre) ein nichtsignifikantes Ergebnis erzielten. Selbst wenn man die Reader in zwei Gruppen unterteilt, nämlich in weniger erfahrene (im Durchschnitt 3,5 Jahre) und erfahrene Befunder (im Durchschnitt 11,7 Jahre), erreichen pro Gruppe jeweils zwei von drei Befundern statistisch signifikante Ergebnisse. Ein weiterer und wesentlicher Unterschied zwischen dieser Studie und den vorangegangenen Studien liegt in der Dignität der Mikroverkalkungen begründet. Während die anderen Studien bis auf zwei Ausnahmen ausschließlich suspekten und damit biopsiewürdigen Mikrokalk einschließen, beinhaltet diese Studie auch entweder per Biopsie als benigne gesicherte oder im 24 – monatigen Verlauf benigne Mikroverkalkungen. Fischer et al. (2002) (62) und Kim et al. (2009) (59) bilden die beiden Ausnahmen; es handelt sich allerdings bei beiden Studien um Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen.

Eine Einschränkung für die Sichtbarkeit von Mikroverkalkungen ist die Streustrahlung. Diese kann bei der digitalen Mammographie effektiv durch die Air-Gap – Technik reduziert werden, die zudem den Vorteil bietet, dass das Raster weggelassen werden kann, wodurch es zusätzlich zu einer Dosisreduktion kommt. Da das menschliche Auge Mikroverkalkungen bis 130 µm erkennen kann (72), stellt es kaum eine Limitation dar, solange man eine beliebige Vergrößerung zulässt. Ein Grund für das verbesserte diagnostische Outcome der Vergrößerungsaufnahme ist die kleinere Pixelgröße; dies bedeutet eine zunehmende Bildschärfe und einen besseren Bildkontrast, durch den insbesondere Mikroverkalkungen besser abgrenzbar werden. Dieser Effekt wurde bereits 2005 von Ruschin et al. beschrieben (73). Selbst winzigste Mikroverkalkungen werden sichtbar, was natürlich eine große Bedeutung für die Beurteilung der Ausdehnung einer Läsion hat. Daraus ergibt sich eine verbesserte präoperative Planung bezüglich des Resektionsrandes einer malignen Läsion und eine Erleichterung der Arbeitsabläufe für den Chirurgen. Nachresektionen können auf ein Minimum beschränkt werden (73). Des Weiteren werden durch die kleinere Pixelgröße in Vergrößerungsaufnahmen mehr Informationen beziehungsweise Photonen in mehr Pixeln abgebildet (74). Es resultiert eine höhere Ortsauflösung, der Kontrast wird erhöht und Mikroverkalkungen können schärfer vom umgebenden Gewebe beziehungsweise überlagernden Strukturen abgegrenzt werden. Es ist bekannt, dass Überlagerungen die Detektion von Mikroverkalkungen deutlich erschweren (74). Durch die Verwendung eines kleinen Paddles bei der Anfertigung einer Vergrößerungsaufnahme werden die Überlagerungen mehr reduziert, als bei der herkömmlichen Anfertigung einer Vergrößerungsaufnahme ohne kleines Kompressionspaddle. Die zusätzliche Spotkompression führte unter anderem zu einer besseren diagnostischen Genauigkeit in dieser Studie.

Eine Einschränkung dieser Studie ist, dass die einzelnen Reader durch die Spotkompressionsaufnahme stets wussten, ob sie eine Übersichtsaufnahme oder eine Vergrößerungsaufnahme vor sich hatten. Außerdem wurden sie beim Vorliegen mehrerer Mikroverkalkungen in einer Aufnahme vom Studienarzt darauf hingewiesen, welche Mikroverkalkungen zu bewerten waren. Ein weiteres mögliches Bias ist die Anzahl und Dauer der Sitzungen, in denen die einzelnen Reader die Mammographien beurteilten. Drei Reader beurteilten alle Fälle in einer Sitzung, zwei Reader benötigten zwei Sitzungen, um alle Mammographien zu analysieren, und ein Reader benötigte drei

Sitzungen. Das Konzentrationsvermögen könnte sich somit unterschiedlich auf die Bewertungen ausgewirkt haben.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass lediglich ein Aufnahmegerät in dieser Studie verwendet wurde (siehe 4.2. Technische Daten der eingesetzten Mammographiesysteme). Ob und inwieweit die Ergebnisse auf ein anderes Gerät mit anderer Pixelgröße, unterschiedlichem Bildrauschen oder anderer Größe des Kompressionspaddles übertragbar sind, muss in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

Letztendlich werden digitale Vergrößerungsaufnahmen mittels einer höheren Strahlendosis erstellt, somit könnte die signifikante Verbesserung der Sichtbarkeit der Mikroverkalkungen auch in der höheren Strahlendosis begründet sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass selbst in der digitalen Mammographie mit der Möglichkeit der elektronischen Vergrößerung (Zoom) und der Befundung an hochauflösenden Monitoren die echte, digitale Vergrößerungsaufnahme unverzichtbar für die Sichtbarkeit und Klassifikation von Mikroverkalkungen bleibt.

8. Adnex

Charité Universitätsmedizin – Brustzentrum, Thema der Studie:

Digitale Mammographie: Bedeutung der Vergrößerungsaufnahme für die Differentialdiagnose von Mikroverkalkungen

FALL Radiologe: _____

Datum: _____

I. Teil: Übersichtsaufnahme

„Malignomwahrscheinlichkeit“:

unauffällig |.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....| malignomtypisch
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Auf einer Skala von 1 bis 100,
auf der 1 unauffällig und 100 malignomtypisch bedeutet:

Beurteilung nach BI-RADS:

- BI-RADS I (unauffällig)
- BI-RADS II (sicher benigne)
- BI-RADS III (wahrscheinlich benigne)
- BI-RADS IV (möglicherweise maligne)
 - IV a (geringes Malignomrisiko)
 - IV b (mittelgradiger Verdacht auf Malignität)
 - IV c (mäßig suspekta Läsionen, jedoch ohne die klassischen Malignitätscharakteristika)
- BI-RADS V (malignomtypisch)

II. Teil: Vergrößerungsaufnahme

„Malignomwahrscheinlichkeit“:

unauffällig |.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....|.....| malignomtypisch
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Auf einer Skala von 1 bis 100,
auf der 1 unauffällig und 100 malignomtypisch bedeutet:

Beurteilung nach BI-RADS:

- BI-RADS I (unauffällig)
- BI-RADS II (sicher benigne)
- BI-RADS III (wahrscheinlich benigne)
- BI-RADS IV (möglicherweise maligne)
 - IV a (geringes Malignomrisiko)
 - IV b (mittelgradiger Verdacht auf Malignität)
 - IV c (mäßig suspekta Läsionen, jedoch ohne die klassischen Malignitätscharakteristika)
- BI-RADS V (malignomtypisch)

Zusätzliche feine Mikroverkalkungen:

- keine
- geringfügig mehr (diagnostisch irrelevant)
- deutlich mehr (diagnostisch relevant)

„Subjektive Einschätzung“:

- Darstellung in der Übersichtsaufnahme deutlich besser (diagnostisch relevant)
- Darstellung in der Übersichtsaufnahme etwas besser (diagnostisch nicht relevant)
- Keine wesentlichen Unterschiede
- Darstellung in der Vergrößerungsaufnahme etwas besser (diagnostisch nicht relevant)
- Darstellung in der Vergrößerungsaufnahme deutlich besser (diagnostisch relevant)

Kommentar:.....
.....

Literaturverzeichnis

1. **Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T.** *Mammakarzinom Interdisziplinär.* Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 2010.
2. **Robert Koch-Institut, epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.** *Krebs in Deutschland 2007/2008.* Berlin : Robert Koch-Institut und -Gesellschaft und epidemiologisches Krebsregister in Deutschland e.V., 2012.
3. **Schneeweiss, A.** Das Mammakarzinom - Wo stehen wir heute, wo gehen wir hin? *Onkopipeline.* 2009, Bd. 4, 2, S. 133.
4. **Wallwiener D.** Mitten im Leben - Fünf Jahre Mammographie-Screening-Programm. [Hrsg.] Georg Thieme Verlag KG. *Senologie.* 2011, 8, S. 91.
5. **Stronegger W-J, Rásky E.** Nutzen des bevölkerungsweiten Mammographiescreenings. *Dtsch Med Wochensh.* 2003, 128, S. 2329-2330.
6. **Braun S, Kiechle M, Harbeck N.** Mammakarzinom: Biologische Grundlagen, Klassifikation und prognostische Faktoren. *Der Internist.* 2002, 43, S. 329 - 339.
7. **Sohal D, Baustian G H, Rao D S, Choy E, Sweet K, Jones R.** www.clinicalkey.com. [Online] 29. Mai 2010. [Zitat vom: 4. Dezember 2012.]
8. **Kubista E.** Das Mammakarzinom: Zahlen und Fakten. 2001, 151, S. 548-551.
9. **Hesch R D, Thommen A, Beckmann M W.** Das Mammakarzinom: Molekularpathologie - Molekulargenetik - Präventionsstrategien. *Der Gynäkologe.* 1997, 30, S. 969-976.
10. **Bühling K J, Lepenies J, Witt K.** *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie.* München Jena : Elsevier - Urban & Fischer, 2004.
11. **Schiebler T, Schmidt, W Zilles, K.** *Anatomie.* Berlin Heidelberg New York : Springer Verlag, 1995.
12. **Schulz-Wendtland R, Sinn H-P.** Radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms, Teil 1: Pathologie und Röntgenmammographie. *Der Onkologe.* 2004, 10, S. 757-781.
13. **Petračić B, Mörl F K , Bähr R , Wenzel R.** Mammasarkome. *Langenbeck's archives of surgery.* 1970, 326, S. 239-245.
14. **Singletery E S, Allred C, Ashley P.** Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002, 220, S. 3628–3636.
15. **Meden H.** *Mammakarzinom: Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie.* Berlin : Walter de Gruyter, 2009.

16. **Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C.** MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C.* 2008, Bd. 107, 1, S. 1-14.
17. **Heywang-Köbrunner S, Schreer I.** *Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differentialdiagnosen und Interventionen.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2003.
18. **Gunsoy N B, Garcia-Closas M, Moss S M.** Modelling the overdiagnosis of breast cancer due to mammography screening in women aged 40-49 in the United Kingdom. *Breast Cancer Res.* 2012, Bd. 14, 6, S. R152.
19. **Hofvind S, Geller B M, Skelly J, Vacek P M.** Sensitivity and specificity of mammographic screening as practised in Vermont and Norway. *Br J Radiol.* 2012, Bd. 85, 1020, S. 1226-32.
20. **Cosar Z S, Cetin M, Tepe T K, Cetin R, Zarali A.** Concordance of mammographic classifications of microcalcifications in breast cancer diagnosis. Utility of the Breast Imaging Reporting Data System (fourth edition). *Journal of clinical Imaging.* 2005, 29, S. 389-395.
21. **Kreienberg R, Albert U S, Follmann M, Knopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T.** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *www.AWMF.org.* [Online] 2012. [Zitat vom: 8. Dezember 2012.]
22. **Azavedo E, Zackrisson S, Mejåre I, Heibert Arnlind M.** Is single reading with computer-aided detection (CAD) as good as double reading in mammography screening? A systematic review. *BMC Med Imaging.* 2012, 22, S. 22.
23. **Gufler H, Buitrago-Téllez CH, Madjar H, Allmann KH, Uhl M, Rohr-Reyes A.** Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. *Acta Radiol.* 2000, Bd. 41, 3, S. 217-221.
24. **Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG.** US of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 2002, Bd. 22, 2, S. 269-280.
25. **Nagashima T, Hashimoto H, Oshida K, Nakano S, Tanabe N, Nikaido T, Koda K, Miyazaki M.** Ultrasound Demonstration of Mammographically Detected Microcalcifications in Patients with Ductal Carcinoma in situ of the Breast. *Breast Cancer.* 2005, Bd. 12, 3, S. 216-220.

26. **Berment H, Dolores M, Genevois A, Dacher J N.** MR-galactography: a new way to explore nipple discharges. [Hrsg.] Elsevier. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011, Bd. 39, 5, S. 315-320.
27. **Wenkel E, Janka R, Uder M, Doellinger M, Melzer K, Schulz-Wendtland R, Schwab S A.** Does direct MR galactography have the potential to become an alternative diagnostic tool in patients with pathological nipple discharge? [Hrsg.] Elsevier. *Clin Imaging.* 2011, Bd. 35, 2, S. 85-93.
28. **Schubert, Roberto.** *Leitfaden MRT - Indikationen für Zuweiser.* Berlin : ABW Wissenschaftsverlag, 2008.
29. **Gerber B, Freund M, Reimer T.** Rezidiertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. 2010, 107 (6), S. 85-91.
30. **Voodg AC, Nielsen M, Peterse J L.** Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. 15. March 2011, 19 (6), S. 1688-1697.
31. **Bördlein I.** Bei Krebsvorstufen der Brust betragen die Heilungschancen nahezu 100 Prozent. 20. Mai 2010.
32. **Weigel S, Decker T, Korsching E, Hungermann D, Böcker W, Heidel W.** Calcifications in digital mammography screening: improvement of early detection of invasive breast cancers? *Radiology.* 2010, 255, S. 738-745.
33. **Reuter G, Hoffmann R, Bier B.** Digitale Vergrößerungsmammographie. *Radiologie.* 1993, 33, S. 260-266.
34. **Bent C K, Bassett L W, D'Orsi K J, Sayre J W.** The Positive Predictive Value of BI-RADS Microcalcification Descriptors and Final Assessment Categories. May 2010, 194 (5), S. 1378-1383.
35. **Freyschmidt.** *Handbuch diagnostische Radiologie - Urogenitaltrakt, Retroperitoneum, Mamma.* Berlin Heidelberg New York : Springer- Verlag, 2004.
36. **Lanyi M.** An analysis of 136 groups of microcalcification of benign origin. How specific is the "triangle principle". Februar 1982, 136 (2), S. 182-8.
37. **Murakami R, Kumita S, Tani H, Yoshida T, Sugizaki K, Kuwako T, Kiriya T, Hakozaiki K, Okazaki E, Yanagihara K, Iida S, Haga S, Tsuchiya S.** Detection of breast cancer with a computer-aided detection applied to full-field digital mammography. *J Digit Imaging.* 2013, 26 (4), S. 768-73.

38. **Jian W, Sun X, Luo S.** <http://www.biomedical-engineering-online.com>. *Biomed Eng Online*. [Online] 19. Dec 2012. [Zitat vom: 8. Nov 2013.] <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/11/1/96>.
39. **Nakayama R, Watanabe R, Namba K, Takeda K, Yamamoto K, Katsuragawa S, Doi K.** Computer-Aided Diagnosis Scheme for Identifying Histological Classification by Use of Follow-up Magnification Mammograms. *Acad Radiol*. 2006, 13, S. 1219-1228.
40. **Jiang Y, Nishikawa R M, Schmidt A, Metz C E, Giger M L, Doi K.** Improving Breast Cancer Diagnosis with Computer-aided Diagnosis. 1999, 6, S. 22-33.
41. **Frouge C, Guinebretiere J-M, Juras J, Fertil B, Benali H, Contesso G, Di Paola R, Blery M.** Polyhedral Microcalcifications on Mammograms: Prevalence and morphometric analysis. 1996, 167, S. 621-624.
42. **Fischer U, Helbich T, Pfarl G:.** *Mammographiebefundung nach BI-RADS. Illustrierte Anleitung zur einheitlichen Befunderstellung von Mammographie, Mammasonographie, MR Mammographie: Deutsche Ausgabe Breast Imaging and Reporting Data System des ACR*. Stuttgart : Thieme, 2006.
43. **Fischer U.** *Röntgenmammographie*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2003.
44. **Roth-Ganter, G.** *Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2002.
45. **Schulz-Wendtland R, Hermann K-P, Bautz W,.** Digitale Mammographie. *Radiologie up2date*. 2004, 4, S. 327-348.
46. **Hermann K-P, Funke M, Grabbe E.** Physikalisch-technische Aspekte der digitalen Mammographie. *Der Radiologe*. 2002, 42, S. 256-260.
47. **Bick U, Diekmann F.** Digital Mammography: What do we know and what don't we know. *Eur Radiol*. 2007.
48. **Obenauer S, Luftner-Nagel S, von Heyden D, Munzel U, Baum F, Grabbe E.** Screen film vs full-field digital mammography: image quality, detectability and characterization of lesions. *Eur Radiol*. 2002, 12 (7), S. 1697-702.
49. **Wiebringhaus R, John V, Müller R-D, Hirche H, Voß M, Callies R.** ROC-Analyse zur Bildqualität der digitalen Lumineszenzradiographie im Vergleich zu herkömmlichen Film-Folien-Systemen auf dem Gebiet der Mammographie. *Akt Radiol*. 1995, 5, S. 263-267.
50. **Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Säbel M, Böhner C, Dobritz M, Bautz W.** Experimentelle Untersuchungen zur Bildgüte konventioneller Film-Folien-Mammographie, digitaler Mammographie mit Speicherfolien in Vergrößerungstechnik

und voll digitaler Mammographie in CCD-Technik. *Fortschr Röntgenstr.* 2001, 173, S. 965-968.

51. **Grebe S, Diekmann F, Bick U, Paepke S, Winzer H J, Hamm B.** Erste klinische Erfahrungen mit der digitalen Vollfeldmammographie. *Zentralblatt für Gynäkologie.* 2000, Bd. 122, S. 589-594.

52. **Obenauer S, Hermann K-P, Schorn C, Funke M, Fischer U, Grabbe E.** Digitale Vollfeldmammographie: Phantomstudie zur Detektion von Mikrokalk. *Fortschr Röntgenstr.* 2000, 172, S. 646-650.

53. **Fischer U.** Konventionelle oder digitale Mammographie? *WMW.* 2001, S. 552-555.

54. **Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, Polanczyk CA.** Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2013, 22 (3), S. 217-24.

55. **Sickles EA.** Further experience with mikrofokal spot magnification mammography in the assessment of clustered microcalcifications. *Radiology.* 1980, 137, S. 9-14.

56. —. Mammographic detectability of breast microcalcifications. *Am J Roentgenol.* 1982, 139, S. 913-918.

57. **Law J.** Breast dose from magnification films in mammography. *Br J Radiol.* 2005, 78, S. 816-20.

58. **Faulkner K, Wallis MG, Neilson F, Whitaker CJ.** Evaluation of the population dose to the UK population from the National Health Service Breast Screening Programme. 2008, 129 (1-3), S. 184-90.

59. **Kim M J, Kim E-K, Kwak J Y, Son E J, Youk J H, Choi S H, Han M, Oh K K.** Characterization of microcalcification: can digital monitor zooming replace magnification mammography in full-field digital mammography? *Eur Radiol.* 2009, 19, S. 310-317.

60. **Kim M J, Youk J H, Kang D R, Choi S H, Kwak J Y, Son E J, Kim E-K.** Zooming method (x2.0) of digital mammography vs digital magnification view (x1.8) in full-field digital mammography for the diagnosis of microcalcifications. *Br J Radiol.* 2010, 83, S. 486-492.

61. **Koutalonis M, Delis H, Pascoal A, Spyrou G, Costaridou L, Panayiotakis G.** Can electric zoom replace magnification in mammography? A comparative Monte Carlo study. *Br J radiol.* 2010, 83, S. 569-577.

62. **Fischer U, Baum F, Obenauer S, Funke M, Hermann K-P, Grabbe E.** Digitale Vollfeldmammographie: Vergleich zwischen radiographischer Direktvergrößerung und digitalem Monitorzooming. *Radiologe.* 2002, 42, S. 261-264.

63. **Vogl T J, Reith W, Rummeny E J:** *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. Berlin Heidelberg : Springer, 2011.
64. **Barth V.** *Atlas der Mammadiagnostik*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2006.
65. **Obuchowski, N A:** Sample Size Tables For Receiver Operating Characteristic Studies. *AJR*. 2000, 175, S. 603 - 608.
66. **Oestmann J-W, Galanski M:** ROC: Methodik zum Vergleich der diagnostischen Leistung bildgebender Verfahren. *RöFo*. 1989, 151 (1), S. 89-92.
67. **Holling H, Gediga G.** *Statistik - Deskriptive Verfahren*. Göttingen Bern Wien Paris Oxford Prag Toronto : Hogrefe, 2011.
68. **Moraux-Wallyn M, Chaveron C, Bachellet F, Taieb S, Ceugnart L.** Comparison between electronic zoom and geometric magnification of clusters of microcalcifications on digital mammography. *J Radiol*. 2010, 91, S. 879-83.
69. **Kimme-Smith C, Gold RH, Bassett LW, Gormley L, Morioka C.** Diagnosis of breast calcifications: comparison of contact, magnified, and television-enhanced images. *AJR Am J Roentgenol*. 1989, 153, S. 963-7.
70. **Weigel S, Girnus R, Czwoydzinski J, Decker T, Spital S, Heindel W.** Digital mammography screening: average glandular dose and first performance parameters. *RöFo*. 2007, 179, S. 892-5.
71. **(ESR), European Society of Radiology.** White paper on radiation protection by the European Society of Radiology. *Insights Imaging*. 2011, 2 (4), S. 357-362.
72. **Cowen AR, Launder JH, Jaday M, Brett DS.** Visibility of microcalcifications in computed and screen-film mammography. *Phys Med Biol*. 1997, 42 (8), S. 1533-48.
73. **Ruschin M, Hemdal B, Andersson I, Börjesson S, Håkansson M, Båth M, Grahn A, Tingberg A.** Threshold pixel size for shape determination of microcalcifications in digital mammography: a pilot study. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005, 114 (1-3), S. 415-23.
74. **Lai C-J, Shaw JJ, Whitmann GJ, Johnston DA, Yang WT, Selinko V, Arribas E, Dogan B, Kappadath SC.** Visibility of simulated microcalcifications--a hardcopy-based comparison of three mammographic systems. *Med Phys*. 2005, 32 (1), S. 182-94.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Čorbić, geb. Dimitrijevic, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Digitale Mammographie: Bedeutung der Vergrößerungsaufnahme für die Differentialdiagnose von Mikroverkalkungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lisa Čorbić, geb. Dimitrijevic hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Fallenberg EM, Dimitrijevic L, Diekmann F, Diekmann S, Kettritz U, Pöllinger A, Bick U, Winzer KJ, Engelken F, Renz DM. Impact of Magnification Views on the Characterization of Microcalcifications in Digital Mammography. *RöFo*. 2014, 186, S. 274-280:

- Durchführung der klinischen Studie inkl. Akquisition der Fälle, Gestaltung des Fragebogens und des Studiendesigns.
- Erstellung und Überlassung der Primärdaten.

Publikation 2: Dr. med. Fallenberg EM. Impact of Magnification Views on the Characterization of Microcalcifications in Digital Mammography. RSNA in Chicago, USA 29.11. – 04.12.2009

- Durchführung der klinischen Studie inkl. Akquisition der Fälle, Gestaltung des Fragebogens und des Studiendesigns.
- Erstellung und Überlassung der Primärdaten.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Teile der vorliegenden Doktorarbeit sind in folgende Veröffentlichungen und Tagungsbeiträge eingegangen:

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften:

- **Fallenberg EM, Dimitrijevic L, Diekmann F, Diekmann S, Kettritz U, Pöllinger A, Bick U, Winzer KJ, Engelken F, Renz DM.** Impact of Magnification Views on the Characterization of Microcalcifications in Digital Mammography. *RöFo*. 2014, Band 186, S. 274-280

Tagungsbeiträge – Vorträge:

- **Dr. med. Fallenberg EM.** Impact of Magnification Views on the Characterization of Microcalcifications in Digital Mammography. RSNA in Chicago, USA 29.11. – 04.12.2009

Danksagung

Der größte Dank gilt natürlich meinem Doktorvater Prof. U. Bick für die Überlassung des Themas, aber noch viel mehr für die unendliche Geduld und die aufbauenden Worte, wenn mich mal wieder der Mut verlassen hat.

An zweiter Stelle danke ich den ärztlichen Kollegen E.M. Fallenberg, F. Diekmann, S. Diekmann, U. Kettritz, A. Poellinger und D.M. Renz, die sich an der Studie beteiligt haben und ohne deren Mitarbeit ich diese Studie naturgemäß niemals hätte durchführen können.

Aber auch einige Personen aus meinem Privatleben haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen und somit gilt mein ganz besonderer Dank Nermin Čorbić für den entscheidenden Schubs in die richtige Richtung, Marius Boettcher für die Mithilfe bei etlichen Recherchen und Katrin Radzieda in Zusammenarbeit mit Dr. C. Marchand für das letzte Bisschen Inspiration, das noch gefehlt hat.