

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

DISSERTATION

Evaluation der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie mit
jodhaltigem Kontrastmittel als Zusatz zur herkömmlichen
Mammographie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Freyer
aus Nürnberg

Gutachter: 1. PD Dr. med. F. Diekmann
 2. Prof. Dr. med. C. Bremer
 3. PD Dr. med. D. Wormanns

Datum der Promotion: 30.01.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	S. 03
1.1 Epidemiologie.....	S. 03
1.2 Anatomie der Brustdrüse.....	S. 04
1.3 Pathologie des Mammakarzinoms.....	S. 05
1.4 Bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik.....	S. 09
1.4.1 Die Mammographie.....	S. 09
1.4.2 Die Sonographie.....	S. 11
1.4.3 Die Magnetresonanztomographie.....	S. 12
1.5 Grundlagen der Kontrastmittelmammographie.....	S. 14
1.6 Fragestellung.....	S. 16
2. Material und Methoden.....	S. 17
2.1 Studienaufbau.....	S. 17
2.2 Modifikationen des digitalen Mammographiegerätes.....	S. 17
2.3 Die Studienpopulation.....	S. 21
2.4 Auswertemodalitäten.....	S. 23
2.5 Auswertekriterien.....	S. 24
2.6 Statistische Methoden.....	S. 28
3. Ergebnisse.....	S. 30
3.1 Bildbeispiele.....	S. 30
3.2 Auswertung diagnostischer Parameter.....	S. 34
3.2.1 Häufigkeitsverteilungen.....	S. 34
3.2.2 Sensitivität und Spezifität.....	S. 35
3.2.3 ROC-Analyse.....	S. 36
3.2.4 Wilcoxon Test.....	S. 42
3.2.5 Kappamaß Kontrastmittel.....	S. 42
3.3 Auswertung des Anreicherungsverhaltens.....	S. 43
3.3.1 Häufigkeitsverteilung Anreicherung.....	S. 43
3.3.2 Kappamaß Anreicherung.....	S. 46
4. Diskussion.....	S. 48
5. Zusammenfassung.....	S. 58
Literaturverzeichnis.....	S. 60
Abbildungsverzeichnis.....	S. 68

Tabellenverzeichnis.....	S. 69
Abkürzungsverzeichnis.....	S. 70

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau [1]. Trotz aller Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Mammographie bleibt im Durchschnitt jeder vierte bösartige Tumor zumindest in der alleinigen Screeningmammographie unentdeckt [2]. In dichtem Brustdrüsengewebe werden sogar mehr als die Hälfte der malignen Tumoren nicht erkannt [3, 4]. Zwar steht mit der Magnetresonanztomographie (MRT) ein hochsensitives Verfahren zur Verfügung, doch aufgrund des finanziellen und zeitlichen Aufwands wird die Indikation zur Mamma-MRT streng gestellt.

In der vorliegenden Arbeit soll nun evaluiert werden, ob der Einsatz eines jodhaltigen Kontrastmittels in der Röntgenmammographie die Diagnostik des Mammakarzinoms verbessern kann.

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Nach neuesten Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut erkrankten in Deutschland im Jahr 2002 circa 55.100 Frauen an Brustkrebs [1]. Davon waren etwa 42% aller Neuerkrankten unter 60 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 62 Jahren und somit ungefähr 7 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt.

Ungefähr 17.700 Frauen starben nach diesen Schätzungen 2002 an Brustkrebs. Das Mammakarzinom steht in Deutschland mit 17,8% aller Krebssterbefälle bei Frauen an erster Stelle [1]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken liegt bei ca. 9,2% [5]. Betrachtet man die Inzidenzraten des Mammakarzinoms, dann wird sowohl ein stetiger Anstieg der Brustkrebsinzidenz seit 1970, als auch eine deutliche Abhängigkeit der Inzidenz vom Alter erkennbar. So verdoppelte sich in etwa die Neuerkrankungsrate in den letzten 30 Jahren [6].

In der Altersstufe der 35-40 Jahre alten Frauen erkrankten 2002 etwa 50/100.000 Frauen an Brustkrebs. In der Altersstufe der 55-60 Jährigen erkrankten über 250/100.000 Frauen. Diese hohe Inzidenzrate setzte sich in den höheren Altersklassen unvermindert fort. Lediglich bei den über 85jährigen sank sie wieder unter 250/100.000 (siehe Abb.1).

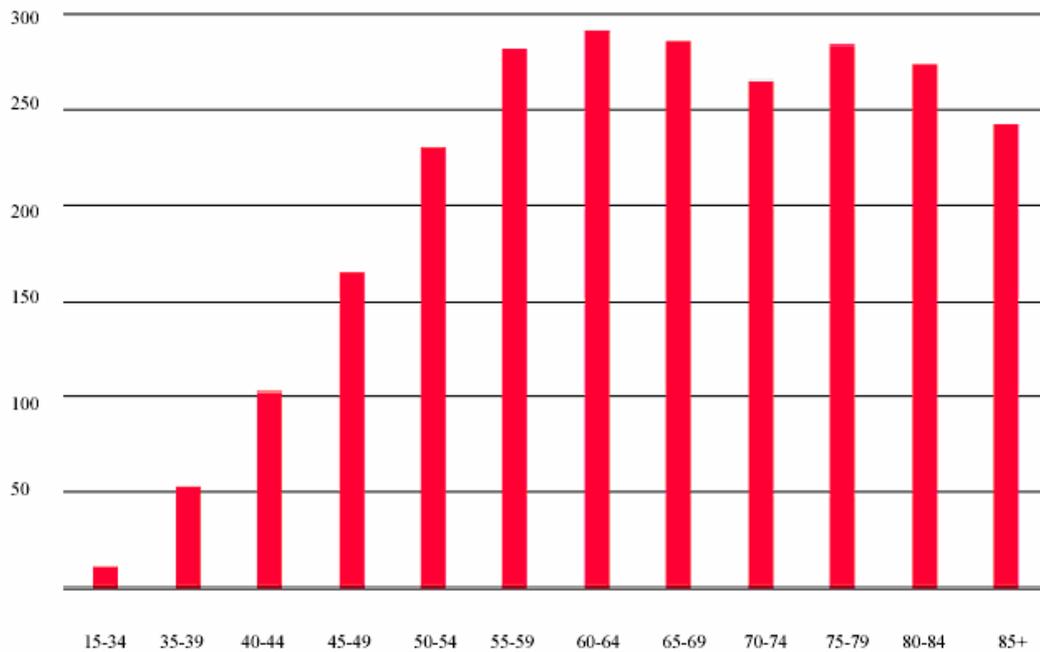


Abb. 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland 2002 (nach GEKID, 2006) [1]

Gegenläufig zu dem Anstieg der Inzidenz sinkt die Mortalitätsrate in den westlichen Industrienationen. In Deutschland ist nach einem kontinuierlichen Anstieg der Mortalitätsrate bis Ende der achtziger Jahre, und einer darauffolgenden Stabilitätsphase seit Mitte der neunziger Jahre eine fallende Tendenz erkennbar [7]. Nach Berry et al. liegt der Anteil des Mammographiescreenings an der Brustkrebsmortalitätssenkung bei 28 – 65% (Median 46%) [8]. Die relative Fünf-Jahres-Überlebenszeit beim Mammakarzinom wird zur Zeit, gesehen über alle Tumorstadien, auf 79% geschätzt [1].

1.2 Anatomie der Brustdrüse

Die weibliche Brustdrüse ist aus fünfzehn bis zwanzig tubuloalveolären Einzeldrüsen (Lobi) aufgebaut, die durch septenartiges Bindegewebe, den Retinacula, von den benachbarten Drüsen getrennt werden. Der die Brust formende Gehalt an Fett bzw. Bindegewebe ist individuell verschieden.

Jede Einzeldrüse läßt sich in ein Gangsystem und ein milchproduzierendes System gliedern.

Die Drüsenendstücke mit ihren Ductus Terminales, die auch als Drüsenläppchen oder Lobuli bezeichnet werden, bilden während der Laktationsphase die milchproduzierende Einheit. Sie liegen in Gruppen zusammen im Bindegewebe der Brust eingebettet und haben Anschluß an das Gangsystem.

Das Gangsystem ist baumartig aufgebaut. Direkt an die Drüsenläppchen schließen sich die Ductus lactiferi an. Mehrere dieser Ductus lactiferi münden in den Hauptausführungsgang, den Ductus lactiferus colligens. Dieser ist an seinem Ende, kurz vor seiner Mündung auf der Brustwarze, spindelförmig zum Sinus lactiferi aufgetrieben.

Ihre milchproduzierende Funktion nimmt die Brustdrüse am Ende einer Schwangerschaft auf. In der Mammographie wird dann das Gewebe extrem dicht, und dadurch kaum mehr beurteilbar. Der Umbau zur laktierenden Mamma wird von einem komplizierten Wechselspiel weiblicher Hormone gesteuert. Prolaktin, Östrogene und Progesterone spielen dabei die wesentliche Rolle. Mit zunehmendem Alter ist die weibliche Brust Umbauprozessen unterworfen. Das Drüsengewebe wird nach und nach durch Fettgewebe ersetzt (Altersinvolution) [9, 10]. Dieser Umbauvorgang ist für die radiologische Mammadiagnostik relevant, denn je höher der Fettanteil in Brüsten ist, desto besser und genauer kann die Brustkrebsdiagnostik erfolgen [2-4]. Je nach prozentualem Drüsengewebsanteil werden die Brüste in der Mammographie nach Einteilungskriterien des American College of Radiology (ACR) in die ACR-Dichtetypen I-IV eingeteilt [11], wobei ACR-Dichtetyp I überwiegend fettreiches Brustparenchym und ACR-Dichtetyp IV sehr dichtes Brustparenchym darstellt [11].

ACR Dichtetyp		
Dichtetyp	Eigenschaft	Beschreibung
I	überwiegend lipomatös	Anteil Drüsengewebe < 25%
II	fibroglandulär	Drüsenanteil 25-50%
III	inhomogen dicht	Drüsenanteil 51-75%
IV	extrem dicht	Drüsenanteil > 75%

Tab. 1: Einteilung in ACR Dichtetyp I-IV nach [11]

1.3 Pathologie des Mammakarzinoms

Die Bezeichnung „Mammakarzinom“ stellt einen Überbegriff für eine ganze Reihe heterogener Tumoren dar. Die verschiedenen Tumoren unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Entstehung, ihrer Prognose und ihrer Therapie.

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist weitgehend unbekannt. Allerdings gibt es einige Risikofaktoren, die dessen Entstehung begünstigen [12]. Zu diesen zählt an erster Stelle das fortgeschrittene Alter. Des weiteren wird angenommen, dass 5-7% aller Mammakarzinome hereditär bedingt sind. Dabei sind Mutationen vor allem in den Tumorsuppressorgenen BRCA-1

und BRCA-2 nachweisbar [12]. Weitere Risikofaktoren, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mit bedingen, werden nach Böcker wie folgt zusammengestellt [13]:

- positive Familienanamnese: Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades
- frühe Menarche: Erste Menarche vor dem 12. Lebensjahr
- späte Menopause: Menopause nach dem 55. Lebensjahr
- Nullipara oder späte erste Geburt
- Adipositas
- Karzinom der kontralateralen Mamma.
- benigne Erkrankungen wie fibrozystische Mastopathie, duktales Hyperplasie und sklerosierende Adenopathie.

Auch starker Alkoholkonsum und eine postmenopausale Hormontherapie werden als Risiko für die Entstehung einer Brustkrebserkrankung diskutiert [12].

Das Mammakarzinom lässt sich in viele histopathologische Entitäten einteilen.

Die histopathologische Einteilung des Mammakarzinoms sieht zum einen eine Trennung in invasive bzw. nicht invasive Karzinome vor, zum anderen werden morphologische Phänotypen berücksichtigt [14]. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die am häufigsten vorkommenden Karzinome:

Pathologie Mammakarzinom	
Nicht invasive Karzinome:	Carcinoma duktales in situ (DCIS) Carcinoma lobuläres in situ (LCIS)
Invasive Karzinome:	duktales (ca. 75%), nicht weiter spezifizierbar lobulär (ca. 10%) sonstige: medullär (ca. 3%) tubulär (ca. 2%) kribriform (ca. 2%) u.a. (ca. 5%)

Tab. 2: pathologische Einteilung von Mammakarzinomen mit Häufigkeiten in % nach [15]

Als Sonderform intraepithelialer Karzinome gilt der Morbus Paget. Es handelt sich um eine ekzematös aussehende Veränderung im Mamillen- bzw. Areolenbereich. Sein Vorkommen ist in der überwiegenden Zahl der Fälle an ein duktales Carcinoma in situ oder an ein duktales Karzinom gebunden [16].

Das Mammakarzinom zeigt innerhalb des Brustdrüsengewebes ein unterschiedliches Verteilungsmuster. Wird die Brust gedanklich in vier, das zentrale Mamillenareal umgebende Quadranten aufgeteilt, so lassen sich in den einzelnen Quadranten verschiedene Häufigkeitsverteilungen der Tumorlokalisation feststellen [14].

Im oberen äußeren Quadranten kommen ungefähr 40-50% der Mammakarzinome vor. Das zentrale Mamillenareal und der obere innere Quadrant stellen für jeweils 12-18% der Mammakarzinome den primären Entstehungsort dar. Am seltensten werden Karzinome in den unteren Quadranten diagnostiziert. Hier kommen sie mit jeweils 5-10% vor [14].

Um das Tumorstadium einheitlich festlegen zu können, werden die Tumorgröße, der tumoröse Befall der Lymphknoten und das Vorhandensein von Fernmetastasen im TNM-System des American Joint Committee on Cancer klassifiziert [17]:

TNM Klassifikation des Mammakarzioms nach AJCC 6th ed. [17]:

T Ausdehnung des Primärtumors	
TX	Tumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Tumor nachweisbar
TIS	Carcinoma in situ
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
LBIS	Lobuläres Carcinoma in situ
TIS (Paget)	Morbus Paget ohne Tumor
T1	Tumor bis 2 cm in größter Ausdehnung
T1mic	Mikroinvasiv 0,1 cm oder weniger
T1a	Tumor bis 0,5 cm
T1b	Tumor 0,5 – 1,0 cm
T1c	Tumor 1,1 – 2,0 cm
T2	Tumor 2,1 – 5,0 cm
T3	Tumor >5,0 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
T4a	Ausdehnung auf Brustwand ohne Pektoralismuskulatur
T4b	mit Ödem (inkl. Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen in der Haut der gleichen Brust
T4c	T4b und T4c
T4d	inflammatorisches Karzinom

Tab. 3: Ausdehnung des Primärtumors T

N Lymphknotenmetastasen	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert <i>oder</i> ipsilateralen klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastasen in ipsilateralen klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Involvierung der axillären Lymphknoten <i>oder</i> in Klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen <i>oder</i> Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastasen in ipsilateralen axillären und an der A. mammaria interna gelegenen Lymphknoten
N3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Tab. 4: *Lymphknotenstatus N*

M Metastasen	
MX	Vorhandensein kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 5: *Metastasen M*

Als wichtigster Prognosefaktor wird bei fehlenden Fernmetastasen der Lymphknotenstatus angesehen. Nach Engel J. et al. ergibt sich dafür folgender Zusammenhang [18]:

Relative Überlebensrate in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus			
		5- Jahresüberleben	10-Jahresüberleben
N0	(n=8968; 60,2%)	95%	86%
1-3 LN	(n=3100; 20,8%)	83%	69%
4-9 LN	(n=1598; 10,7%)	66%	47%
>= 10 LN	(n=1228; 8,2%)	48%	27%

Tab. 6: *relative Überlebensrate nach Lymphknotenstatus*

Die Therapie des Mammkarzinoms basiert auf mehreren interdisziplinären Säulen. Auf einer internationalen Konferenz in St.Gallen werden alle zwei Jahre Richtlinien und Standards der Therapie des Mammkarzinoms diskutiert [19].

Neben der möglichst brusterhaltenden Chirurgie, stehen systemische Chemotherapeutika, endokrine Therapieansätze und radiotherapeutische Behandlungskonzepte im Zentrum der Brustkrebstherapie. Die Heterogenität des Mammkarzinoms bedingt eine individuelle, stadienabhängig geplante Therapie [20].

1.4 Bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik

Zur Zeit sind in der Mammadiagnostik vorwiegend drei bildgebende Verfahren in der klinischen Routine im Einsatz: die Mammographie, die Sonographie und die Magnetresonanztomographie.

1.4.1 Die Mammographie

Die Mammographie wird in der Diagnostik zumeist als Basisuntersuchung angewendet. Das Einsatzgebiet der Mammographie umfasst die Früherkennung maligner Prozesse im Rahmen von Screeningprogrammen und die diagnostische Abklärung unklarer Befunde bei symptomatischen Patienten. Zusätzlich wird die Mammographie in der Nachsorgediagnostik eingesetzt [21]. Die digitale Datenverarbeitung hat sich in den vergangenen Jahren zusehends auch in der Mammographie etabliert. Bei Betrachtung der aktuellen Vergleichsstudien und Entwicklungen ist davon auszugehen, dass die digitale Mammographie das konventionelle Film-Folien-System weiter verdrängen wird [3, 22]. Um die Wertigkeit der Mammographie als diagnostisches Verfahren richtig einschätzen zu können, ist es wichtig, die Möglichkeiten und Grenzen dieser Methode grundlegend zu kennen. In mehreren Studien wurden die Sensitivität und die Spezifität

unter Hinzunahme beeinflussender Faktoren wie Alter der Patientin, Dichte des Brustdrüsengewebes oder Hormonersatztherapie evaluiert [2, 4, 23, 24]. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der Mammographie vor allem von der Brustdrüsendichte abhängig ist. Die Angaben der Sensitivität schwanken zwischen 42,1% für Patientinnen, die jünger als fünfzig Jahre sind und extrem dichtes Brustdrüsengewebe aufweisen und fast 100% für Patientinnen mit abgeschlossener Fettgewebsinvolution. Im Screening-Kollektiv (Frauen über 50 Jahre bis unter 70 Jahre) wird eine Sensitivität von 73,3% angegeben [2]. Ausgehend vom gesamten Patientenkollektiv, ist mit einer Sensitivität von ca. 75% zu rechnen. Die Spezifität variiert, auf das Gesamtkollektiv bezogen, zwischen 75,0% und 98,8% [2, 4, 23, 24]. Für die Mammadiagnostik bedeutet dies eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Mammographieaufnahmen vor allem bei jüngeren Patienten mit dichtem Brustdrüsengewebe.

Bisher ist die Mammographie die einzige etablierte Screeningmethode. Sie weist neben der hohen Sensitivität in fettreichen Brüsten Eigenschaften auf, die sie für ein Screening geeignet erscheinen lassen [25]. Hierzu zählen die Fähigkeit Mikrokalk im prognostisch günstigen Stadien zu detektieren, gute Reproduzierbarkeit, Zeit- und Kosteneffektivität.

Obwohl der mortalitätssenkende Nutzen der Mammographie als Screeningmethode früher grundlegend angefochten wurde [26], herrscht heute weitgehend Einigkeit über den benefitbringenden Effekt des Mammographiescreenings. In einer Metaanalyse der schwedischen Screeningstudien konnte eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeitsrate um 21% im Screeningkollektiv nachgewiesen werden [27]. Eine amerikanische Studie konnte, unter Berücksichtigung verschiedener Mammographiescreeningstudien, eine Mortalitätssenkung von 16% bzw. 19% belegen [28]. Aufgrund des nachgewiesenen Nutzens des Mammographiescreenings wurde vom Deutschen Bundestag im Jahr 2002 die Durchführung eines flächendeckenden Screeningprogrammes in Deutschland beschlossen [29]. Mit der flächendeckenden Realisierung des Programms wird im Frühjahr 2008 gerechnet [30].

Um eine standardisierte Befundung der Mammographieaufnahmen zu gewährleisten, wurden zu den Befundungskriterien des American College of Radiology (ACR) analoge Kriterien auch in Deutschland eingeführt. Dabei werden die Befunde in die Kategorien BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) 0-VI eingeteilt.

BI-RADS Klassifikation		
Kategorie	Bewertung	Beschreibung
0	Zusatzinformationen zur Beurteilung notwendig	Weitere Bildgebung und/oder Voraufnahmen nötig
1	Unauffällig	Normales Erscheinungsbild
2	Gutartiger Befund	Mammographisch erkennbare, eindeutig gutartige Veränderung
3	Wahrscheinlich gutartiger Befund	Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gutartige Veränderung
4	Möglicherweise bösartiger Befund	Kein charakteristischer aber möglicher Hinweis auf Malignität
5	Hochverdächtiger Befund	Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms
6	Bekanntes Karzinom	Bioptisch verifiziertes Karzinom vor endgültiger Therapie

Tab. 7: BI-RADS Klassifikation nach [11]

Kategorie BI-RADS 4 kann optional weiter in BI-RADS 4 a,b,c eingeteilt werden. BI-RADS 4a bedeutet „geringes Malignomrisiko“, BI-RADS 4b „mittelgradiger Verdacht auf Malignität“ und BI-RADS 4c „mäßig suspekter Läsion, jedoch ohne die klassischen Malignitätskriterien“ [11].

Auch die Drüsengewebisdichte folgt einem einheitlichen Einteilungsschema. Sie wird in ACR I-IV eingeteilt (siehe Kap.1.2).

1.4.2 Die Sonographie

Die Sonographie gilt als das wichtigste Zusatzverfahren zur Mammographie [31].

Ergänzend zur Mammographie kann die Sonographie solide Herdbefunde in dichtem Brustdrüsengewebe besser darstellen. Mit der Kombination Mammographie/Sonographie in der Früherkennung von Brustkrebs konnte eine Sensitivität von 97% erreicht werden [4].

Wurde früher der Ultraschall vor allem zur Unterscheidung zwischen Zyste und solidem Herdbefund eingesetzt, haben sich in den vergangenen Jahren dank verbesserter Technik die Indikationsbereiche der Sonographie erweitert [32]. Es konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des Ultraschalls Zusatzinformationen für die Differenzierung solider Herdbefunde ermöglicht werden [33]. Zur Zeit werden neben der sicheren Zystendiagnostik folgende Indikationen für die Sonographie gemäß der Stufe-3-Richtlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland empfohlen: Zur Abklärung mammographisch unklarer Tastbefunde, als differenzialdiagnostische Ergänzungen mammographischer Herdbefunde in dichtem Brustdrüsengewebe, sowie ergänzend

zur Mammographie bei mammographischen Befunden der Klassifikationen BI-RADS IV und V. Außerdem findet die Ultraschalldiagnostik als erste Bildgebungsmodalität bei Tastbefunden junger Frauen, in der Schwangerschaft oder in der Laktationsperiode Verwendung [34].

Weitere Einsatzbereiche der Sonographie sind die ultraschallgesteuerte Feinnadelaspirationszytologie, die Biopsiesteuerung sowie die präoperative Dokumentation der Tumorlokalisation [34].

Die Befundkategorien für die Mammasonographie des American College of Radiology wurden von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) überarbeitet und als europäische Empfehlung herausgegeben. Die Einteilung gibt das Klassifikationsschema sehr ähnlich der Gruppeneinteilung des BI-RADS Lexikon des American College of Radiology mit den Kategorien 0-6 vor [35]. In diesen Kategorien sind Empfehlungen für das weitere Procedere der einzelnen Befundklassen enthalten. Auch in der Sonographie wurden Versuche mit Kontrastmitteln durchgeführt. Eine Kontrastmittelapplikation in der allgemeinen klinischen Routine der Mammadiagnostik konnte sich bisher noch nicht etablieren [36].

1.4.3 Die Magnetresonanztomographie

Ein weiteres, etabliertes Bildgebungsverfahren in der Mammadiagnostik ist die Magnetresonanztomographie. Die MRT ist bisher das Einzige in der klinischen Routine gebräuchliche Verfahren, das kontrastgebende Substanzen zur Detektion des Mammakarzinoms einsetzt.

In der MR-Mammographie wird neben dem morphologischen Erscheinungsbild das dynamische Kontrastmittelverhalten im Brustdrüsengewebe als ein zentraler diagnoseweisender Aspekt analysiert [37-39]. Es werden drei Typen des Kontrastmittelenhancements beschrieben. Diese beruhen auf der unterschiedlichen temporären Veränderung des Kontrastmittelenhancements in der Läsion. Enhancementstyp 1 zeigt eine über die Zeit kontinuierliche Zunahme des Kontrastmittelenhancements. Beim Plateauphänomen, Typ 2, zeigt das Kontrastmittel anfangs ein schnelles Enhancement, dann bleibt das Kontrastmittelenhancement über die Zeit konstant. Typ 3 wird als Wash-out Phänomen beschrieben. Auf die Phase des schnellen Enhancementanstiegs folgt ein rascher Enhancementabfall (siehe Abb. 2).

Im MRT zeigen maligne Läsionen vor allem das wash-out Phänomen oder die Plateauphase, während benigne Läsionen entweder überhaupt nicht, kontinuierlich oder nach Typ 2 enhancen.

Die folgende Graphik veranschaulicht den Zusammenhang:

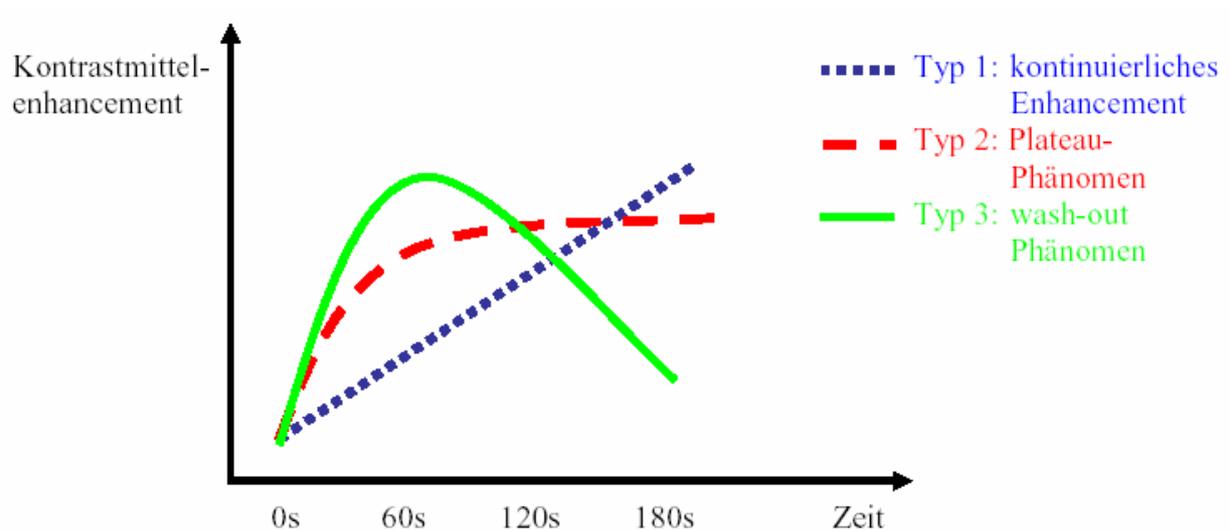


Abb. 2: Kontrastmittelenhancement im Zeitverlauf

Die Magnetresonanztomographie gilt als das sensitivste Nachweisverfahren für invasive Mammakarzinome [40]. Allerdings variiert die Sensitivität in Abhängigkeit des Untersuchungsprotokolls auf Kosten der Spezifität. Die Ergebnisse einer Multicenter-Studie ergaben, dass eine maximal erreichbare Sensitivität von 98,2% mit einer Spezifität von 30,6% gepaart war [38]. Die maximale Spezifität von 69,8% war gepaart mit einer Sensitivität von 85,9% [38]. Dieser Tatbestand, verbunden mit den hohen Untersuchungskosten, erfordert eine strenge Indikationsstellung.

Als gesicherte Indikationen gelten zur Zeit der Rezidivausschluss nach brusterhaltender Therapie, sei es im Rahmen einer Operation oder einer Strahlentherapie, die Primärtumorsuche bei histologisch gesicherter Metastase eines Mammakarzinoms, der Nachweis von Zweitkarzinomen und das Monitoring bei neoadjuvanter Therapie [41].

Für Hochrisikopatientinnen wird an ausgewählten Brustzentren die MR-Mammographie zur Früherkennung eingesetzt [42].

Wie auch in der Mammographie und Sonographie ist die Befunderhebung in der MR-Mammographie standardisiert. Sie folgt den Kategorien BI-RADS 0-6 des American College of Radiology [43].

1.5 Grundlagen der Kontrastmittelmammographie

Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen in der Brustkrebsdiagnostik mittels Mammographie insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe [3, 4], ist es wichtig die Visualisierung neoplastischer Prozesse der Mamma weiter zu verbessern. Die digitale Kontrastmittelmammographie („contrast enhanced digital mammography“, CEDM) ist eine neue Technik, die diesbezüglich weitere Fortschritte verspricht.

Ab einer Größe von 2 – 3 Millimetern Durchmesser induzieren Tumoren durch die Bildung von Angiogenesefaktoren die Neubildung von Gefäßen, um eine ausreichende Versorgung von Sauerstoff und Nährstoffen zu gewährleisten [44]. Im Gegensatz zu Kapillaren gesunden Gewebes haben die Kapillaren von Tumorgefäßen abnorme Eigenschaften. Neben einer Permeabilitätssteigerung ist auch das intravasale Blutvolumen in Tumoren erhöht. Außerdem finden sich arteriovenöse Shunts und aufgrund ungenügender Venen- bzw. Lymphdrainage ein erhöhter interstitieller Druck [45]. Das auf diese Gefäßabnormalitäten zurückzuführende Anflutverhalten des Kontrastmittels kann mit bildgebenden Verfahren dargestellt werden. In der MRT-Diagnostik konnte eine Korrelation des zeitlichen Enhancementverhaltens mit der histologisch bestimmten Dichte von Mikrogefäßen an Biopsiepräparaten gezeigt werden [46].

Erste Versuche mittels Kontrastmittelanreicherung Brustkrebs zu detektieren wurden Anfang der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts unternommen [47]. Hierbei wurde die Computertomographie als diagnostisches Instrumentarium untersucht. Einige Jahre später wurde die digitale Subtraktionsangiographie als eine weitere Möglichkeit Kontrastmittel in der Brustkrebsdiagnostik einzusetzen evaluiert [48]. Bei diesen Experimenten konnten maligne von benignen Neoplasien aufgrund unterschiedlicher Kontrastmittelanreicherungen unterschieden werden. Maligne Läsionen zeigten starke Kontrastmittelanreicherungen, während benigne Neoplasien nicht oder nur schwach anreicherten. Allerdings konnten sich die beiden Methoden aufgrund der zu geringen Orts- bzw. Kontrastaufklärung in der Praxis nicht etablieren.

Neuerdings wurden mit Einführung der digitalen Vollfeldmammographie die technischen Voraussetzungen geschaffen, die Kontrastmittelanreicherung auch mittels Mammographie darzustellen. Hierbei tritt allerdings die Darstellung von Drüsengewebe, wie sonst in der Mammographie üblich, in den Hintergrund. Es geht vielmehr um die alleinige Darstellung des Kontrastmittels in der Brust. Prinzipiell werden zwei mögliche Verfahren der Kontrastmittelmammographie unterschieden: Die digitale dynamische Subtraktionsmammographie und die dual-energy Subtraktionsmammographie. In der hier

vorliegenden Studie findet die Technik der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie Anwendung. Mit ihr wird vor allem das zeitliche Kontrastmittelenhancement analysiert.

Die digitale dynamische Subtraktionsmammographie wird in der Literatur u.a. von Jong et al. [49], Dromain et al. [50] und Diekmann et al. [51, 52]. beschrieben. Das Prinzip ist in allen Arbeitsgruppen weitestgehend identisch. Zunächst wird an einer modifizierten digitalen Mammographieeinheit eine native Leeraufnahme angefertigt. Anschließend werden nach der Kontrastmittelinjektion in je nach Studienprotokoll festgelegten Zeitintervallen mehrere Kontrastmittelaufnahmen in exakt der gleichen Position angefertigt. Diese werden nun logarithmisch von den Leeraufnahmen subtrahiert. Dadurch sollte idealerweise nur noch das Kontrastmittelenhancement sichtbar sein. Im Abschnitt 2.2 wird im Detail auf die physikalisch-technischen Grundlagen der verwendeten Methodik eingegangen. Die bisherige Interpretation des Kontrastmittelenhancement basiert zur Zeit wie im Abschnitt 1.4.3 beschrieben auf Forschungsergebnissen der Kontrastmittelkinetik in der Magnetresonanztomographie [38, 39]. Inwiefern eine Anpassung der Interpretationskriterien an die digitale dynamische Kontrastmittelmammographie erfolgen muss, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Neben der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie wird in der Literatur die dual-energy Subtraktionsmammographie beschrieben. Die Arbeitsgruppe um John M. Lewin beschäftigt sich mit dieser Methode [53]. Das Hauptprinzip der dual-energy Subtraktionsmammographie ist, dass nach der Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels zwei Aufnahmen mit unterschiedlicher Photonenenergie erstellt werden, wobei die Energiebeträge beider Strahlenbündel die K-Kante von Jod flankieren. Da die Absorptionseigenschaften sich aufgrund der verschiedenen Energiebeträge unterscheiden, kommt nach Angleichung der Aufnahmeniveaus und darauf folgender gewichteter logarithmischer Subtraktion der beiden Aufnahmen ebenfalls idealerweise nur das Kontrastmittelenhancement zur Darstellung.

In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich die erst genannte Methode der temporalen Subtraktion evaluiert.

1.6 Fragestellung

Die digitale dynamische Kontrastmittel mammographie sollte als ein neues Verfahren in der Detektion von Mammakarzinomen eingesetzt werden. Die etablierte physikalisch-technische Grundlagenforschung ermöglichte den Einsatz der digitalen dynamischen Kontrastmittel mammographie im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie.

In der vorliegenden Studie wurde die digitale dynamische Subtraktionsmammographie bezüglich folgender Punkte untersucht:

1. Lässt sich durch die digitale dynamische Subtraktionsmammographie als Zusatzuntersuchung zur herkömmlichen Mammographie die Diagnostik von Mammakarzinomen verbessern?
2. Ist das aus der MRT bekannte und als Interpretationsgrundlage angenommene Enhancementverhalten in der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie nützlich anzuwenden, oder müssen zukünftig neue Kriterien zur Differenzierung maligner bzw. benigner Läsionen erarbeitet werden?

Hierbei ist zu beachten, dass die erste Fragestellung als das Hauptziel der Studie zu verstehen ist. Durch die zweite Fragestellung sollte ein richtungsweisender Ausblick gegeben werden. In dieser Studie sollten jedoch keine neuen Befundkriterien erarbeitet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die vorliegende Studie war prospektiv angelegt. Von allen in der Studie eingeschlossenen Patientinnen wurde eine Serie Kontrastmittelaufnahmen angefertigt. Diese Bilder wurden dann unter Kenntnis der vorangegangenen herkömmlichen Mammographien als Zusatzaufnahmen von drei mehrjährig mammographieerfahrenen Radiologen, die alle als Oberärzte/innen in der Mammographie des Instituts für Radiologie der Charité Campus Mitte tätig sind, ausgewertet.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Aufgrund der zusätzlich auftretenden Strahlenexposition musste die Studie auch vom Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt werden. Dies erfolgte mit der Genehmigung Z5-22462/2-2003/12. Von jeder Patientin wurde nach einem ausführlichem Gespräch über die Untersuchungsmethode und die damit entstehenden Risiken und Kontraindikationen eine spezielle Einverständniserklärung unterschrieben.

2.2 Modifikationen des digitalen Mammographiegerätes

Bei dem hier verwendeten Mammographiegerät handelte es sich um den Senograph 2000D der Firma GE Healthcare, Buc, Frankreich. Für die Kontrastmittelmammographie mussten an dem Gerät Modifikationen vorgenommen werden, bis die notwendigen technischen Voraussetzungen erfüllt waren, das Kontrastmittel in aussagekräftigem Maße darstellen zu können. Diese beruhen auf einer Grundlagenstudie von Skarpathiotakis et al. [54].

Ziel dieser Modifikationen war es, das Energiespektrum der Röntgenstrahlung dergestalt aufzuhärten, dass der größtmögliche prozentuale Anteil an Strahlen über der K-Kante von Jod (33,17 keV) lag. Die K-Kante, die für jedes Element spezifisch ist, gibt den Energiebetrag an, den Röntgenquanten mindestens besitzen müssen um Elektronen aus der K-Schale eines Elementes schlagen zu können. Das Photon wird durch diesen Vorgang selber absorbiert und kann somit nicht mehr zur Schwärzung des Röntgenfilms beitragen. In diesem Energiebereich ist für die Photonenabsorption vor allem der Photoeffekt verantwortlich [55]. Für das Element Jod wird für diesen Vorgang ein Energiebetrag von 33,17 keV (Kiloelektronenvolt) benötigt. Um Strahlen dieses Energiespektrums mit einer herkömmlichen Mammographieeinheit zu erhalten, wurde erstens die Röhrenspannung (kV) erhöht, um dadurch energiereichere Photonen mit Energiebeträgen von mehr als 33,17 keV zu erzeugen, und zweitens ein Kupferfilter in den Strahlengang eingebracht, um die Strahlendosis durch Filtration von niederenergetischer

Strahlung zu reduzieren. In Abbildung 3 werden die Mammographieeinheit und eine Filterscheibe, die die manuelle Anwahl des Kupferfilters erlaubt, dargestellt.

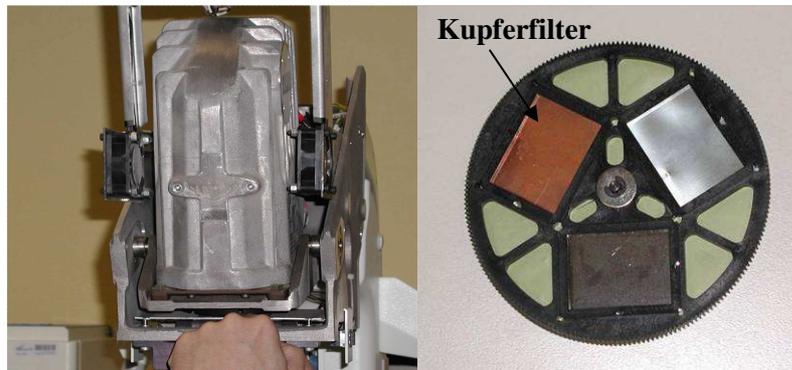


Abb. 3.: Mammographieeinheit und wählbarer Kupferfilter

Abbildung 4 zeigt das Strahlenspektrum einer Molybdän/Kupfer (Mo/Cu) Anoden/Filter Kombination bei einer Röhrenspannung von 49 Kilovolt (kV) und gleichzeitig den Absorptionskoeffizienten von Jod:

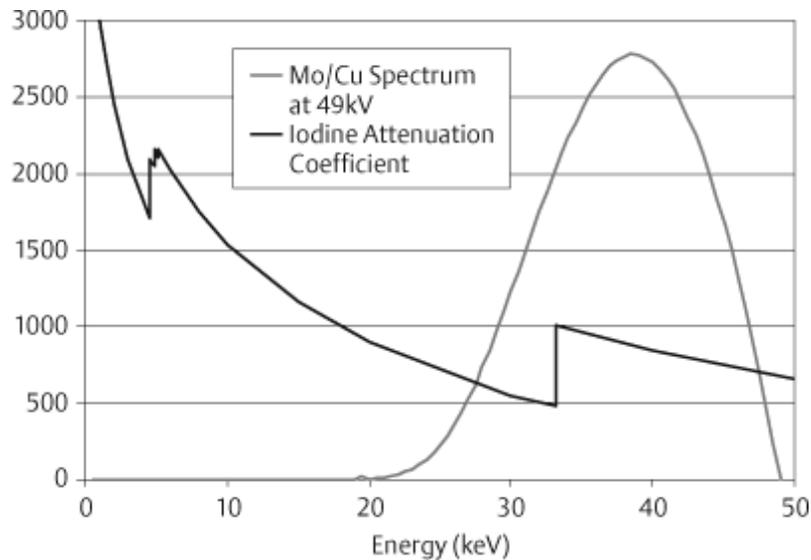


Abb. 4: Photonenspektrum einer Molybdänanode mit 0,3 mm Kupferfilter bei 49 kV Röhrenspannung und Absorptionskoeffizient von Jod [52].

Die digitale dynamische Kontrastmittelmammographie ermöglicht mit einer Kontrastmittelinjektion die Darstellung einer Brust in einer Ebene. Für die Darstellung einer zweiten Ebene müßte eine erneute Kontrastmittelgabe erfolgen. Die Anfertigung der Aufnahmen

in der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie selbst beinhaltete mehrere nach dem Studienprotokoll vorgesehene Arbeitsschritte. Den ersten Schritt stellte die Erstellung einer Leeraufnahme (Maskenbild) dar. Nach Aufnahme des Maskenbildes wurde unter Beibehaltung der individuell angepassten Aufnahmeparameter das Kontrastmittel verabreicht und eine Bilderserie zu definierten Zeitpunkten angefertigt. Das Studienprotokoll sah eine Aufnahmeserie von drei Kontrastmittelbildern im Abstand von je 60 Sekunden vor. Es wurden also zum Zeitpunkt $t = 0, 60, 120, 180$ s Bilder angefertigt.

Die Kontrastmittelbilder wurden im Folgenden logarithmisch vom Maskenbild subtrahiert. Eine logarithmische Subtraktion ist in Summationsverfahren wie der Mammographie notwendig, da sich die Absorption von Röntgenstrahlen bei zusätzlich in den Strahlengang eingebrachten Objekten wie eine Exponentialfunktion verhält. Da das Kontrastmittel (abgesehen von z.B. Bewegungsartefakten, Feldinhomogenitäten und Detektorinkonsistenzen) den einzigen Unterschied zwischen prä- und postkontrast Bildern darstellte, sollte nach Subtraktion der Aufnahmen möglichst nur das Kontrastmittelenhancement im Bild zu sehen sein. Um die Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten, durfte sich die Brust während der Aufnahmeserie möglichst nicht bewegen. Dies wurde zum einen durch die weniger bewegungsanfällige cranio-caudale Projektionsebene, zum anderen durch eine (wenn auch geringe) Brustkompression erreicht. Die geringere Brustkompression wurde gewählt, damit die Durchblutung der Brust nicht zu sehr eingeschränkt wurde, und die Prozedur für die Patientinnen trotz der langen Dauer von über 3 Minuten erträglich blieb. Weniger als 30 N (Newton) Anpresskraft kamen hierfür zur Anwendung. Durch die mit der Aufhärtung der Strahlen verbundene bessere Gewebspenetration, konnte die benötigte Strahlendosis und somit die Strahlenexposition der Patienten reduziert werden. Mit den gewählten Einstellungsparametern betrug die Oberflächendosis im Mittel 0,43 mGy (Milligray) für eine Kontrastmittelaufnahme und 1,73 mGy für alle vier Kontrastmittelaufnahmen.

Das Anodenmaterial der Röntgenröhre bestand aus Molybdän. In den Strahlengang wurde nun, anstatt der sonst in der Mammographie üblichen Molybdän- bzw. Rhodiumfilter, ein 0,3 mm starker Kupferfilter eingebracht. Für alle Aufnahmen wurde ein Streustrahlenraster eingesetzt. Die Aufnahmeparameter der Röhrenspannung, die sich im Kilovoltbereich (kV) bewegt, und das Stromzeitprodukt, das in Milliampèresekunden (mAs) gemessen wird, wurden manuell für jede Patientin anhand Brustdicke und Fett/Drüsengewebsrelation folgendermaßen eingestellt:

Dicke (mm)	Fettes Gewebe				50%/50%				Dichtes Gewebe			
	kVp	mAs	Filter	[mGy]	kVp	mAs	Filter	[mGy]	kVp	mAs	Filter	[mGy]
30	46	56	Mo/Cu	0.17	46	63	Mo/Cu	0.18	46	71	Mo/Cu	0.18
35	45	71	Mo/Cu	0.19	45	80	Mo/Cu	0.20	45	100	Mo/Cu	0.21
40	45	80	Mo/Cu	0.21	45	100	Mo/Cu	0.25	45	110	Mo/Cu	0.24
45	45	90	Mo/Cu	0.23	45	110	Mo/Cu	0.27	45	140	Mo/Cu	0.29
50	45	110	Mo/Cu	0.28	45	140	Mo/Cu	0.34	45	160	Mo/Cu	0.32
55	45	125	Mo/Cu	0.31	45	160	Mo/Cu	0.39	46	160	Mo/Cu	0.31
60	45	140	Mo/Cu	0.34	45	180	Mo/Cu	0.44	47	180	Mo/Cu	0.44
65	45	160	Mo/Cu	0.33	47	160	Mo/Cu	0.46	49	180	Mo/Cu	0.50
70	46	160	Mo/Cu	0.37	48	180	Mo/Cu	0.55	49	180	Mo/Cu	0.54
75	47	160	Mo/Cu	0.42	49	180	Mo/Cu	0.56	49	180	Mo/Cu	0.53
80	48	160	Mo/Cu	0.46	49	180	Mo/Cu	0.51	49	180	Mo/Cu	0.51
85	49	180	Mo/Cu	0.59	49	180	Mo/Cu	0.50	49	180	Mo/Cu	0.50

Tab. 8: Technische Einstellungen der Mammographieeinheit in Abhängigkeit der Brustdicke

Die in dieser Studie verwendeten Kontrastmittel waren Ultravist 370, Schering AG, Berlin, und Imeron 400 MCT, Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz. Nachdem die Firma Schering aufgrund eines Produktionsfehlers, der die Sicherheit der Patienten nicht gewährleisten konnte, in einer Rückrufaktion Ultravist 370 vom Markt entfernte, musste alternativ Imeron 400 MCT eingesetzt werden. 15 Patientinnen, die ab dem 24.08.2006 in die Studie eingeschlossen wurden, bekamen daher das Kontrastmittel Imeron 400 MCT verabreicht. Beide Kontrastmittel werden routinemäßig in der computertomographischen Diagnostik eingesetzt und wurden in der Auswertung als gleichwertig betrachtet [56]. Der Wirkstoff des Präparates Ultravist 370 ist Iopromid, der des Präparates Imeron ist Iomeprol. Es handelt sich bei beiden um jodhaltige, nichtionische, niedermolekulare, organische Moleküle. Das Kontrastmittel wurde mittels des automatisierten Powerinjektors LF Angiomat-6000 in eine periphere Vene injiziert. Es wurden pro Kilogramm Körpergewicht 1 ml Kontrastmittel mit einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml/s verabreicht. Für Imeron wurde die Kontrastmitteldosis leicht erniedrigt, damit auch bei diesen Patientinnen die gleiche Menge Jod wie bei den Ultravist-Patientinnen verwendet wurde.

2.3 Die Studienpopulation

Der Einschluss der Studienteilnehmerinnen erfolgte zwischen dem 19.09.2003 und 31.12.2006. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit mammographisch, mammasonographisch oder kernspintomographisch suspektem Herd bzw. suspekten Herden in mindestens einer Brust, bei denen eine histologische Sicherung des Befundes geplant war. Die Genehmigung Z5-22462/2-2003-012 des Bundesamtes für Strahlenschutz gewährte die Aufnahme von Patientinnen in die Studie ab einem Alter von 30 Jahren.

Ausschlusskriterien waren ein erhöhtes Allergierisiko auf ein jodhaltiges Kontrastmittel und/oder bekannte Kontraindikationen gegen eine Kontrastmittelgabe, wie z.B. eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz und eine manifeste Hyperthyreose. Alle Patientinnen unterzeichneten, nach eingehender Aufklärung über Risikofaktoren und Kontraindikationen eine Einverständniserklärung.

Insgesamt wurden 79 Frauen in die Studie eingeschlossen. In die Auswertung flossen allerdings nur die Aufnahmen von 70 Frauen mit insgesamt 80 Läsionen ein. Davon erwiesen sich 30 Läsionen als maligne und 50 als benigne. 9 Patientinnen konnten aus folgenden Gründen nicht in die Auswertung mit einbezogen werden:

Eine Patientin entwickelte während der Untersuchung eine intensivpflichtige allergoide Reaktion auf das Kontrastmittel, so dass die Untersuchung unterbrochen und die Aufnahmen verworfen werden mussten. Die Patientin konnte nach kurzer Überwachungszeit auf eine periphere Station zur Durchführung der geplanten Brustoperation verlegt werden. Von fünf Patientinnen konnten keine für die Auswertung benötigten digitalen Mammographievoraufnahmen bereitgestellt werden. Drei weitere Patientinnen konnten aufgrund technischer Mängel der Kontrastmittelaufnahmen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Von den letztgenannten drei Patientinnen gingen bei einer Patientin die digitalen Daten aufgrund eines Archivfehlers verloren und bei zwei Patientinnen war eine korrekte Positionierung bei den verwendeten geringen Kompressionskräften während der Kontrastmittelaufnahmen nicht möglich.

Somit flossen insgesamt 80 gesicherte Brustläsionen in die Auswertung ein. Als Goldstandard wurde in erster Linie der histopathologische Befund gewählt, in Ausnahmefällen wurden für benigne Läsionen MRT-Aufnahmen oder ein mindestens einjähriger mammographischer Verlauf akzeptiert. 67 der 80 Läsionen lagen die histopathologischen Befunde als Goldstandard zugrunde. Für 9 Läsionen wurde die MRT als Goldstandard akzeptiert und für 4 Läsionen ein mindestens einjähriger mammographischer Verlauf. Dies kam dadurch zustande, dass bei

Herden, die sich im MRT oder im zeitlichen Verlauf als sicher benigne diagnostizieren ließen, auf die zunächst geplante Stanzbiopsie verzichtet wurde. Bei den nicht histologisch gesicherten Herden handelte es sich ausnahmslos um benigne Befunde.

Zur Auswertung der Studie waren Mammographievoruntersuchungen notwendig. Von 61 Patientinnen, die in die Auswertung einfließen, konnten konventionelle bzw. digitale Mammographieaufnahmen in zwei Ebenen akquiriert werden. Von 9 Patientinnen lagen nur cranio-caudale Aufnahmen der mit Kontrastmittel untersuchten Seite vor. Die Zeit zwischen Voruntersuchung und Kontrastmittelmammographie betrug im Mittel 30 Tage.

Tabelle 9 zeigt die histopathologische Einteilung der diagnostizierten Läsionen. Hierbei ist zu beachten, dass ein Adenomyoepitheliom und als epitheliale Atypien diagnostizierte Herde als benigne gezählt wurden. Außerdem stellte sich ein Herd als Hautläsion heraus, der ebenfalls als benigner Herd in die Auswertung einfließt. Nach der TNM-Klassifikation (siehe Kap. 1.3) wurden die Herde vor allem im T1c und im T2 Stadium diagnostiziert.

Anzahl der Läsionen	Diagnose	durchschn. Größe
50	benigne	keine Angabe
15	invasive ductale Karzinome	2,5 cm
5	ductale Karzinome in situ	6,6 cm
7	invasive lobuläre Karzinome	3,1 cm
1	muzinöses Mammakarzinom	2,8 cm
2	nicht näher klassifizierte Karzinome	1,4 cm

Tab. 9: Verteilung der diagnostizierten Läsionen.

Das Alter der Frauen lag zwischen 34 und 78 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre (siehe Abb. 5).

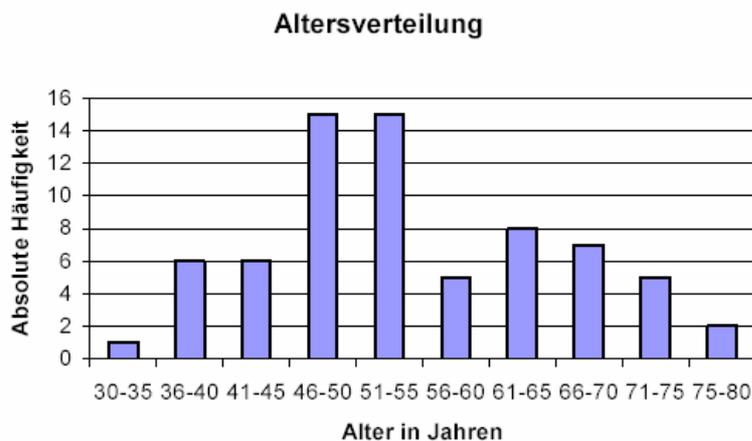


Abb. 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs

2.4 Auswertemodalitäten

Die Bilder wurden von 3 extrem mammographieerfahrenen Oberärzten/innen des Institutes für Radiologie der Berliner Charité Campus Mitte ausgewertet. Reader 1 verfügte über eine circa zehnjährige Mammographieerfahrung. Reader 2 und 3 konnten auf ca. acht Jahre Berufserfahrung zurückgreifen.

Die Auswertung erfolgte an der Standard Review-Workstation des Senograph 2000D per „Softcopy-Reading“ in einem den radiologischen Ansprüchen genügenden Raum im Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte.

Alle konventionellen Mammographieaufnahmen wurden für die Auswertung der Studie mit dem Lumisys 85 Scanner der Firma Kodak digitalisiert, so dass zur Auswertung nur digitale Bilder per „Softcopy-Reading“ herangezogen wurden.

Die Röntgenbilder wurden vor der Auswertung mittels einer in der Workstation integrierten Software anonymisiert und randomisiert, um einen Wiedererkennungseffekt zu minimieren.

Die Auswertung bestand aus zwei Arbeitsschritten. Im ersten Arbeitsschritt wurden die digitalen Vormammographien der Patientinnen ohne Kenntnis der Kontrastmittelaufnahmen gelesen und befundet. Unmittelbar nach der Befundung der Mammographie einer Patientin wurde von derselben Patientin im zweiten Arbeitsschritt die Kontrastmittelseerie auf den Bildschirm geladen, und diese unter Kenntnis der digitalen Voraufnahmen bewertet. Die Auswertung der Voraufnahmen durfte nach Befundung der Kontrastmittelbilder nicht mehr modifiziert werden. Allerdings durften während der Auswertung der Kontrastmittelmammographien beliebig oft die nativen Originalaufnahmen zur Unterstützung auf den Bildschirm geladen werden. In die Befundung der Kontrastmittelaufnahmen flossen somit Informationen aus den digitalen

Voraufnahmen und Informationen aus der Kontrastmittelserie ein. Die dynamische digitale Kontrastmittelammographie wurde als Zusatzverfahren und nicht als „stand-alone“ Verfahren eingesehen.

Für beide Arbeitsschritte füllten die Reader Auswertebögen aus, die für die spätere statistische Analyse herangezogen wurden.

Ein Zeitrahmen wurde für die Auswertung nicht vorgegeben.

2.5 Auswertekriterien

Für die Auswertung der digitalen dynamischen Kontrastmittelammographie als zusätzliches diagnostisches Mittel zur Mammographie füllten die Radiologen drei Auswertebögen pro Patientin aus. Bogen I war für die Mammographievoraufnahmen vorgesehen und Bogen II für die Kontrastmittelammographie. Beide Bögen waren obligatorisch auszufüllen. Auswertebogen III stand fakultativ für Zusatzbefunde oder Kommentare zur Verfügung (siehe Abbildungen 6-8).

Die Auswertung der Mammographien folgte den üblichen radiologischen Kriterien [11]. Zu untersuchen waren die Brustgewebisdichte, die Lokalisation der Läsionen und deren Charakterisierung in Mikrokalk, Herdbefund, Architekturstörung und Verdichtung. Dann folgten die diagnostische Einteilung in die modifizierte BI-RADS Klassifikation von 1-5 und eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für Malignität auf einer linearen Skala von 1 – 100%.

Die modifizierte BI-RADS Klassifizierung ist durch das Fehlen der BI-RADS Kategorien 0 und 6 gekennzeichnet. Die hier verwendete Einteilung beinhaltet somit folgende Kategorien:

BI-RADS I (kein Befund), BI-RADS II (sicher benigne), BI-RADS III (wahrscheinlich benigne), BI-RADS IV a, b, c (malignomverdächtig) und BI-RADS V (sicher maligne).

Der Auswertebogen für die Kontrastmittelammographie differenzierte folgende Gesichtspunkte:

1. Lokalisation
2. Kontrastmittelaufnahmetyp
3. Enhancement nach der 1. Minute
4. Enhancementmuster: a: für fokale Region ohne Herdbefund
 b: Herdbefund
5. Diagnose nach modifizierten BI-RADS I – V
6. Einteilung auf Wahrscheinlichkeitsskala von Malignität von 1 – 100%.

Bogen II – Kontrastmittelmammographie (Pflicht)

Pat. ID: _____

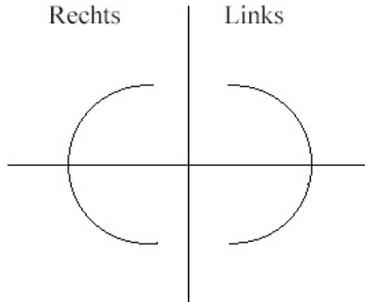
Reader: _____

1. Lokalisation Herdbefund:

Craniocaudale Projektion

Rechts

Links



2. Kontrastmittelaufnahmetyp: nicht vorhanden linear Plateau Wash-out

3. Enhancement 1. Minute: keins gering Mittel Rapide

4. Enhancementmuster:

fokale Region ohne Herdbefund: linear ductal segmental regional

Herdbefund – Charakteristik des Enhancements:

Form: Ring lobuliert irregulär ovalär

Randbegrenzung: glatt irregulär/unscharf Spicula

Verteilung: multifokal diffus umschrieben

konfluierend punktförmig dendritisch

5. Diagnose:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III	BI-RADS IV	BI-RADS V
Kein Befund	sicher benigne	wahrscheinlich benigne	malignomverdächtig	wahrscheinlich maligne

6. Skala 1-100 Wahrscheinlichkeit von Malignität

gering ||||||||||| stark
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 [%]

Abb. 7: Auswertebogen II Kontrastmittelmammographie

Bogen III – Kontrastmittelmammographie – wahlweise auszufüllen

Pat. ID: _____ Reader: _____

**Zusätzliche Befunde (Haut- oder Warzeneinziehung,
Hautinvasion/Verdickung, Lymphadenopathie, blooming-Zeichen etc.) :**

Kommentare:

Abb. 8: Auswertebogen III für Kommentare

2.6 Statistische Methoden

Als Grundlage der statistischen Auswertung lagen die oben beschriebenen Fragebögen vor. Die Daten wurden, sofern es sich nicht um diskrete Zahlenwerte handelte, kodiert und für jeden Reader getrennt tabellarisiert. Der erste Teilschritt der Auswertung bezog sich auf die direkten Auswirkungen der zusätzlichen Kontrastmittelmammographie auf die Diagnosequalität. Im zweiten Teilschritt wurde die Kinetik der Kontrastmittelanreicherung näher untersucht.

Für die statistische Auswertung der Studie wurden die Software Programme SPSS (SPSS for Windows V.13.0), Excel (Microsoft) und die als Freeware verfügbare LABMRCM 1.0 Beta Version 3 Software der University of Chicago angewendet [57]. Für alle Signifikanzprüfungen wurde ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ definiert.

Als Trennlinie für maligne bzw. benigne Diagnosen wurde BI-RADS 3 gewählt. Das bedeutet, dass alle Läsionen kleiner gleich BI-RADS 3 als benigne diagnostiziert betrachtet wurden. Als Goldstandard diente wie in Abschnitt 2.3 beschrieben die histologische Sicherung der Läsionen. Zunächst wurden die absoluten Häufigkeiten der diagnostizierten Läsionen analysiert. Außerdem wurde bestimmt wie häufig die Reader Läsionen in überwiegend lipomatöses bzw. überwiegend dichtes Brustdrüsenparenchym einteilten. Hierbei wurde ACR Dichteindex Typ 1 und 2 als überwiegend lipomatös verändertes Parenchym und ACR Dichteindex Typ 3 und 4 als überwiegend dichtes Brustdrüsenparenchym gewertet.

Die Sensitivität und Spezifität wurden für native Mammographieaufnahmen und Kontrastmittelmammographie getrennt berechnet. Die Sensitivitäten wurden für jeden Reader einzeln und für alle Reader zusammen im Durchschnitt berechnet. Zusätzlich folgte die Berechnung der durchschnittlichen Sensitivität und Spezifität getrennt nach lipomatös verändertem und dichtem Brustgewebe. Dazu wurde von jedem Reader einzeln die Sensitivität bzw. Spezifität der jeweiligen Dichteindizes berechnet und dann aus den drei erhaltenen Werten das arithmetische Mittel berechnet.

Im Zentrum der statistischen Auswertung stand die Analyse des diagnostischen Zugewinns der Kontrastmittelmammographie mittels ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic), die die Güte eines diagnostischen Verfahrens erkennen läßt [58]. Die ROC-Analyse wurde mit dem Programm LABMRCM 1.0 Beta Version 3 durchgeführt. Es wurden für alle drei Radiologen 2 Diagramme erstellt. Im ersten Diagramm wurden die ROC-Kurven der nativen Aufnahmen und der Kontrastmittelaufnahmen für die Kategorie BI-RADS dargestellt. Dem zweiten Diagramm lagen Werte der Skala der Wahrscheinlichkeit von Malignität zugrunde. Für beide Skalierungsarten wurde die Differenz der Fläche unter der Kurve („area under the curve“, AUC)

ermittelt und auf Signifikanz geprüft. Die AUC der ROC-Kurve beschreibt die Aussagekraft eines diagnostischen Tests. Bei idealen Tests erreicht sie den maximalen Betrag von 1. Eine Fläche von 0,5 entspricht Ratewahrscheinlichkeit und hat keine Aussagekraft.

Abschließend wurde mit demselben Programm eine ROC-Analyse, die die Werte aller drei Reader zusammenfasst angefertigt. Es wurden ebenfalls beide Klassifikationen mit dieser Software analysiert, und die Differenzen der ermittelten areas under the curve auf Signifikanz hin überprüft.

Mit dem Wilcoxon-Test wurde analysiert, wie die drei Reader die digitale dynamische Kontrastmittelmammographie als diagnostisches Mittel einsetzten. Hierbei wurde untersucht, ob durch die Kenntnis der Kontrastmittelaufnahmen Läsionen in den BI-RADS-Kategorien höher oder niedriger eingestuft wurden, oder ob die Diagnose der Läsionen gleich blieb.

Außerdem wurde mit dem Kappamaß überprüft, inwieweit die drei Reader die malignen Herde in der Kontrastmittelmammographie übereinstimmend diagnostizierten.

Für das Kappamaß und den Wilcoxon-Test wurde das Computerprogramm SPSS for Windows Version 13.0 eingesetzt.

Im zweiten Teil der Auswertung wurde auf die Kontrastmittelkinetik der einzelnen Läsionen eingegangen. Zunächst wurden rein deskriptive Analysemethoden verwendet. Mittels Excel wurde die Häufigkeit der malignen bzw. benignen anreichernden Herde ermittelt. Außerdem wurden die Häufigkeiten der vorkommenden Anreicherungstypen analysiert. Mit dem Kappamaß wurde die Übereinstimmung der Reader in der Entscheidung, ob ein Herd anreichert oder nicht ermittelt. Mit dem Chi²-Test wurde untersucht, ob sich die Anreicherungshäufigkeiten von benignen und malignen Herden signifikant unterschieden. Auch für das Kappa-Maß und den Chi²-Test kam SPSS for Windows Version 13.0 zum Einsatz.

3. Ergebnisse

3.1 Bildbeispiele

Nachfolgend werden die Aufnahmen von 3 Patientinnen gezeigt. Pro Beispiel werden die native Mammographieaufnahme in cranio-caudaler Projektion und die dazu korrespondierenden Kontrastmittelaufnahmen gezeigt. Dabei handelt es sich bei den Kontrastmittelaufnahmen schon um die logarithmisch subtrahierten Endergebnisse, d.h. dass in den Aufnahmen idealerweise nur das Kontrastmittelenhancement sichtbar sein sollte. Abbildung 9a-d zeigt eine Patientin mit 2 malignen Herden, die in Abbildung 9d mit Pfeilen markiert wurden. Der retromamilläre Herd wurde von allen drei Readern ohne Hilfe der digitalen dynamischen Kontrastmittel mammographie übersehen. Histologisch handelte es sich um ein bifokales invasiv duktales Karzinom mit 18 bzw. 14 mm Durchmesser.

Abbildung 10a-d zeigt einen Herd mit Ringenhancement (pfeilmarkiert auf Abb. 10d), welches in der MRT als ein morphologisches Zeichen für ein Malignom gewertet wird. Dieser Tumor wurde von einem Reader ohne Hilfe der Kontrastmittel mammographie übersehen. Histologisch handelte es sich allerdings bei diesem Befund um ein benignes Geschehen, das mit einer chronisch floriden, fibrosierende Mastitis vereinbar ist.

Abbildung 11a-d zeigt eine Läsion, die ebenfalls in erster Linie mit der Kontrastmittel mammographie sichtbar wurde. Dieser Tumor wurde von einem Reader ohne Kontrastmittel übersehen. Von einem anderen Reader in der original Nativaufnahme als benigne eingestuft. Unter Hinzunahme der digitalen dynamischen Kontrastmittel mammographie wurde der Herd von allen drei Readern als maligne eingeschätzt. Auch dieser Herd ist in Abbildung 11d markiert dargestellt. Histologisch handelte es sich um ein invasiv duktales Karzinom mit 14 mm Durchmesser.

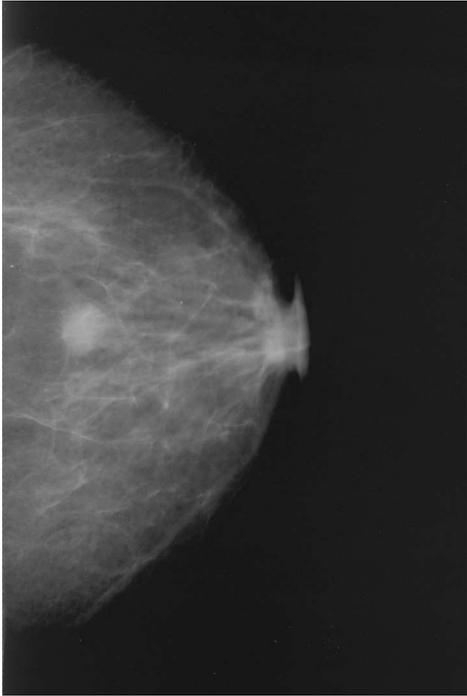


Abb. 9a: *Bildbeispiel Pat. 1:*
Mammographie nativ

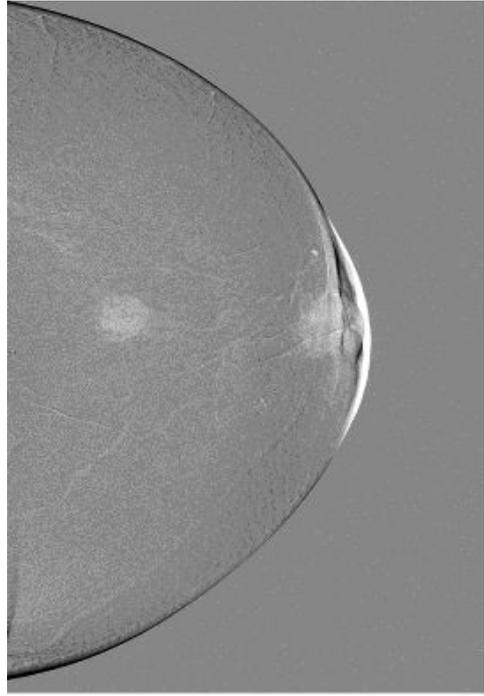


Abb. 9b: *Bildbeispiel Pat. 1:*
KM-Aufnahme 60s

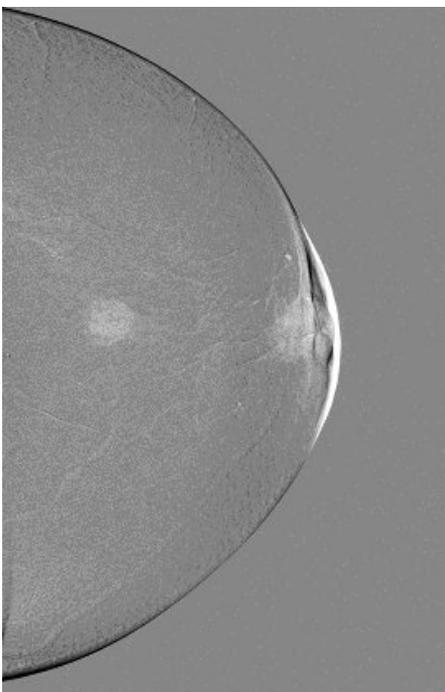


Abb. 9c: *Bildbeispiel Pat. 1:*
KM-Aufnahme 120s

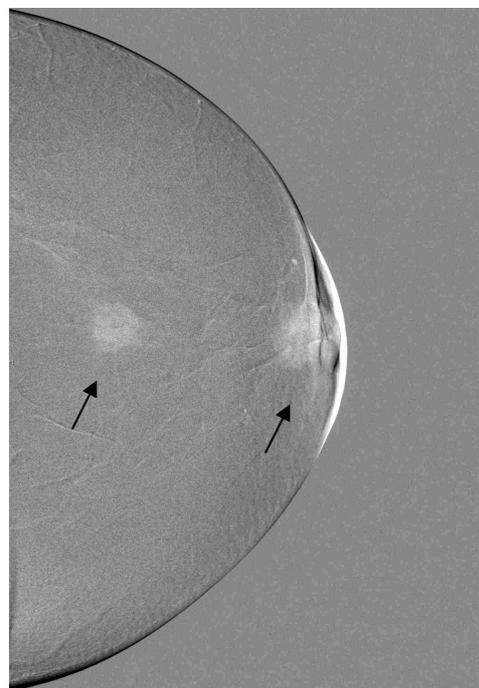


Abb. 9d: *Bildbeispiel Pat. 1:*
KM-Aufnahme 180s

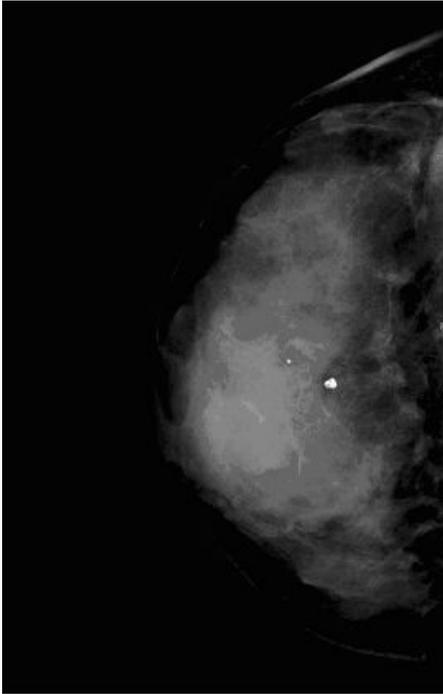


Abb. 10a: *Bildbeispiel Pat. 2:*
Mammographie nativ

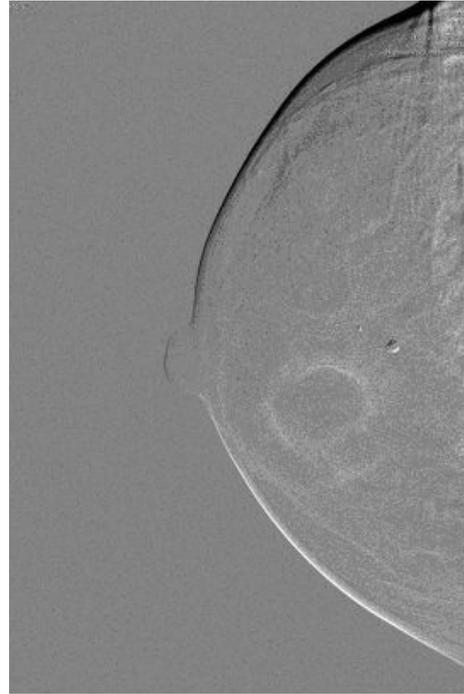


Abb. 10b: *Bildbeispiel Pat. 2:*
KM-Aufnahme 60s

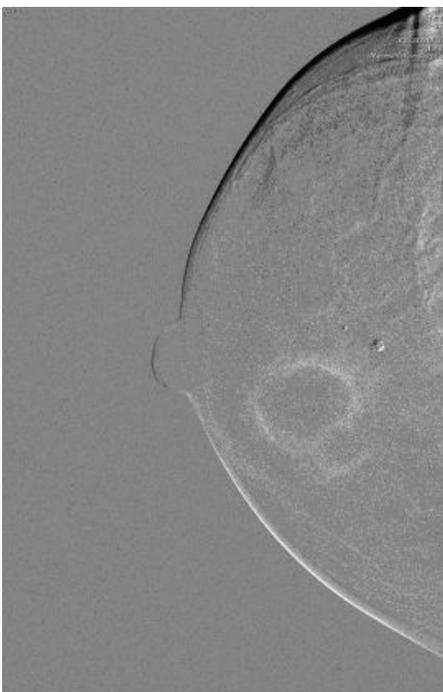


Abb. 10c: *Bildbeispiel Pat. 2:*
KM-Aufnahme 120s

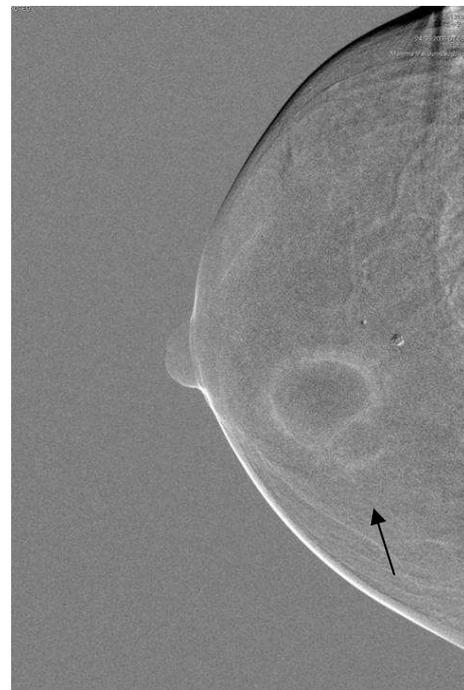


Abb. 10d: *Bildbeispiel Pat. 2:*
KM-Aufnahme 180s



Abb. 11a: *Bildbeispiel Pat. 3:*
Mammographie nativ

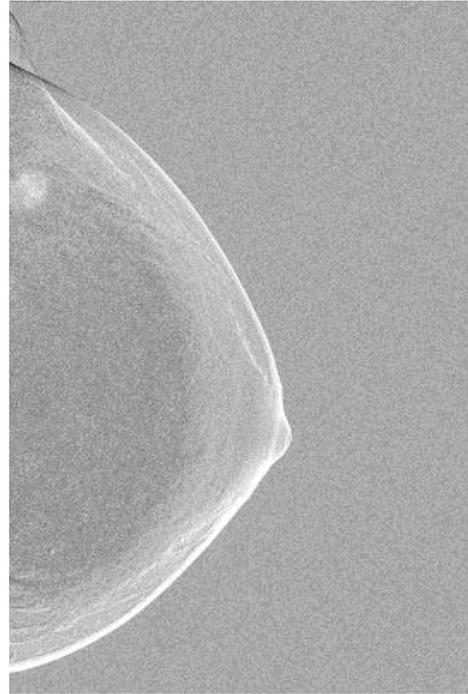


Abb. 11b: *Bildbeispiel Pat. 3:*
KM-Aufnahme 60s

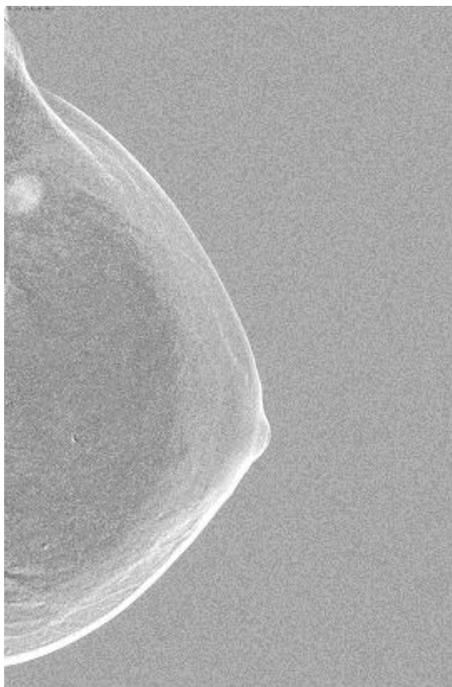


Abb. 11c: *Bildbeispiel Pat. 3:*
KM-Aufnahme 120s

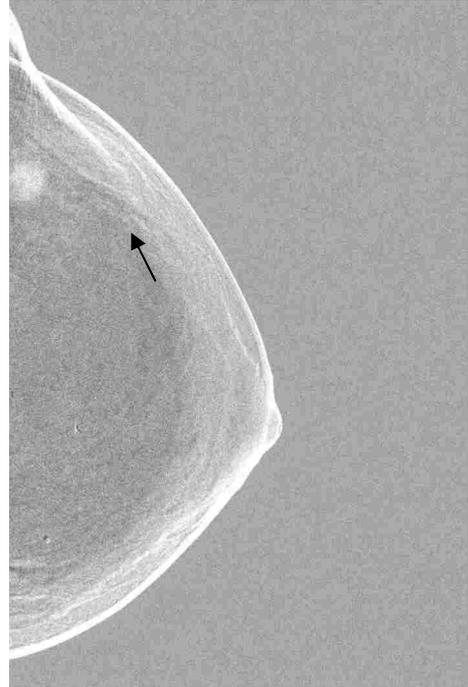


Abb. 11d: *Bildbeispiel Pat. 3:*
KM-Aufnahme 180s

3.2 Auswertung der diagnostischen Parameter

Wie im Abschnitt 2.5 beschrieben, wurde die Diagnosequalität anhand mehrerer Parameter gemessen und analysiert. Im Folgenden soll zunächst der Einfluss der Kontrastmittelgabe auf die Diagnosequalität in Bezug auf die BI-RADS Kriterien aufgezeigt werden. Dabei wurden die BI-RADS Kategorien 1-3 als „benigne“, 4 a-c und 5 als „maligne“ gewertet.

3.2.1 Häufigkeitsverteilungen:

In Tabelle 10 werden die Häufigkeitsverteilungen der richtigen bzw. falschen Diagnosen in den BI-RADS-Kategorien nativ und mit Kontrastmitteldynamik (kontrast) dargestellt:

Häufigkeit diagnostizierter Läsionen nach BIRADS						
	FN nativ	FN kontrast	FP nativ	FP kontrast	richtig nativ	richtig kontrast
Reader I	14	5	21	27	45	48
Reader II	16	12	17	19	47	49
Reader III	21	17	7	6	52	57
Durchschnitt	17	11,33	15	17,33	48	51,33

Tab. 10: Häufigkeiten richtiger/falscher Diagnosen Reader I-III; FN= falsch negativ, FP=falsch positiv

Hervorzuheben ist, dass alle Reader in der Kontrastmittelmammographie absolut mehr Mammakarzinome erkannten. Reader 1 erkannte dabei zusätzlich 9 maligne Läsionen, Reader 2 und 3 jeweils 4 maligne Läsionen. Der Durchschnitt der zusätzlich durch die Kontrastmittelmammographie erkannten malignen Läsionen lag bei 5,66.

Tabelle 11 zeigt die Häufigkeitsverteilung von lipomatösen bzw. dichtem Brustdrüsenparenchym für jeden Reader an.

Häufigkeit lipomatöses/dichtes Brustdrüsenparenchym			
	gesamt	ACR 1-2	ACR 3-4
Reader I	80	22	58
Reader II	80	29	51
Reader III	80	32	48
Durchschnitt	80	27,66	52,33

Tab. 11: Verteilungshäufigkeiten von lipomatösem bzw. dichtem Brustdrüsenparenchym

Alle drei Reader teilten mehr Brüste in die Kategorie ACR 3-4 ein. Reader I stufte das Parenchym von 58 Brüsten als dichtes Brustdrüsenparenchym ein, Reader II das Parenchym von 51 Brüsten und Reader III von 48 Brüsten. Durchschnittlich wurde das Parenchym von 52,33 Brüsten als dicht gemäß Dichteindex ACR 3-4 gewertet.

3.2.2 Sensitivität und Spezifität

Sensitivität und Spezifität				
	Sensitivität nativ	Sensitivität kontrast	Spezifität nativ	Spezifität kontrast
Reader I	0,53	0,83	0,58	0,46
Reader II	0,46	0,60	0,66	0,62
Reader III	0,30	0,43	0,86	0,88
Durchschnitt	0,43	0,62	0,70	0,65

Tab. 12: *Sensitivität und Spezifität*

Die Werte für Sensitivität und Spezifität wurden sowohl einzeln für jeden Reader, als auch zusammenfassend für alle Reader als Durchschnittswert errechnet. Der Analyse der nativen Mammographieaufnahmen folgte die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Kontrastmittelaufnahmen. Die Sensitivität betrug zwischen 0,30 und 0,53 für die nativen Mammographien. Die Sensitivität nahm, die Ergebnisse der oben aufgeführten Darstellung der absoluten Zahlen der falschen bzw. richtigen Diagnosen widerspiegelnd, unter Hinzunahme der Kontrastmittelaufnahmen bei allen drei Readern zu. Es wurden Sensitivitäten zwischen 0,43 und 0,83 erzielt.

Die Spezifität betrug für die nativen Aufnahmen zwischen 0,58 und 0,86 und in der Kontrastmittelmammographie 0,46 bis 0,88. In der digital dynamischen Kontrastmittelmammographie nahm bis auf bei Reader III die Spezifität immer ab.

Der Vergleich der durchschnittlichen Sensitivität für dichtes Brustdrüsengewebe gemäß ACR-Typ 3 und 4 mit der Sensitivität der Brüste vom ACR-Typ 1 und 2 wird in Tabelle 13 dargestellt.

Sensitivität und Spezifität für dichtes Brustparenchym Durchschnitt aller Reader				
	Sensitivität nativ	Sensitivität kontrast	Spezifität nativ	Spezifität kontrast
ACR-Dichteindex 1-2	0,57	0,64	0,72	0,71
ACR-Dichteindex 3-4	0,35	0,59	0,69	0,62

Tab. 13: *Sensitivität und Spezifität für dichtes und lipomatös involviertes Brustdrüsengewebe*

Im lipomatös veränderten Brustdrüsengewebe ließ sich durch die Kontrastmittelmammographie eine geringe Sensitivitätssteigerung von 0,57 auf 0,64 beobachten.

Für dichtes Brustdrüsenparenchym konnte eine deutlichere Steigerung der Sensitivität, nämlich von 0,35 auf 0,59 erzielt werden. Somit konnte die Sensitivität für dichtes Brustdrüsengewebe fast der des lipomatös involvierten angeglichen werden.

Die Spezifitäten betragen für Brustdrüsenparenchym nach ACR Dichteindex 1 bzw. 2 0,72 für die nativen Aufnahmen und 0,71 für die Kontrastmittelaufnahmen.

Für dichtes Brustdrüsenparenchym nahm die Spezifität von 0,69 in den nativen Voraufnahmen auf 0,62 in den Kontrastmittelaufnahmen ab.

3.2.3 ROC-Analyse

Die Darstellung der ROC-Kurven folgt für jeden Reader gesondert. Im jeweils ersten Diagramm werden die Kurven für die Kategorien BI-RADS nativ und BI-RADS kontrast gezeigt. In einem zweiten Diagramm folgen die Kurven der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität.

Graphische Darstellung der ROC-Analysen Reader I:

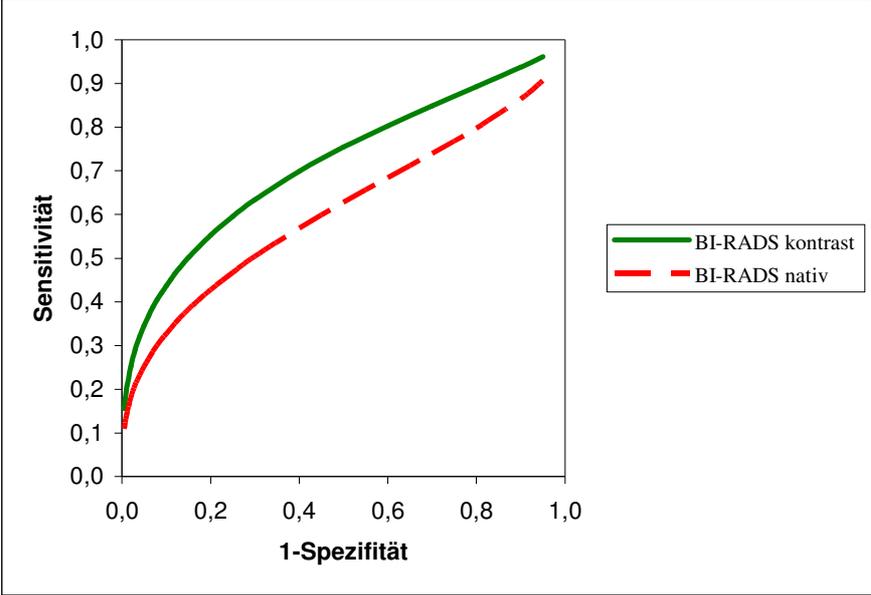


Abb. 12: ROC-Kurven BI-RADS Reader I

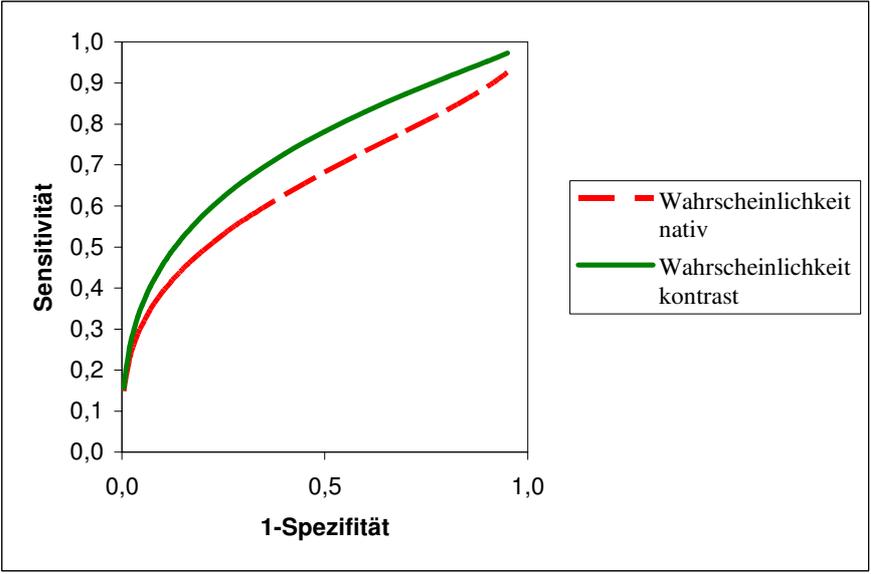


Abb. 13: ROC-Kurven Wahrscheinlichkeit für Malignität Reader I

Graphische Darstellung der ROC-Analyse Reader II:

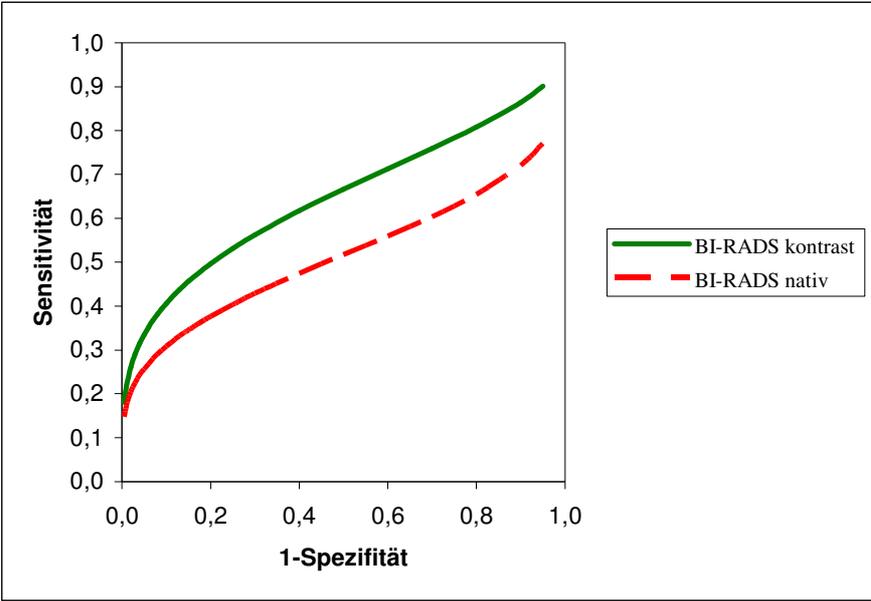


Abb. 14: ROC-Kurven BI-RADS Reader II

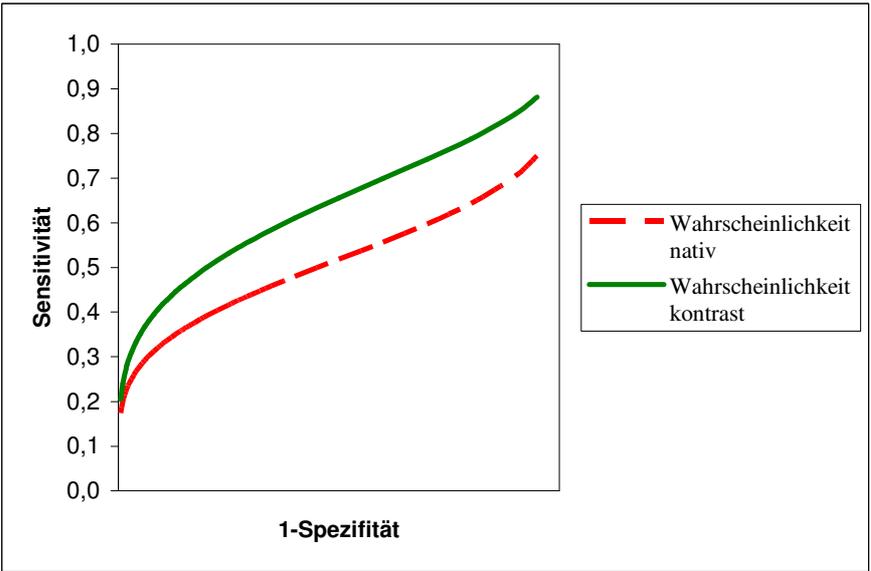


Abb. 15: ROC-Kurven Wahrscheinlichkeit für Malignität Reader II

Graphische Darstellung der ROC-Analysen Reader III:

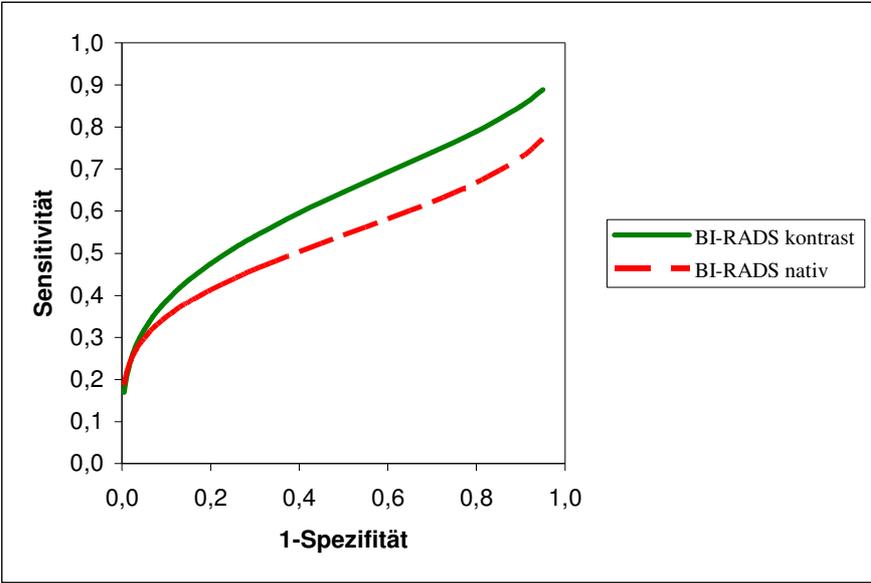


Abb. 16: ROC-Kurven BI-RADS Reader III

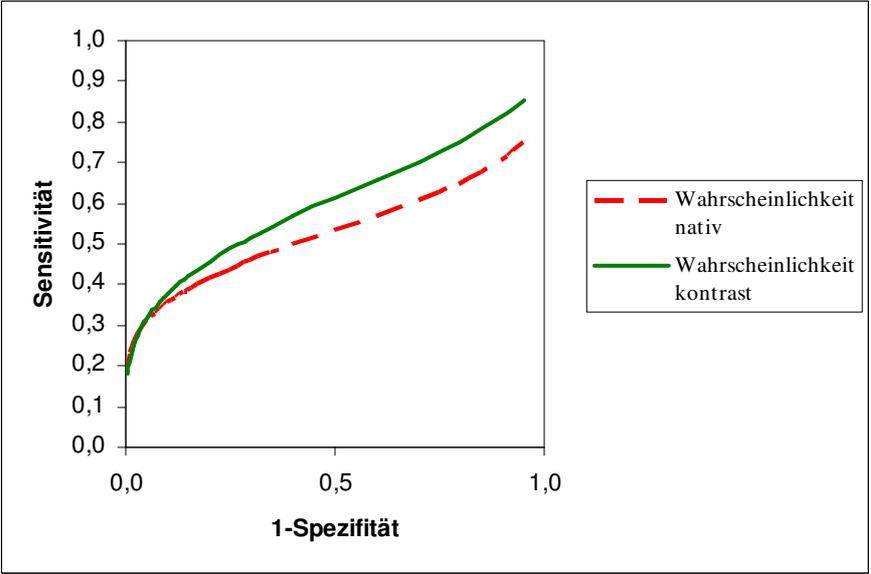


Abb. 17: ROC-Kurven Wahrscheinlichkeit für Malignität Reader III

Die Quantifizierung der graphischen Darstellung der ROC-Kurven wird in Tabelle 14 anhand der Analyse der „areas under the curve“ aufgezeigt. Die ermittelten Differenzen der „areas under the curve“ und die entsprechenden Signifikanzniveaus folgen in Tabelle 15. Die Tabellen 14 und 15 beinhalten zusätzlich die zusammenfassenden Ergebnisse aller drei Reader.

Mean Area under the curve		
		AUC
Reader I	Birads nativ	0,6088
	Birads Kontrast	0,7130
	Wahrscheinlichkeit nativ	0,6581
	Wahrscheinl. Kontrast	0,7374
Reader II	Birads nativ	0,5136
	Birads Kontrast	0,6469
	Wahrscheinlichkeit nativ	0,5165
	Wahrscheinl. Kontrast	0,6390
Reader III	Birads nativ	0,5391
	Birads Kontrast	0,6300
	Wahrscheinlichkeit nativ	0,5318
	Wahrscheinl. Kontrast	0,5965
Reader I-III	Birads nativ	0,5538
	Birads kontrast	0,6633
	Wahrscheinlichkeit nativ	0,5688
	Wahrscheinl. Kontrast	0,6576

Tab. 14: ROC-Analyse: Mean area under the Curve

Differences between Areas				
Birads nativ ~ Birads kontrast				
	Difference between areas	SE	95% CI	p-Wert
Reader I	-0,1042	0,0537	-0,2112; 0,0026	0,0559
Reader II	-0,1333	0,0559	-0,2445; -0,0220	0,0195
Reader III	-0,0909	0,0620	-0,2144; 0,0326	0,1466
Reader I-III	-0,1095	0,0446	-0,1982; -0,0208	0,0163
Wahrscheinlichkeit nativ ~ Wahrscheinlichkeit Kontrast				
	Difference between areas	SE	95% CI	p-Wert
Reader I	-0,0793	0,0517	-0,1820; 0,0236	0,1291
Reader II	-0,1225	0,0525	-0,2269; -0,0181	0,0222
Reader III	-0,0647	0,0544	-0,1730; 0,0436	0,2379
Reader I-III	-0,0888	0,0396	-0,1677; -0,0099	0,0277

Tab. 15: ROC-Analyse: Flächendifferenz der Kurven

Die oben dargestellten Ergebnisse zeigen an, dass für jede Untersuchungskategorie die Flächen unter der Kurve mit Kontrastmittel, verglichen mit den Flächen unter der Kurve der nativen Aufnahmen, bei jedem Leser größer wurden, was eine verbesserte Diagnosequalität bedeutet. Dies traf auch für die zusammenfassende Darstellung aller drei Reader zu. Somit verbesserte sich die Diagnosequalität für alle Auswertungskategorien.

Die Prüfung auf Signifikanz der Differenz der „areas under the curve“ zeigte unterschiedliche Ergebnisse für alle drei Reader an. Reader I konnte in der Befundkategorie BI-RADS mit $p = 0,0559$ knapp keine statistisch signifikante Flächenzunahme erzielen. In der Kategorie für Wahrscheinlichkeit für Malignität verfehlte er mit einem $p = 0,1291$ ebenfalls die statistische Signifikanz.

Bei Reader II war der Unterschied sowohl in der BI-RADS-Kategorie mit $p = 0,0195$ als auch in der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität mit $p = 0,0222$ signifikant. Reader III erreichte weder in der BI-RADS-Kategorie ($p = 0,1466$) noch in der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität ($p = 0,2379$) einen signifikanten Unterschied in der Flächendifferenz.

Die zusammenfassende quantitative ROC-Analyse aller drei Leser zeigte eine Flächenzunahme von 0,1095 in der Kategorie BI-RADS bzw. 0,0888 in der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität. Die Flächenzunahmen waren mit $p = 0,0163$ für die BIRADS Kategorie bzw. $p = 0,0277$ in der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität jeweils statistisch signifikant.

3.2.4 Wilcoxon Test

Mit dem Wilcoxon Test für ordinal skalierte Daten wurde der Unterschied in der BIRADS-Klassifikation zwischen der normalen Mammographie und der Kontrastmittelmammographie geprüft. Negative Ränge bedeuten, dass in der Kontrastmittelmammographie die BIRADS-Kategorisierung herabgestuft wurde, positive Ränge sind hochgestufte Herde, Bindungen entsprechen in der BIRADS-Kategorie gleichgebliebenen Herden. Jeder der drei Leser verzeichnete mehr positive als negative Ränge. Bei Reader I und II waren die Unterschiede höchst signifikant bzw. signifikant. Tabelle 16 gibt den Zusammenhang wieder:

Wilcoxon Test BIRADS nativ ~ BIRADS kontrast				
	Negative Ränge	Positive Ränge	Bindungen	p-Wert
Reader I	1	29	50	< 0,001
Reader II	4	18	58	0,012
Reader III	16	18	46	0,138

Tab. 16: *Wilcoxon Test Birads nativ ~ Birads Kontrast*

Somit verwendeten die Reader I und II das Verfahren vor allem zum Höherstufen der Läsionen. Reader III, der keine statistische signifikante Verbesserung durch das Zusatzverfahren erreichen konnte, nutzte die zusätzlichen Informationen fast im gleichen Maße zum Herabstufen der Herde in niedrigere BI-RADS Kategorien.

3.2.5 Kappa-Maß Kontrastmittel

Das Kappa-Maß wurde angewendet um zu sehen, inwieweit die Reader in der Diagnostik von malignen Herden durch die Kontrastmittelgabe übereinstimmten.

	Kappa-Maß
ReaderI / Reader II	0,308
ReaderI / Reader III	0,143
ReaderII / ReaderIII	0,416

Tab. 17: *Kappa-Maß für maligne Herde in Kontrastmittelaufnahmen*

Die Werte des Kappa-Maßes lagen zwischen minimal 0,143 beim Vergleich Reader I mit Reader III und maximal 0,416 beim Vergleich Reader II mit Reader III. Diese Werte zeigen eine schwache Übereinstimmung an. Es liegen somit Unstimmigkeiten in der Diagnose maligner Herde in der Kontrastmittelmammographie vor.

3.3 Auswertung des Anreicherungsverhaltens

Im zweiten Teil der Ergebnispräsentation folgt die Auswertung bezüglich des Anreicherungsverhaltens der einzelnen Herde. Zunächst werden die Häufigkeitsverteilungen der unterschiedlichen Enhancementmuster aufgezeigt.

3.3.1 Häufigkeitsverteilung Anreicherung

Es wurde analysiert wie viele Läsionen die Reader als anreichernd diagnostizierten, und welchem Anreicherungstyp sie diese zuordneten. Tabelle 18 gibt die absoluten und relativen Werte für die einzelnen Reader und den Durchschnitt aller Reader wieder.

Anzahl Kontrastmittelaufnehmender Herde				
gesamt (80)	keine Aufnahme	lineare Aufnahme	Plateau-Phänomen	wash-out
Reader I	38 (47,5%)	36 (45,0%)	5 (6,3%)	1 (1,3%)
Reader II	43 (53,8%)	30 (37,5%)	7 (8,8%)	0 (0,0%)
Reader III	54 (67,5%)	23 (28,8%)	3 (3,8%)	0 (0,0%)
Reader I-III	45 (56,3%)	29,7 (37,1%)	5 (6,3%)	0,3 (0,3%)
maligne (30)	keine Aufnahme	lineare Aufnahme	Plateau-Phänomen	wash-out
Reader I	9 (30,0%)	16 (53,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)
Reader II	13 (43,3%)	12 (40,0%)	5 (16,6%)	0 (0,0%)
Reader III	16 (53,3%)	11 (36,6%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)
Reader I-III	12,7 (42,3%)	13 (43,3%)	4 (13,3%)	0,3 (1,1%)
benigne (50)	keine Aufnahme	lineare Aufnahme	Plateau-Phänomen	wash-out
Reader I	29 (58,0%)	20 (40,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Reader II	30 (60,0%)	18 (36,0%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)
Reader III	39 (78,0%)	11 (22,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Reader I-III	32,7 (65,3%)	16,3 (32,7%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)

Tab. 18: *TypKontrastmittelanreicherung*

Chi²-Test	
	p-Wert
Reader I	0,015
Reader II	0,148
Reader III	0,021

Tab. 19: *Chi²-Test: Signifikanz der Differenzen im Anreicherungsverhalten*

Auffallend in der Darstellung der anreichernden Herde in Tabelle 18 ist, dass nur Reader I das Anreicherungsverhalten einer einzigen Läsion als wash-out Typ diagnostizierte.

Auch der Anreicherungstyp mit Plateau-Phänomen wurde von allen Readern in nur durchschnittlich 6,3% der Fälle vorgefunden.

Am häufigsten unterschieden die Reader zwischen keiner Kontrastmittelanreicherung und kontinuierlicher Kontrastmittelaufnahme. Dies traf sowohl für maligne als auch für benigne Herde zu, wobei bei allen Readern prozentual gesehen mehr maligne Herde anreicherten als benigne.

Der Chi²-Test diente dazu, einen signifikanten Unterschied in der Anreicherungshäufigkeit von malignen bzw. benignen Läsionen zu analysieren. Es wurde nur die Unterscheidung Anreicherung ja/nein untersucht, da für die exaktere Einteilung zu wenige Fälle zur Verfügung standen.

Es zeigt sich, dass maligne Läsionen bei Reader I und III signifikant häufiger anreichern als benigne. Für Reader II kann diese Signifikanz nicht nachgewiesen werden.

In den folgenden Abbildungen wird das Anreicherungsverhalten für alle Reader getrennt graphisch dargestellt.

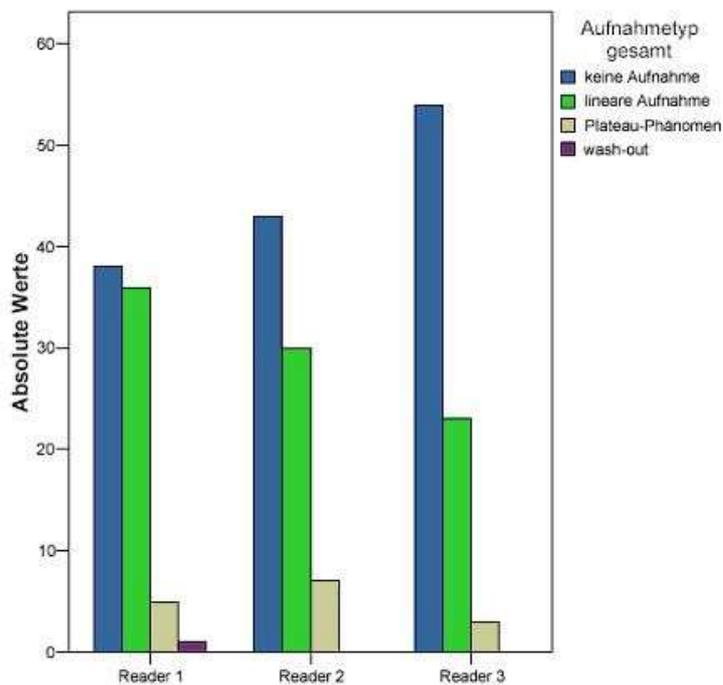


Abb. 18: Absolute Häufigkeiten des Aufnahmetyps aller Läsionen

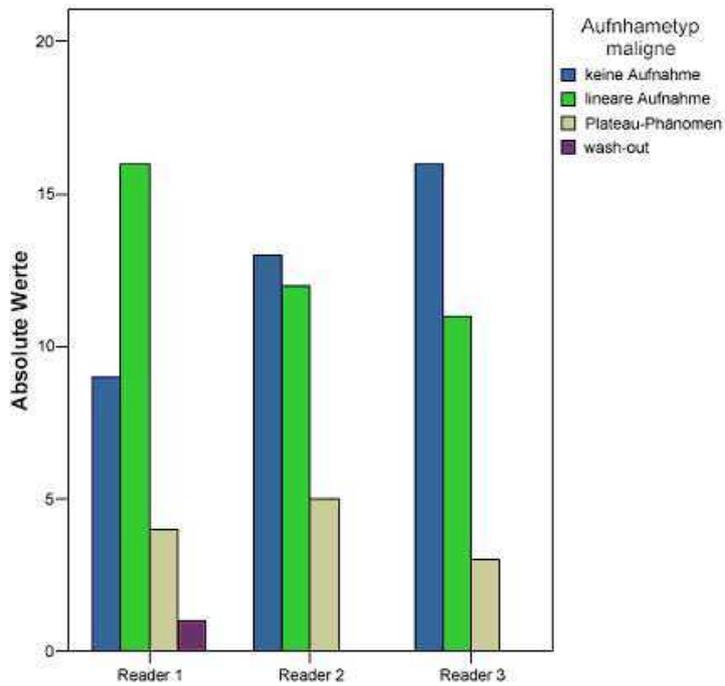


Abb. 19: Absolute Häufigkeiten des Aufnahmetyps maligner Läsionen

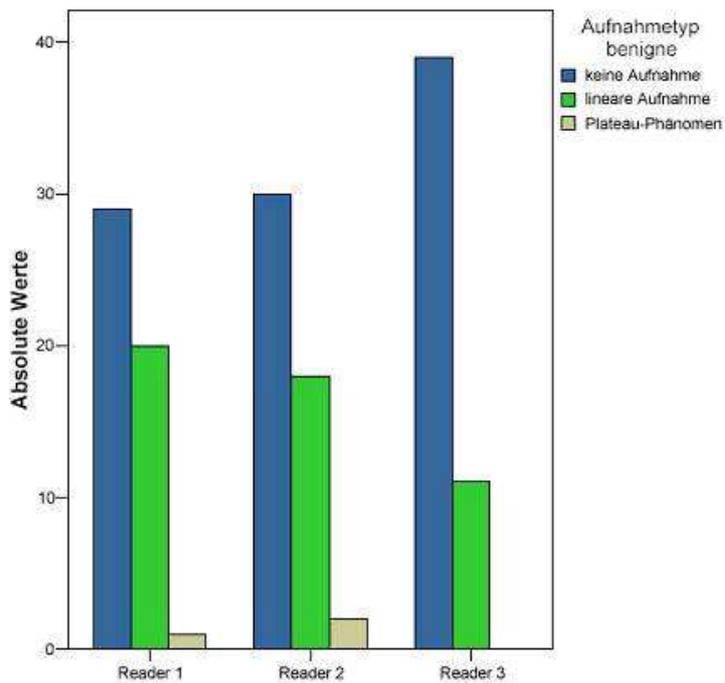


Abb. 20: Absolute Häufigkeiten des Aufnahmetyps benigner Läsionen

3.3.2 Kappa-Maß Anreicherung:

Die Übereinstimmung der Reader über die Entscheidung ob ein Herd anreichert oder nicht wurde mit dem Kappa-Maß beurteilt:

	Kappa-Maß
Reader I / Reader II	0,527
Reader I / Reader III	0,534
Reader II / Reader III	0,640

Tab. 20: *Kappa-Maß Anreicherung*

Das Kappa-Maß lag bei allen Prüfungen zwischen 0,527 und 0,640. Dies bedeutet, dass bezüglich der Entscheidung, ob ein Herd anreichert oder nicht eine deutliche Übereinstimmung bestand.

4. Diskussion

Die radiologische Brustkrebsdiagnostik stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar.

Ungefähr jeder vierte maligne Tumor wird zumindest durch die alleinige Mammographieuntersuchung nicht entdeckt [2, 4, 23]. Die Forderung, die Brustkrebsdiagnostik weiter zu verbessern, muss daher auch ca. 30 Jahre nach erfolgreicher Einführung des ersten Mammographiescreeningprogramms erhoben werden. Mit der Einführung der digitalen Mammographiesysteme um die Jahrtausendwende eröffneten sich neue Möglichkeiten der Weiterentwicklung der mammographischen Brustkrebsdiagnostik [59]. Eine dieser Möglichkeiten stellt die digitale dynamische Subtraktionsmammographie mit jodhaltigem Kontrastmittel dar, die in dieser Studie untersucht wurde.

Die Studienlage zur Kontrastmittelmammographie besteht zur Zeit, neben physikalisch-medizinischen Grundlagenstudien [54, 60-63], aus einigen veröffentlichten Pilotstudien mit geringen Fallzahlen [49-53]. Bei den Pilotstudien handelt es sich in erster Linie um Machbarkeitsstudien. Sie alle bewerten die Kontrastmittelmammographie als ein vielversprechendes, die Möglichkeiten der Brustkrebsdiagnostik erweiterndes Instrumentarium, verweisen allerdings darauf, dass weitere Studien mit größeren Fallzahlen zur Bestätigung der ersten Resultate folgen müssen. Mit der hier vorliegenden prospektiven Studie wurden nun die durch die Kontrastmittelgabe entstehenden Möglichkeiten in der Brustkrebsdiagnostik auf der Basis eines etwas größeren Patientenkollektives untersucht. Insgesamt wurden in die Auswertung der Studie 70 Patientinnen mit 80 Läsionen (50 davon benignen und 30 malignen Natur) eingeschlossen.

Auffallend bei Betrachtung der Ergebnisse ist die starke Divergenz zwischen den einzelnen Readern. Eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse wurde dadurch erschwert. In der Gesamtzusammenschau aller erzielten Teilergebnisse zeigte sich wie schon in den vorangegangenen Pilotstudien das deutliche Potenzial, die Brustkrebsdiagnostik vor allem in dichtem Brustdrüsenparenchym durch die Hinzunahme der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie zu verbessern. In den alle drei Reader berücksichtigenden zusammenfassenden ROC-Analysen erwies sich die Mammographie unter Hinzunahme der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie statistisch signifikant besser als die herkömmliche Mammographie alleine.

Sensitivität

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Kontrastmittelgabe die Sensitivität im Durchschnitt um 19% gesteigert werden konnte. Die durchschnittliche Sensitivität der drei Reader nahm dabei von 43% in den nativen Aufnahmen auf 62% in den Kontrastmittelaufnahmen zu. Wie in Abschnitt 1.4.1 erläutert muss besonders die Detektion von Mammakarzinomen in dichtem Brustdrüsengewebe stark verbessert werden. In der vorliegenden Studie wurde daher die Sensitivität für Frauen mit dichtem Brustgewebe gemäß ACR Dichteindex 3 und 4 und für Frauen mit lipomatösen Parenchym gemäß ACR Dichteindex 1 und 2 gegenübergestellt. Dabei wurde im Durchschnitt für lipomatöse Brüste ein Anstieg der Sensitivität von 0,57 in den nativen Aufnahmen auf 0,64 nach Kontrastmittelgabe beobachtet. Erwartungsgemäß war die Sensitivität von dichtem Parenchym in dem zugrunde liegenden Patientenkollektiv in den nativen Aufnahmen mit durchschnittlich 0,35 extrem niedrig. Durch die Kontrastmittelgabe konnte die Sensitivität in dichtem Brustdrüsenparenchym mit 0,59 massiv angehoben werden. Es wurde damit fast das Niveau lipomatös veränderter Brüste erreicht. Hier erwies sich die Kontrastmittelmammographie als ein deutlicher diagnostischer Zugewinn. Kritisch betrachtet darf diese Darstellung der Ergebnisse allerdings nicht darüber hinwegtäuschen, dass trotzdem mehr als jeder dritte maligne Tumor nicht diagnostiziert wurde. Die Ergebnisse bezüglich der Sensitivität, die in den Pilotstudien erreicht wurden, lassen nur schwer Rückschlüsse auf bzw. Vergleiche mit den hier vorliegenden Ergebnissen zu. Dies liegt vor allem an dem retrospektiven Charakter der bis dato veröffentlichten Studien und den geringen Patientenzahlen. Dennoch werden in zwei der vier Studien Angaben zur Sensitivität der Kontrastmittelmammographie gemacht. Diekmann et al. konnten in ihrer Pilotstudie eine Sensitivität von 62,5% erreichen, was durch die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigt wird [51]. Diese Übereinstimmung ist insofern gut zu verstehen, weil die in der 2005 veröffentlichten Pilotstudie eingeschlossenen Patientinnen, auch zum Patientenkollektiv der hier vorliegenden Studie gehörten. Außerdem waren die Aufnahmeparameter und das Mammographiesystem identisch. Im Gegensatz dazu präsentierten Dromain et al. in ihrer im Jahr 2006 veröffentlichten Studie eine Sensitivität von 80 % [50]. Dieser Wert muß kritisch betrachtet werden, denn das präsentierte Studienprotokoll wies erstens einen retrospektiven Charakter auf, und zweitens könnten Ergebnisverzerrungen dadurch zustande gekommen sein, dass das Patientenkollektiv von Dromain et al. ausschließlich Patientinnen mit malignen Erkrankungen umfasste, und als richtig positive Testergebnisse alle kontrastmittelenhancenden Tumoren gewertet wurden. Eine Entscheidung bezüglich maligne oder benigne fiel durch das gewählte Studienprotokoll weg.

Lewin und Jong [49, 53] sahen in ihren Studien ebenfalls die Möglichkeit Brustkrebs durch die Kontrastmittelgabe zu erkennen, gingen aber nicht auf die diagnostische Wertigkeit ein und wagten keine Angaben bezüglich der möglichen Sensitivität der Untersuchung.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der erreichten Sensitivitäten fiel sowohl die enorme Steigerung der Sensitivität für ACR Dichteindex 3 und 4 von 0,35 auf 0,59, als auch die erreichte Gesamtsensitivität von 0,62 auf. Die dargestellten Ergebnisse münden daher in zwei Interpretationsansätze ein. Zum einen weist die hier dargestellte Methodik die Möglichkeit auf, die Detektionsrate von Mammakarzinomen vor allem in dichtem Brustdrüsenparenchym massiv anzuheben, zum anderen wird die Notwendigkeit deutlich, die Brustkrebsdiagnostik noch weiter zu verbessern.

ROC-Kurven

Bezüglich der Güte der Ergebnisse der ROC-Analyse und damit der Wertigkeit der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie als diagnostisches Verfahren ist positiv hervorzuheben, dass die Differenz der „areas under the curve“ der nativen Mammographie und der Kontrastmittelmammographie, die als Messwert für den diagnostischen Zugewinn gilt, für jede Untersuchungskategorie für die digitale dynamische Kontrastmittelmammographie größer wurde. In der zusammenfassenden Analyse aller drei Reader erwies sich Diagnosequalität unter Hinzunahme der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie als signifikant besser. Auffallend an diesen Ergebnissen ist allerdings die starke Divergenz der einzelnen Reader untereinander. Vergleicht man die p-Werte für die Differenzen der „areas under the curve“ miteinander, so fällt auf, dass Reader I in der BI-RADS Kategorie durch die Zusatzuntersuchung eine nahezu signifikante Verbesserung erzielen konnte. Bei Reader II wiesen die Diagnosen in beiden Kategorien signifikante Unterschiede auf, und bei Reader III konnte in keiner der beiden Kategorien eine statistisch signifikante Differenz gefunden werden.

Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind dahingehend zu verstehen, dass durch die digitale dynamische Kontrastmittelmammographie die Diagnose signifikant verbessert werden kann. Die Güte der Interpretation der Kontrastmittelaufnahmen divergiert zwischen den einzelnen Readern allerdings noch auffallend stark, so dass standardisierte Auswertekriterien entwickelt werden müssten, um den interpretatorischen Unstimmigkeiten entgegenzuwirken. Die Gründe für die divergierenden Ergebnisse sind vor allem in der Neuwertigkeit des Verfahrens und somit auch in der Unerfahrenheit der Reader in der Interpretation der Kontrastmittelaufnahmen zu suchen. Dies wurde auch durch die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests deutlich. Hierbei konnte gezeigt

werden, dass die Reader die neue Methode unterschiedlich einsetzten. Reader I und II verwendeten die Kontrastmittelmammographie vor allem um Herde in eine höhere BI-RADS Kategorie zu stufen. Das heisst sie gingen im Falle einer Anreicherung eher davon aus, dass es sich um ein malignes Geschehen handeln könnte. Reader III dagegen stufte fast ebenso viele Läsionen in der BI-RADS Kategorie herab wie herauf. Er war offensichtlich aus MR-Erfahrung heraus geneigt, das Enhancement stärker in die Differenzierung von malignen bzw. benignen Herden einzubringen, und ein „non-enhancement“ eher zum Ausschluß von Malignität zu verwenden. So kamen die Reader zu unterschiedlichen Diagnosen, was wiederum die erzielten Ergebnisse beeinflusste. Da die Ergebnisse von Reader III nicht die diagnostische Güte der zwei anderen Reader sowohl bezüglich der erzielten Sensitivitäten als auch der ROC-Kurven erreichte, kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass ein fehlendes Kontrastmittelenhancement nicht zum Ausschluß maligner Läsionen geeignet ist. Es kann wohl aber einen Hinweis auf deren Malignität geben. Ein wichtiger nächster Schritt wird daher sein, die Interpretation der Kontrastmittelmammographie auf objektivere Grundlagen zu stellen, und einheitliche Interpretationsstandards zu etablieren.

Enhancement

Des Weiteren wurde in der statistischen Auswertung auf das temporale Enhancement eingegangen. Grundlegende Annahme für die Analyse des Kontrastmittelenhancements waren wie bereits im Abschnitt 1.4.3 ausführlich beschriebenen Studienergebnisse aus der Magnetresonanztomographie [38, 39, 46, 64, 65]. Da die MRT das bisher einzige etablierte kontrastmittelverwendende bildgebende Verfahren in der Darstellung der Mamma ist, war es naheliegend, die bekannten Interpretationsmaßstäbe zumindest auch hypothetisch für die Kontrastmittelmammographie anzusetzen. Alle bisher veröffentlichten Studien zur digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie setzten diese Maßstäbe für die Bildinterpretation an [49-51]. Bei der Deutung der hier erzielten Ergebnisse ist zu beachten, dass die Interpretation des Aufnahmetyps in der vorliegenden Studie weitestgehend subjektiv erfolgte. Die Reader konnten zwar als Hilfestellung die „region of interest“ auf dem Auswertebildschirm in allen drei Kontrastmittelbildern markieren, und die Signalintensität ablesen, eine Software, die quantitativ die Kontrastmittelanreicherung in Form von Diagrammen wiedergibt wurde jedoch nicht angewendet.

Auffallend ist, dass nur Reader I das Enhancementverhalten einer einzigen Läsion als wash-out Typ wertete. Alle anderen Reader konnten diesen Enhancementstyp keiner einzigen Läsion

zuordnen. In den Pilotstudien wurden bezüglich des Enhancementtyps unterschiedliche Beobachtungen angestellt. Dromain et al. konnten in 19,0% [50] und Jong et al. sogar in 30,0% aller malignen Läsionen eine Kinetik vom wash-out Typ nachweisen. In der Studie von Diekmann et al. dagegen konnte nur bei 1 Läsion, was bei dem zugrunde liegenden Kollektiv 6,66% entspricht, Enhancement vom wash-out Typ festgestellt werden. Einheitlicher stellen sich die Ergebnisse der erwähnten Studien und der hier vorliegenden Studie allerdings bezüglich der Anreicherungshäufigkeit maligner Herde dar. In der hier vorliegenden Studie reicherten bei zwei von drei Readern maligne Herde nach dem Chi²-Test signifikant häufiger als benigne Herde an. In den bis dato veröffentlichten Studien zeichnete sich ein ähnliches Bild ab. In der Studie von Jong et al. reicherten 80% der malignen Herde gegenüber 58% der benignen Herde an [49]. Auch in der Studie von Dromain et al., in die nur Patientinnen mit malignen Läsionen aufgenommen wurden, konnte Kontrastmittelanreicherung in 80% der Herde nachgewiesen werden [50]. Diekmann et al. wies Kontrastmittelenhancement in 93% der malignen bzw. in 50% der benignen Läsionen nach [51]. Lewin konnte in seiner Studie, die auf Grundlage der dual-energy Methode beruht, in 92% der malignen Läsionen und 16,6% der benignen Läsionen ein Enhancement nachweisen [53]. Bei dem Vergleich der erzielten Ergebnisse sind allerdings die geringen Fallzahlen in den Pilotstudien mit zu berücksichtigen. Auch wurden von den Autoren keine Angaben über die Signifikanz bezüglich der Anreicherungscharakteristika gemacht.

Die hier erzielten Ergebnisse des Anreicherungsverhalten und des bereits oben diskutierten Wilcoxon-Tests in Zusammenschau mit den Ergebnissen der Pilotstudien zeigen Schwierigkeiten in der Übertragung der MR-Kriterien auf die Kontrastmittelmammographie auf. Eine einfache Übertragung der MR-Kriterien würde sich daher in einem Rückgang der Diagnosequalität bemerkbar machen. Hierbei ist interessant, dass die MR-Kriterien trotz unterschiedlicher Studienprotokolle bezüglich der vorgesehenen Zeitintervalle für die Erstellung der postkontrast Bilder in keiner Studie beobachtet werden konnten. So war in der hier vorliegenden Studie die letzte Aufnahme nach 3 Minuten erfolgt. Jong et al. beobachtete das Kontrastmittelenhancement über einen Zeitraum von 10 Minuten [49]. Es lässt sich mit der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie offensichtlich unabhängig des Beobachtungszeitraumes das aus der MRT bekannte Enhancementverhalten nicht bestätigen. Gründe für die Abweichung der Enhancementkurven von denen aus der MRT könnten aufnahmetechnisch bedingt sein. Auch wenn die Brustkompression minimal ausfiel, kann eine Behinderung des Kontrastmittelflusses nicht ausgeschlossen werden. Außerdem handelt es sich bei der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie um ein Summationsverfahren. Überlagernde Strukturen können,

insofern auch sie Kontrastmittel anreichern, zusätzlich zur Kontrastintensität des gesamten Tumordurchmessers zur Kontrastgebung beitragen und so die Enhancementkurven beeinflussen. Auch Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen dem in der MRT verwendeten Gadolinium-Kontrastmittel, und dem hier verwendeten jodhaltigen Kontrastmittel können diesbezüglich eine Rolle spielen. Zur Auswertung von Mammaläsionen sind deshalb neben der Kontrastmittelkinetik weitere Kriterien notwendig. Die Berücksichtigung der Morphologie der enhancingen Läsionen könnte sich in nachfolgenden Studien aufgrund des hohen örtlichen Auflösungsvermögens der digitalen Mammographie als hilfreich für die Diagnosestellung erweisen. Für die Verbesserung der Interpretationsmethodik könnte auch die Entwicklung der Mamma-MRT als Vorbild dienen. Für die Interpretation der MRT-Aufnahmen werden verschiedene Standards angeboten. Zum einen wurde ein Bewertungsscore, der Göttingen Score, entwickelt [66, 67]. In ihm werden das dynamische Kontrastmittelverhalten und morphologische Kriterien vereinigt, und je nach vergebenen Punkten die Läsion als benigne oder maligne diagnostiziert. Außerdem gab das American college of Radiology einen Atlas mit einer MRT spezifischen BI-RADS Klassifikation heraus [43]. Obwohl auch trotz der Einführung standardisierter Interpretationsprogramme in der MRT und in der Mammographie immer noch starke interindividuelle Variabilitäten auftreten [68, 69], würde die Entwicklung eines eigenen Scores für die Kontrastmittelmammographie sicherlich zur Objektivierung der im Augenblick nur auf subjektiven Eindrücken der Reader basierenden Interpretation der Kontrastmittelmammographie beitragen. Einen solchen Score zu entwickeln, der sowohl ein objektiv gemessenes Enhancement, als auch morphologische Kriterien berücksichtigt, könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

Limitationen

Die digitale dynamische Subtraktionsmammographie an sich weist einige Eigenschaften auf, die einer kritischen Betrachtung bedürfen. Zunächst spielt natürlich die Strahlenexposition eine Rolle. Obwohl pro Untersuchung vier Aufnahmen gemacht werden ist die Strahlenexposition für die Patientinnen geringer als durch die normale Mammographie. In der vorliegenden Studie konnte allerdings anstatt der Parenchymdosis nur die durchschnittliche Oberflächendosis berechnet werden, da durch die geringe Kompressionskraft von unter 30 N eine automatisierte Protokollierung der für die Berechnung notwendigen Schichtdicken nicht möglich war. Die durchschnittliche Oberflächendosis betrug in dieser Studie für die gesamte Aufnahmeserie im Mittel 1,73 mGy. Verglichen mit der Oberflächendosis einer Studie, die die Werte für die

digitale Mammographie ermittelte, ist die Kontrastmittelmammographie dosissparender. Dort wurde eine durchschnittliche Oberflächendosis von 6,06 mGy beobachtet [70]. In den bisher veröffentlichten Studien rangiert die durchschnittliche Parenchymdosis zwischen 1-4 mGy und liegt somit im Bereich der herkömmlichen Mammographie [50, 51, 54]. Trotzdem muss aus strahlenhygienischen Gesichtspunkten eine Limitation in der Exposition und eine exakte Indikationsstellung beachtet werden. Andere Untersuchungsverfahren wie die MRT und der Ultraschall kommen gänzlich ohne Strahlenbelastung aus.

Auch die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels mit der Potenz allergoide Reaktionen hervorzurufen setzt dem undifferenzierten Einsatz der Kontrastmittelmammographie Grenzen [71]. In dieser Studie wurden Patientinnen mit Kontraindikationen gegen eine Kontrastmittelgabe von der Untersuchung ausgeschlossen. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen musste eine Patientin aufgrund einer schweren kontrastmittelinduzierten allergoiden Reaktion intensivmedizinisch betreut werden. Obwohl intensivpflichtige Reaktionen sehr selten auftreten (nach einer amerikanischen Studie treten diese in 0,04% der Untersuchungen mit nichtionischen Kontrastmitteln auf [72]), muss dies für die Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Die Beschränkung der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie auf nur eine Projektionsebene mindert die Aussagekraft der Aufnahmen weiterhin. In Übereinstimmung mit den anderen Studien, die die dynamische Subtraktionsmammographie anwandten, wurde die cranio-caudale Projektionsebene gewählt [49, 50]. Dies hängt mit dem Bestreben zusammen, Bewegungsartefakte so weit wie möglich zu verhindern. Die cranio-caudale Projektion ist diesbezüglich weniger anfällig, da die Brust den Detektoren aufliegt, und nicht nur durch die Kompression Bewegungsartefakte verhindert werden. Hinzu kommt, dass wegen der Notwendigkeit der Aufrechterhaltung des Blutflusses und der damit verbundenen Anflutung des Kontrastmittels eine geringere Kompression der Brust gewählt wurde. Verwendung fand eine maximale Kompressionskraft von 30 N. Üblicherweise werden in der Mammographie die Brüste Kompressionskräften von 120 bis 180 N ausgesetzt. Der Nachteil der cranio-caudalen Projektionsebene gegenüber der obliquen Projektionsebene ist die quantitativ geringere Darstellung von Brustdrüsenparenchym, insbesondere von axillären Ausläufern. Tumoren nahe der Brustwand oder aber Parenchym in Richtung Axilla können leichter der Darstellung entgehen [73]. Dies ist besonders relevant, da wie in Abschnitt 1.3 dargestellt gerade im oberen äußeren Quadranten zahlenmäßig die meisten Mammakarzinome vorkommen. Die Problematik aufgrund der Gefahr von Bewegungsartefakten die cranio-caudale Projektionsebene zu wählen trifft verstärkt auf die digitale dynamische Subtraktionsmammographie zu. Anders ist es bei der dual-energy Methode. Hier könnten theoretisch mehrere Projektionsebenen innerhalb einer

Untersuchung gewählt werden, da die Kompression der Brust erst nach der Kontrastmittelanflutung erfolgt und die Aufnahmen ohne große Zeitverzögerung und ohne „Maskenbild“ direkt nacheinander angefertigt werden. Lewin et. al fertigten mit dieser Technik Aufnahmen in der schrägen Projektionsebene an [53].

Des Weiteren schränkt die unilaterale Bildgebung die Detektionsrate ein. Mit der MRT ist es z.B. möglich in einem Untersuchungsgang beide Brüste zu untersuchen und somit auch kontralaterale Zweitkarzinome zu detektieren [74]. Diese könnten nur durch die alleinige Kontrastmittelmammographie leicht der Detektion entgehen.

Außerdem handelt es sich bei der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie anders als im Schnittbildverfahren MRT um eine Summationstechnik. Auch über bzw. unter dem Tumor befindliche kontrastmittelanreichernde Gewebeschichten tragen zur Bildgebung bei. Diese bestimmen zusammen mit der Kontrastmittelkonzentration im gesamten Tumordurchmesser die Abschwächung der Röntgenstrahlung, und können somit zu einer Verfälschung der Darstellung der wahren Kontrastmittelanreicherung im Tumorgewebe führen.

Die Vorteile der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie, die sie für eine breite Anwendung interessant machen, sind vor allem am zeitlichen und finanziellen Aufwand, sowie in der im Gegensatz zur Mamma-MRT hohen Geräteverfügbarkeit festzumachen. Gegenüber der MRT ist die Kontrastmittelmammographie billiger und schneller durchzuführen. Aber auch die hohe Ortsauflösung, die aufgrund der verwendeten Mammographiesysteme gewährleistet ist, sprechen für die Kontrastmittelmammographie.

Physikalisch-technische Aspekte

Um Röntgenkontrastmittel ausreichend gut darstellen zu können sind Veränderungen der Strahlenphysik gegenüber der in der herkömmlichen Mammographie verwendeten Strahlung notwendig. Diese Modifikationen werden von den physiko-chemischen Eigenschaften des verwendeten Kontrastmittels bestimmt und wurden im Abschnitt 2.2 eingehend erläutert. Grundlage für die hier vorgenommenen Modifikationen war eine Studie von Skarpathiotakis et al. [54]. Diese Arbeit als Grundlage verstehend, wurde von Ullmann et al. weiter nach einer Optimierung der Kombination Heizspannung, Anodenmaterial und Kupferfilterstärke geforscht, um so das optimale Verhältnis von Strahlenbelastung und Kontrast zu Rausch Verhältnis für jodhaltige Kontrastmittel in der Mammographie bestimmen zu können [62]. Es wurden die verschiedenen Anoden-Filter Kombinationen Wolfram/Kupfer, Rhodium/Kupfer und Rhodium/Rhodium untersucht. Die Kombination Molybdän/Kupfer, so wie sie in dieser Studie

zum Einsatz kommt, wurde nicht explizit als eigene Anoden-Filter Kombination analysiert. Es wird allerdings hervorgehoben, dass die Resultate dieser Kombination, bei optimaler Röhrenspannung, sehr ähnlich der Kombination Rhodium/Kupfer sind. Alle untersuchten Anodenmaterialien kombiniert mit einem Kupferfilter zeigten bei einer Heizspannung von 45 kV gute Ergebnisse [62]. Somit wurden gegenüber der Studie von Skarpathiotakis et al. keine wesentlich neuen Erkenntnisse gefunden, wodurch auch das hier verwendete Aufnahmesetting als sinnvoll bestätigt werden konnte.

Ein weiterer Punkt der beleuchtet werden soll ist das Kontrastmittel selbst. Zur Zeit ist nur der Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel machbar. Dies liegt vor allem an der Verfügbarkeit an Menschen erprobter, zugelassener und im Routineeinsatz befindlicher Pharmaka. Es ist durchaus denkbar, dass in der Mammographie, vor allem im niederenergetischen Strahlenbereich, auch andere Kontrastmittel zum Einsatz kommen könnten [60, 61]. So wird auch in anderen Elementen das Potential gesehen, als Kontrastmittel in der Mammographie Verwendung zu finden. Wismut und Zirkonium werden als mögliche vielversprechende Kontrastmittel genannt. Dies hängt vor allem mit den Absorptionskanten der beiden Elemente für Röntgenstrahlung zusammen. Die K-Absorptionskante von Zirkonium liegt bei 18,0 keV, die L-Absorptionskante von Wismut bei 16,39 keV. Die beiden Absorptionskanten liegen damit im Energiebereich der üblicherweise für Weichteildarstellung in der Mammographie verwendeten Strahlenenergien. Optimal ist in der Mammographie ein Energiespektrum von 17-25 keV [75]. Der Einsatz solcher kontrastgebender Substanzen könnte nach Lawaczek et al. einen Einsatz ohne weitere Modifikationen an der bildgebenden Einheit ermöglichen [61]. Allerdings müssten Fragen bezüglich pharmakologischer und toxischer Eigenschaften etwaiger neuer Kontrastmittel noch gründlich geklärt werden. So ist zumindest mittelfristig nur der wie hier vorkommende Einsatz jodhaltiger Kontrastmittel denkbar.

Eine Möglichkeit, die Bildqualität in der Kontrastmittelmammographie weiterhin zu verbessern, könnte in Zukunft die Kombination monochromatischer Röntgenstrahlen mit Kontrastmittel sein. Zumindest für die digitale Mammographie zeigen sich vielversprechende Forschungsergebnisse [75, 76]. In diesen Studien konnte durch Einbringen eines Monochromators in den Strahlengang, das K- α Spektrum des Anodenmaterials Molybdän isoliert werden, und somit für die Bildgebung genutzt werden. Denkbar wäre daher die Verwendung eines Kontrastmittels, dessen Absorptionskante knapp unterhalb der K- α Absorptionskante von Molybdän von 17,5 keV liegt. Da sich der Energiebetrag der K-Kante von Jod hiervon merklich unterscheidet, müsste für dessen Darstellung monochromatische Röntgenstrahlung des entsprechenden Energiebetrages zum Einsatz kommen. Mittels Synchrotronanlagen, die monochromatische Röntgenstrahlen aller

Energiespektren erzeugen können, könnte auch zu Jod passende monochromatische Strahlung genutzt werden. Doch sind die zur Zeit in Entwicklung befindlichen Mammographiesysteme, die mit nahezu monochromatischer Strahlung arbeiten, auf einen Energiebetrag zwischen 16 und 24 keV ausgelegt [77]. So erscheint eine Verbesserung der Bildgebung in der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie durch die Verwendung monochromatischer Röntgenstrahlen zwar theoretisch möglich, dies aber nur im Zusammenhang mit neu entwickelten Kontrastmitteln. Ein weiterer Aspekt, der die zukünftige Anwendung monochromatischer Röntgenstrahlen im Zusammenhang mit der Kontrastmittelmammographie sinnvoll erscheinen lässt, wird in einer weiteren Studie von Baldelli et al. dargestellt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass jodhaltiges Kontrastmittel mit monochromatischer Röntgenstrahlung in niedrigerer Konzentration als mit polychromatischer Strahlung dargestellt werden kann, und somit Einsparungspotenzial verbunden mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil im Kontrastmittelverbrauch vorhanden ist [63].

Ausblick

In der Gesamtbetrachtung der hier erzielten Ergebnisse konnte durch Hinzunahme der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie eine statistisch signifikante Verbesserung der Brustkrebsdiagnostik erzielt werden. Vor allem in der Diagnostik maligner Läsionen in dichtem Brustdrüsengewebe konnte die Sensitivität massiv angehoben werden. Dies rechtfertigt weitere Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet, z.B. im Rahmen einer erneuten Evaluation der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie unter Verwendung einer geeigneten Auswertungssoftware und standardisierter Auswertungskriterien. Als zukünftiges Einsatzgebiet wäre es vorstellbar, die digitale dynamische Kontrastmittelmammographie zur genauen Beschreibung der Befundausdehnung und zum Ausschluss von multizentrisch auftretenden Mammakarzinomen zu gebrauchen. Im Sinne einer Weiterentwicklung der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie hin zum 3D-Verfahren wird aktuell an einem Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel in der Brusttomosynthese geforscht [78-80].

5. Zusammenfassung

Ziel der hier vorgelegten prospektiven Studie war es, den möglichen diagnostischen Zugewinn der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie zur herkömmlichen Mammographie zu evaluieren. Außerdem sollte untersucht werden, ob sich das aus der MRT bekannte Kontrastmittelenhancement mit den damit verbundenen Diagnosekriterien auch sinnvoll in der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie einsetzen lässt.

In die Auswertung der Studie flossen die Daten von 70 Patientinnen mit insgesamt 80 Läsionen, davon 30 maligner und 50 benignen Natur, ein. Mittels eines für die Darstellung von jodhaltigem Kontrastmittel geeigneten modifizierten bildgebenden Systems wurde von jeder Patientin eine Serie Kontrastmittelbilder aufgenommen. Nach Anfertigung des Maskenbildes wurde Kontrastmittel in der Dosierung von 1 ml/kg Körpergewicht mit einer Geschwindigkeit von 4 ml/s appliziert. Danach wurden im Abstand von je 60 Sekunden drei Kontrastmittelaufnahmen in der cranio-caudalen Projektionsebene angefertigt. Maskenbild und Kontrastmittelaufnahmen wurden anschließend logarithmisch voneinander subtrahiert, so dass idealerweise nur noch, im Falle einer Anreicherung, das Kontrastmittel zur Darstellung kam. Statistisch ausgewertet wurden die Bilder zum einen bezüglich der Diagnosequalität als Zusatzuntersuchung zur herkömmlichen Mammographie, zum anderen wurde das Kontrastmittelenhancement der einzelnen Läsionen beurteilt. Im Zentrum der Studie stand die ROC-Analyse mittels derer untersucht wurde, ob sich die Diagnosequalität der digitalen Mammographie unter Hinzunahme der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie signifikant von der digitalen Mammographie alleine unterscheidet.

Es konnte gezeigt werden, dass unter Hinzunahme der digitalen dynamischen Kontrastmittelmammographie durchschnittlich 5,66 maligne Läsionen mehr detektiert werden konnten, als mit der herkömmlichen Mammographie alleine. Die Sensitivität konnte von durchschnittlich 0,43 in der herkömmlichen Mammographie auf durchschnittlich 0,62 mit der Kontrastmittelmammographie gesteigert werden. In dichtem Brustdrüsenparenchym erhöhte sich die Sensitivität sogar von durchschnittlich 0,35 auf durchschnittlich 0,59.

In der für jeden Reader einzeln vorgenommenen Berechnung der Differenz der „area under the curve“ der ROC-Kurven konnte einer der drei Reader statistisch signifikante Ergebnisse erzielen. Reader II erreichte sowohl in der Kategorie BI-RADS mit $p=0,0195$ als auch in der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität mit $p=0,0222$ statistisch signifikante Ergebnisse. Reader I verpasste in der Kategorie BI-RADS mit $p=0,0559$ knapp die statistische Signifikanz. In der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität erreichte er einen p-Wert von $p=0,1291$. Reader III

konnte in keiner der beiden Kategorien die Diagnosequalität signifikant steigern ($p=0,1466$ für die Kategorie BI-RADS, bzw. $p=0,2379$ in der Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität). In den zusammenfassenden ROC-Analysen aller drei Reader erwiesen sich die Differenzen der AUC mit $p=0,0163$ (BI-RADS Kategorie) bzw. $p=0,0277$ (Kategorie Wahrscheinlichkeit für Malignität) jeweils als statistisch signifikant. Mit dem Wilcoxon-Test konnte gezeigt werden, dass die drei Reader die digitale dynamische Kontrastmittelmammographie auf unterschiedliche Art und Weise einsetzten. Reader I und II benutzten sie vor allem um anreichernde Läsionen in eine höhere BI-RADS Kategorie bzw. auf der Skala Wahrscheinlichkeit für Malignität höher zu bewerten. Reader I stuft 29 Läsionen hoch und eine herunter, Reader II stuft 18 Läsionen hoch und 4 herunter. Reader III dagegen setzte die digitale dynamische Subtraktionsmammographie sowohl zum hoch als auch zum herunterstufen der Läsionen ein. Er stuft 18 Läsionen in eine höhere BI-RADS Kategorie und 16 Läsionen in eine niedrigere BI-RADS Kategorie ein.

Bezüglich der Kontrastmittelkinetik konnten die Analysen eine statistisch signifikant häufigere Anreicherung maligner gegenüber benignen Herde bei zwei Readern bestätigen (Reader I: $p=0,015$; Reader II: $p=0,148$; Reader III: $p=0,021$). Die Unterteilung der Kontrastmittelkinetik, in drei verschiedene Typen, wie sie in der MRT üblich ist, konnte in der vorliegenden Studie als nicht diagnoserelevant belegt werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass mit Hilfe des Zusatzes der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie zur herkömmlichen Mammographie die Diagnosequalität signifikant verbessert werden kann. Vor allem in dichtem Brustdrüsengewebe kann die Sensitivität massiv angehoben werden. Eine direkte Übertragung der MRT-Auswertekriterien des Kontrastmittelenhancements auf die digital dynamische Kontrastmittelmammographie scheint nicht möglich zu sein. Allerdings kann ein vorhandenes Kontrastmittelenhancement ein Hinweis auf Malignität sein, ein Fehlen darf aber nicht zum Malignitätsausschluss herangezogen werden.

Das hier aufgezeigte Potenzial zur Verbesserung der Diagnose von Mammakarzinomen rechtfertigt weiterführende Forschungen auf diesem Gebiet. Insbesondere bei Überwindung der aufgezeigten Limitationen, wie z.B. das Fehlen einer Auswertungssoftware bzw. Interpretationsstandards, und durch weiterführende Techniken, wie z.B. der Tomosynthese, kann eine deutliche Verbesserung der Brustkrebsdiagnostik mittels röntgenologischer Kontrastmitteldarstellung erwartet werden.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und RKI, *Krebs in Deutschland*. 5. Auflage, Saarbrücken 2006.
2. Carney, P., Miglioretti, D., Yankaskas, B., et al., *Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography*. Ann Intern Med. 2003; 138: 168-175.
3. Pisano, E., Gatsonis, C., Hendrick, E., et al., *Diagnostic Performance of digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening*. N Engl J Med. 2005; 353: 1773-1783.
4. Kolb T., Lichy J., Newhouse, J., *Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations*. Radiology. 2002; 225: 165-175.
5. Giersiepen, K., *Brustkrebs. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Heft 25*. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2005.
6. Katalinic, A., *Epidemiologie Mammakarzinom*. Institut für Krebspidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck; www.ike.uni-luebeck.de; März 2006.
7. Levi, F., Bosetti, C., Lucchini, F., Negri, E., La Vecchia, C., *Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe*. Eur J Cancer Prev. 2005; 14: 497-502.
8. Berry, D., Cronin, K., Plevritis, S., et al., *Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer*. N Engl J Med. 2005; 353: 1784-1792.
9. Benninghoff, Drenckmann, D., *Anatomie*. Band 2, 16. Auflage, München, Urban & Fischer Verlag; 2002: 791-796.
10. Schiebler, T.W., Schmidt, W., Zilles, K., *Anatomie*. 8. Auflage, Berlin, Springer Verlag; 1999: 214-216.
11. *Breast Imaging And Reporting Data System - Mammographie, ACR BI-RADS - Mammographie, 4. Ausgabe*. In: Fischer, U., Helbich, T., Hrsg. ACR BI-RADS. 2.

- aktualisierte und erweiterte Deutsche Auflage des Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS) des American College of Radiology (ACR) Fourth Edition. Stuttgart: Thieme Verlag; 2006:1-68.
12. Thomssen, C., *Mammakarzinom - Standards der Versorgung heute und morgen*. Onkologe. 2005; 11: 265-272.
 13. Böcker W., Denk H., Ph.U., H., *Pathologie*. 3. Auflage, München, Urban & Fischer Verlag; 2004: 979-998.
 14. Schmidt-Matthiesen, H., Baster, G., Wallwiener, D., *Gynäkologische Onkologie*. 7. Auflage, Stuttgart, Schattauer Verlag; 2002: 109-155.
 15. Walker, R. *General and Systematic Pathology*. In: Underwood, J., Hrsg. third edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000:469-494.
 16. Stegner, H.-E., *Das Carcinoma in situ der Brust*. Der Gynäkologe. 1999; 32: 73-80.
 17. Greene, F., Page, D., Fleming I., et. al, *AJCC Cancer Staging Manual*. Sixth Edition, New York, Springer Verlag; 2002: 221-240.
 18. Engel, J., Hölzel, D., Schubert-Fritschle, G. *Epidemiologie*. In: Sauer, H., Hrsg. Manual Mammakarzinom. München: Zuckschwerdt-Verlag; 2005:1-11.
 19. Goldhirsch, A., Glick, J.H., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., Senn, H.-J., *Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005*. Annals of Oncology. 2005; 16: 1569-1583.
 20. Janni W., Gerber B., Sommer H., al, e., *Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms*. Dtsch Arztebl. 2005; 102: 2795-2804.
 21. Kreienberg, R., Volm, T. *Nachsorge nach Primärtherapie*. In: Kreienberg, R., Volm, T., Möbus, V., Alt, D., Hrsg. Management des Mammakarzinoms. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2002:341-349.
 22. Fischer, U., Hermann, K., Baum, F., *Digital mammography: current state and future aspects*. Eur Radiol. 2006; 16: 38-44.

23. Kavanagh, A., Giles, G., Mitchell, H., Cawson, J., *The sensitivity, specificity, and positive predictive value of screening mammography and symptomatic status.* J Med Screen. 2000; 7: 105-110.
24. Berg, W., Gutierrez, L., NessAiver, M., et al., *Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer.* Radiology. 2004; 233: 830-849.
25. Heywang - Köbrunner, S., Schreer, I. *Mammographie.* In: Mödder, U., Hrsg. *Bildgebende Mammadiagnostik Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen.* 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 2003:19-107.
26. Goetzsche, P., Olsen, O., *Is screening for breast cancer with mammography justifiable?* The Lancet. 2000; 355: 129-134.
27. Nyström, L., Andersson, I., Bjurstam, N., Frisell, J., Nordenskjöld, B., Rutqvist, L., *Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.* The Lancet. 2002; 359: 909-919.
28. Humphrey, L., Helfand, M., Chan, B., Woolf, S., *Breast Cancer Screening: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force.* Ann Intern Med. 2002; 137: 347-367.
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung, *Einführung eines bundesweiten Mammographie-Screening-Programmes.* Deutsches Ärzteblatt 2004; Beilage Heft 4.
30. Diekmann, S., Diekmann, F., *Mammographiescreening in Deutschland.* Der Radiologe. 2007; DOI 10.1007/s00117-00007-01558-00119.
31. Rieber, A., Brambs, H.-J., Diederichs, C.G., Kreienberg, R. *Bildgebende Verfahren: Früherkennung und Diagnostik.* In: Kreienberg, R., Volm, T., Möbus, V., Alt, D., Hrsg. *Management des Mammakarzinoms.* 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2002:77-107.
32. Madjar, H., *Vorteile und Grenzen der Brust-Ultraschalldiagnostik.* Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch. 2002; 42: 185-190.

33. Stavros, A., Thickmann, D., Rapp, C., Dennis, M., Parker, S., Sisney, G., *Solid Breast Nodules: Use of Sonography to Distinguish between Benign and Malignant Lesions*. Radiology. 1995; 196: 123-134.
34. Madjar, H., Duda, V., Schreer, I. *Mammasonographie*. In: Schulz, K.-D., Albert, U.-S., Hrsg. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1.Auflage. München Wien New York: Zuckschwerdt-Verlag; 2003:73-74.
35. Madjar, H., Ohlinger, R., Mundinger, A., et al., *BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust - Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM*. Ultraschall in Med. 2006; 27: 374-379.
36. Reinikainen, H., Rissanen, T., Päivänsalo, M., Pääkkö, M., Jauhiainen, J., Suramo, I., *B-Mode, Power Doppler and Contrast-Enhanced Power Doppler Ultrasonography in the Diagnosis of Breast Tumors*. Act Radiol. 2001; 42: 106-113.
37. Schnall, M., Blume, J., Bluemke, D., et al., *Diagnostic Architectural and Dynamic Features at Breast MR Imaging*. Radiology. 2006; 238: 42-53.
38. Heywang - Köbrunner, S., Bick, U., Bradley Jr., W., et al., *International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions*. Eur Radiol. 2001; 11: 531-546.
39. Kuhl, C.K., Mielcareck, P., Klaschik, S., et al., *Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?* Radiology. 1999; 211: 101-110.
40. Malur, S., Wurdinger, S., Moritz, A., Michels, W., Schneider, A., *Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography*. Breast Cancer Res. 2001; 3: 55-60.
41. Heywang - Köbrunner S., Altland, H. *Magnetresonanztomographie*. In: Schulz, K.-D., Albert, U.-S., Hrsg. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1.Auflage. München Wien New York: Zuckschwerdt-Verlag; 2003:74-77.

42. Kurz, K., Hanstein, B., Mödder, U., Bender, H., *MRT in der Mammadiagnostik*. Der Gynäkologe. 2006; 39: 524-532.
43. *Breast Imaging And Reporting Data System - MR Mammographie, ACR BI-RADS - MRM, 1. Ausgabe*. In: Fischer, U., Helbich, T., Hrsg. ACR BI-RADS. 2. aktualisierte und erweiterte Deutsche Auflage des Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS) des American College of Radiology (ACR) Fourth Edition. Stuttgart: Thieme Verlag; 2006:119-173.
44. Folkman, J., *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med. 1971; 285: 1182-1186.
45. Bremer, C., Bogdanov, A.A., Weissleder, R., *Imaging of angiogenesis*. Radiologe. 2001; 41: 138-145.
46. Buadu, L.D., Murakami, J., Murayama, S., et al., *Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis*. Radiology. 1996; 200: 639-649.
47. Chang, C., Nesbit, D., Fischer, D., et al., *Computed Tomographic Mammography Using a Conventional Body Scanner*. Am J Roentgenol. 1982; 138: 553-558.
48. Watt, A.C., Ackerman, L.V., Windham, J.P., et al., *Breast lesions: differential diagnosis using digital subtraction angiography*. Radiology. 1986; 159: 39-42.
49. Jong, R.A., Yaffe, M.J., Skarpathiotakis, M., et al., *Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience*. Radiology. 2003; 228: 842-850.
50. Dromain, C., Balleyguier, C., Muller, S., et al., *Evaluation of Tumor Angiogenesis of Breast Carcinoma Using Contrast-Enhanced Digital Mammography*. AJR. 2006; 187: 528-537.
51. Diekmann, F., Diekmann, S., Jeunehomme, F., Muller, S., Hamm, B., Bick, U., *Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement*. Invest Radiol. 2005; 40: 397-404.
52. Diekmann, F., Diekmann, S., Taupitz, M., et al., *Use of iodine-based contrast media in digital full-field mammography--initial experience*. Rofo. 2003; 175: 342-345.

53. Lewin, J.M., Isaacs, P.K., Vance, V., Larke, F.J., *Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility*. Radiology. 2003; 229: 261-268.
54. Skarpathiotakis, M., Yaffe, M.J., Bloomquist, A.K., et al., *Development of contrast digital mammography*. Med Phys. 2002; 29: 2419-2426.
55. Freyschmidt, J.H., Schmidt, T.H., *Handbuch diagnostische Radiologie*. Band 1 *Strahlenphysik, Strahlenbiologie, Strahlenschutz*, Berlin, Springer Verlag; 2003: 1 - 50.
56. Speck, U., *Kontrastmittel in der Radiologie - Röntgen und MRT*. Radiologie up2date. 2003; 1: 81-98.
57. Metz, C. *LABMRCM 1.0B Beta Version 3*. Departement of Radiology The University of Chicago, 2006. Accessed at www.radiology.uchicago.edu/krl/KRL_ROC/software_index6.htm.
58. Obuchowski, N., *New Methodological Tools for Multiple-Reader ROC Studies*. Radiology. 2007; 243: 10-12.
59. Bick, U., *Digitale Vollfeldmammographie*. Fortschr Röntgenstr. 2000; 173: 957-964.
60. Diekmann, F., Sommer, A., Lawaczeck, R., et al., *Contrast-to-Noise Ratios of Different Elements in Digital Mammography*. Invest Radiol. 2007; 42: 319-325.
61. Lawaczeck, R., Diekmann, F., Diekmann, S., et al., *New contrast media designed for x-ray energy subtraction imaging in digital mammography*. Invest Radiol. 2003; 38: 602-608.
62. Ullmann, U., Sandborg, M., Dance, D., Yaffe, M., Carlsson, G., *A search for optimal x-ray spectra in iodine contrast media mammography*. Phys Med Biol. 2005; 50: 3143-3152.
63. Baldelli, P., Bravin, A., Di Maggio, C., et al., *Evaluation of the minimum iodine concentration for contrast-enhanced subtraction mammography*. Phys Med Biol. 2006; 51: 4233-4251.

64. Kuhl, C., Schild, H., Morakkabati, N., *Dynamic Bilateral Contrast-enhanced MR Imaging of the Breast: Trade off between Spatial and Temporal Resolution*. Radiology. 2005; 236: 789-800.
65. Tardivon, A., Athanasiou, A., Thibault, F., Khoury, C.E., *Breast imagin and reporting data system (BIRADS): Magnetic resonance imaging*. Eur Radiol. 2007; 61: 212-215.
66. Fischer, D.R., Wurdinger, S., Boettcher, J., Malich, A., Kaiser, W.A., *Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study*. Invest Radiol. 2005; 40: 430-435.
67. Fischer, U., Kopka, L., Grabbe, E., *Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach*. Radiology. 1999; 213: 881-888.
68. Stoutjesdijk, M., Fütterer, J., Boetes, C., van Die, L., Jager, G., Barentsz, J., *Variability in the Description of Morphologic and Contrast Enhancement Characteristics of Breast Lesions on Magnetic Resonance Imaging*. Invest Radiol. 2005; 40: 355-362.
69. Ciatto, S., Houssami, N., Apruzzese, A., et al., *Reader variability in reporting breast imaging according to BI-RADS assessment categories (the Florence experience)*. The Breast. 2006; 15: 44-51.
70. Gennaro, G., Di Maggio, C., *Dose comparison between screen/film and full-field digital mammography*. Eur Radiol. 2006; 16: 2559-2566.
71. Namasivayam, S., Kalra, M.K., Torres, W.E., Small, W.C., *Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists*. Emerg Radiol. 2006; 12: 210-215.
72. Thomsen, H., Bush, W., *Adverse effects fo contrast media: incidence, prevention and management*. Drug Safety. 1998; 19: 313-324.
73. Bauer, M., Madjar, H., *Mammographie*. Der Radiologe. 2000; 40: 1114-1123.
74. Liberman, L., Morris, E.A., Kim, C.M., *MR Imaging findigns in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer*. AJR. 2003; 180: 901-910.

75. Lawaczeck, R., Arkadiev, V., Diekmann, F., Krumrey, M., *Monochromatic X-rays in Digital Mammography*. Invest Radiol. 2005; 40: 33-39.
76. Diekmann, F., Diekmann, S., Richter, K., et al., *Near monochromatic X-rays for digital slot-scan mammography: initial findings*. Eur Radiol. 2004; 14: 1641-1646.
77. Baldelli, P., Taibi, A., Tuffanelli, A., Gilardoni, M., Gambaccini, M., *A prototype of a quasi-monochromatic system for mammography applications*. Phys Med Biol. 2005; 50: 2225-2240.
78. Poplack, S., Tosteson, T., Kogel, C., Nagy, H., *Digital Breast Tomosynthesis: Initial Experience in 98 Women with Abnormal Digital Screening Mammography*. AJR. 2007; 189: 616-623.
79. Chen, S.C., Carton, A.-K., Albert, M., Conant, E., Schnall, M., A, M., *Initial Clinical Experience with Contrast-Enhanced Digital Breast Tomosynthesis*. Acad Radiol. 2007; 14: 229-238.
80. Diekmann, F., Bick, U., *Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography*. Eur Radiol. 2007; 17: 3086-3092.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	<i>Inzidenz des Mammakarzinoms in Abhängigkeit vom Alter.....</i>	<i>S. 4</i>
Abbildung 2:	<i>Kontrastmittelenhancement im Zeitverlauf.....</i>	<i>S. 13</i>
Abbildung 3:	<i>Mammographieeinheit mit Kupferfilter.....</i>	<i>S. 18</i>
Abbildung 4:	<i>Photonenspektrum einer Molybdänanode mit 0,3 mm Kupferfilter bei 49 kV Röhrenspannung und Abschwächungskoeffizient von Jod.....</i>	<i>S. 18</i>
Abbildung 5:	<i>Altersverteilung des Patientenkollektivs.....</i>	<i>S. 23</i>
Abbildung 6:	<i>Auswertebogen I Mammographie nativ.....</i>	<i>S. 25</i>
Abbildung 7:	<i>Auswertebogen II Kontrastmittelmammographie.....</i>	<i>S. 26</i>
Abbildung 8:	<i>Auswertebogen III für Kommentare.....</i>	<i>S. 27</i>
Abbildung 9a-d:	<i>Bildbeispiele Pat. 1.....</i>	<i>S. 31</i>
Abbildung 10a-d:	<i>Bildbeispiel Pat. 2.....</i>	<i>S. 32</i>
Abbildung 11a-d:	<i>Bildbeispiel Pat. 3.....</i>	<i>S. 33</i>
Abbildung 12:	<i>ROC-Kurven BI-RADS nativ Reader I.....</i>	<i>S. 37</i>
Abbildung 13:	<i>ROC-Kurven Wahrscheinlichkeit für Malignität Reader I.....</i>	<i>S. 37</i>
Abbildung 14:	<i>ROC-Kurven BI-RADS nativ Reader II.....</i>	<i>S. 38</i>
Abbildung 15:	<i>ROC-Kurven Wahrscheinlichkeit für Malignität Reader II.....</i>	<i>S. 38</i>
Abbildung 16:	<i>ROC-Kurven BI-RADS nativ Reader III.....</i>	<i>S. 39</i>
Abbildung 17:	<i>ROC-Kurven Wahrscheinlichkeit für Malignität Reader III.....</i>	<i>S. 39</i>
Abbildung 18:	<i>Absolute Häufigkeiten des Aufnahmetyps aller Läsionen.....</i>	<i>S. 45</i>
Abbildung 19:	<i>Absolute Häufigkeiten des Aufnahmetyps maligner Läsionen.....</i>	<i>S. 46</i>
Abbildung 20:	<i>Absolute Häufigkeiten des Aufnahmetyps benigner Läsionen.....</i>	<i>S. 46</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Einteilung ACR-Dichtetyp I-IV.....</i>	S. 5
Tabelle 2:	<i>pathologische Einteilung von Mammakarzinomen mit Häufigkeiten in %.....</i>	S. 6
Tabelle 3:	<i>Ausdehnung des Primärtumors T.....</i>	S. 7
Tabelle 4:	<i>Lymphknotenstatus N</i>	S. 8
Tabelle 5:	<i>Metastasen M.....</i>	S. 8
Tabelle 6:	<i>relative Überlebensrate nach Lymphknotenstatus.....</i>	S. 9
Tabelle 7:	<i>BI-RADS Klassifikation.....</i>	S. 11
Tabelle 8:	<i>Technische Einstellungen der Mammographieeinheit in Abhängigkeit der Brustdicke.....</i>	S. 20
Tabelle 9:	<i>Verteilung der diagnostizierten Läsionen.....</i>	S. 22
Tabelle 10:	<i>Häufigkeiten richtiger/falscher Diagnosen Reader I-III.....</i>	S. 34
Tabelle 11:	<i>Verteilungshäufigkeiten von lipomatösem und dichtem Parenchym.....</i>	S. 34
Tabelle 12:	<i>Sensitivität und Spezifität.....</i>	S. 35
Tabelle 13:	<i>Sensitivität und Spezifität für dichtes und lipomatös verändertes Brustdrüsengewebe.....</i>	S. 36
Tabelle 14:	<i>ROC-Analyse: Mean Area under the Curve.....</i>	S. 40
Tabelle 15:	<i>ROC-Analyse: Flächendifferenz der Kurven.....</i>	S. 41
Tabelle 16:	<i>Wilcoxon Test Birads nativ ~ Birads Kontrast.....</i>	S. 42
Tabelle 17:	<i>Kappa-Maß Kontrastmittel.....</i>	S. 42
Tabelle 18:	<i>Typ Kontrastmittelanreicherung.....</i>	S. 44
Tabelle 19:	<i>Chi²-Test.....</i>	S. 44
Tabelle 20:	<i>Kappa-Maß Anreicherung.....</i>	S. 47

Abkürzungsverzeichnis:

kV	Kilovolt
keV	Kiloelektronenvolt
mGy	Milligray
mAs	Milliampèresekunden
kg	Kilogramm
ml	Milliliter
s	Sekunde
mm	Millimeter
N	Newton
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
CEDM	Contrast enhanced digital Mammography
ROC	Receiver Operating Characteristics
ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
LN	Lymphknoten
DCIS	duktales Carcinoma in situ
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
RP	Richtig Positive
RN	Richtig Negative
FP	Falsch Positive
FN	Falsch Negative
CI	Confidence Intervall
SE	Standard Error
AUC	Area under the Curve
Mo	Molybdän
Cu	Kupfer

Erklärung

Ich, Martin Freyer, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Evaluation der digitalen dynamischen Subtraktionsmammographie mit jodhaltigem Kontrastmittel als Zusatz zur herkömmlichen Mammographie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 20.03.2008

Martin Freyer

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn PD Dr. med. Felix Diekmann für die Überlassung des Promotionsthemas und die optimale Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Bick für die weitreichende Unterstützung des Projekts.

Außerdem danke ich Frau Dr. Susanne Diekmann und Frau Dr. Eva Maria Fallenberg für die Befundung der Mammographien.

Herrn Dr. Konrad Neumann danke ich für die geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Frau Sandra Köppchen und Frau Steffi Gerlach danke ich für die organisatorische Patientenbetreuung.

Meinen Eltern, meinen Geschwistern und Stefanie Kremnitz danke ich für die Ermöglichung des Studiums und den sicheren Rückhalt.