

**Forschungsvorhaben  
"Aufbau einer Datenbasis  
'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien'  
in der Bundesrepublik Deutschland"**

---

***Verfahrensbewertung der  
Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)  
in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms***

---

Dr. med. B. Gibis, Dr. med. R. Busse, Prof. Dr. med. F. W. Schwartz  
Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30623 Hannover

**Hannover, November 1998**

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>1</b>
<b>B</b>	<b>Executive Summary</b> .....	<b>3</b>
<b>C</b>	<b>Hauptdokument</b> .....	<b>7</b>
	C.1 Policy Question.....	7
	C.2 Methodik.....	9
	C.3 Hintergrund/Einführung.....	13
	C.3.1 Beschreibung der Zielkondition (Mamma-Karzinom) .....	13
	C.3.2 Diagnostische Ansätze .....	16
	C.3.3 Beschreibung der Technologie.....	24
	C.4 Ergebnisse.....	36
	C.4.1 Screening .....	36
	C.4.2 Unklarer mammographischer Befund.....	38
	C.4.3 Entscheidungshilfe bei der Wahl des operativen Vorgehens (brusterhaltendes versus ablatives Vorgehen) .....	46
	C.4.4 Erfolgsbeurteilung neoadjuvanter Therapieverfahren .....	47
	C.4.5 Rezidiv-Diagnostik.....	48
	C.4.6 Übergreifende Bewertung der MRM in Kontextdokumenten .....	50
	C.5 Diskussion .....	52
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>59</b>
	<b>Anhang</b> .....	<b>72</b>

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Evidenzskala des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.....	12
Tabelle 2: Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mamma-Ca Inzidenz einhergehen.....	13
Tabelle 3: Mamma-Karzinomarten [nach 141,101,78] .....	14
Tabelle 4: Technische Empfehlungen der Arbeitsgruppe MRM der Deutschen Röntgengesellschaft [43].....	32
Tabelle 5: WHO-Kriterien für ein Screening-Programm [205] .....	36
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der MRM (Karzinom-Diagnostik).....	41
Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität der MRM in der Rezidivdiagnostik .....	49
Tabelle 8: Punktzahlen zur Abrechnung von Verfahren zur Mamma-diagnostik .....	54
Tabelle 9: Argumente für und gegen die Einführung der MRM .....	57
Tabelle 10: MRT- und CT-Dichte in ausgewählten Ländern, 1996 [5].....	57
Tabelle 11: Malignitätsscore, der eine hohe Sensitivität erzielen soll.....	72
Tabelle 12: Auswertung (zu Tabelle 11).....	72
Tabelle 13: Malignitätsscore, der eine hohe Spezifität erzielen soll .....	73
Tabelle 14: Auswertung (zu Tabelle 13).....	73
Abbildung 1:.....	39
Abbildung 2.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA	Breast Cancer Antigen
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CMA	Canadian Medical Association
CUP	Cancer of Unknown Primary
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FLASH	Fast Low Angle Shot
FNAC	Fine Needle Aspiration Cytology
Gd	Gadolinium
GKV-NOG	Gesetzliche Krankenversicherung – Neuordnungs-Gesetz
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRASS	GRASS: Gradient echo images
HTA	Health Technology Assessment
KG	Kilogramm Körpergewicht
INAHTA	International Association for Health Technology Assessment
NHS	National Health Service
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRM	Magnet Resonanz Mammographie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NCI	National Cancer Institute (USA)
RCR	Royal College of Radiology
RCT	Randomized Controlled Trial
RODEO	Rotating delivery of excitation off resonance
ROI	Region of Interest
SD	Schichtdicke
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Glossar

Prävalenz	Die Prävalenz ist ein Maß für die zu einer bestimmten Zeit in einer definierten Population vorhandenen Krankheitsfälle [173].
Inzidenz	Die Inzidenz mißt die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes neu auftretenden Krankheitsfälle in einer definierten Gruppe von Personen, die zu Beginn des Beobachtungszeitraumes frei von der zu untersuchenden Krankheit waren. Die initial krankheitsfreie Gruppe wird auch Population unter Risiko genannt [173].
Sensitivität	Die Wahrscheinlichkeit, mit der bei Vorliegen der Erkrankung ein positives Testergebnis zu erwarten ist (richtig positive/ richtig positive+falsch negative). Die Sensitivität schätzt somit den Anteil der richtig positiven Testergebnisse im Kollektiv der Kranken. Die Sensitivität ist ein prävalenz-unabhängiger Parameter.
Spezifität	Die Wahrscheinlichkeit, mit der bei einem Fehlen der Erkrankung ein negatives Testergebnis zu erwarten ist (richtig negative/ richtig negative + falsch positive). Die Spezifität schätzt somit den Anteil der richtig Negativen im Kollektiv der Gesunden. Die Spezifität ist ebenso ein prävalenz-unabhängiger Parameter.
Positiver Vorhersagewert	Die Wahrscheinlichkeit, daß bei positivem Testresultat tatsächlich eine Erkrankung vorliegt (richtig positive/richtig positive + falsch positive). Der positive Vorhersagewert schätzt somit den Anteil der richtig Positiven im Kollektiv der Test-Positiven. Der positive Vorhersagewert ist prävalenz-abhängig. Je niedriger die Prävalenz, also die Anzahl der tatsächlich Positiven im Verhältnis zur Anzahl der tatsächlich Negativen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei positiv Getesteten um falsch Positive handelt [173].

## Verfahrensbewertung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms

Gibis B., Busse R., Schwartz F.W.

### A Abstract

**Fragestellung:** Das Mammakarzinom ist eine der häufigsten Karzinomarten überhaupt; in Deutschland für Frauen die häufigste Karzinomart. Gängige bildgebende Verfahren (insbesondere die Mammographie) erlauben die Entdeckung und Darstellung von Karzinomen in zuverlässiger Weise, haben jedoch Limitationen, die diagnostische Lücken nach sich ziehen. Die Magnetresonanztomographie zur Abklärung suspekter Brustbefunde stellt eine der Alternativen zur Mammographie dar. Der vorliegende Bericht untersucht die Wertigkeit dieser Untersuchung und ihre indikationsbezogene Anwendung unter Abwägung von Nutzen und Risiken.

**Methodik:** Es wurden die Datenbanken Medline, Health-Star, Cancerlit, Embase, Dissertation Abstracts, SciSearch, Biosis, Pascal (jeweils ab 1990)<sup>1</sup>, die Cochrane Library und Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, England), die INAHTA Projektdatenbank, Catalog Online und HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text) systematisch auf HTA-Reports und systematische Übersichtsarbeiten hin überprüft, die die kernspintomographische Untersuchung der Mamma zum Gegenstand haben. Die Aktualisierung der Literaturrecherche wurde durch die Online-Dienste Reuters Health Online, Oncolink, Pre-Medline und durch Current Contents on discette vorgenommen. Die Erfassung "grauer Literatur" erfolgte durch Befragung von Kooperationspartner und Fachgesellschaften hinsichtlich unveröffentlichter Protokolle oder Studien. Durch "Handsuche" wurden Artikel aus Supplements und nicht Datenbank-gelisteten Zeitschriften gesichtet. Weitere Literaturstellen ergaben sich aus Referenzlisten bestellter Artikel. Die Informationssynthese erfolgt beschreibend und in tabellarischer Darstellung.

**Ergebnisse:** Es konnten keine HTA-Reports oder systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema identifiziert werden, so daß auf Primär-Studien ausgewichen werden mußte.

Nach Auswertung der Dokumente wurden folgende Indikationen identifiziert, für die die MRM als additives Verfahren von Nutzen erscheint:

- Als additives Verfahren zur Primär Tumorsuche bei axillärer Metastase, deren histologische Morphologie ein Mamma-Ca nicht ausschließt und dieses mit kon-

<sup>1</sup> Die Begrenzung auf Studien veröffentlicht ab 1990 ergab sich aus zwei Gründen: Als 1986 erstmalig publiziertes Verfahren sind Publikationen vor 1990 selten, außerdem ist deren technischer Standard nur bedingt vergleichbar mit den heute verwendeten Verfahren.

ventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Sonographie, Mammographie) nicht nachweisbar ist.

- Diagnostik der vorbehandelten Brustdrüse bei Verdacht auf Rezidiv nach Ausschöpfung der konventionellen Verfahren bei:
  - Zustand nach brusterhaltender Therapie (ab sechs Monaten nach Operation) mit und ohne anschließender Radiatio (ab 12 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie)
  - Zustand nach karzinom-bedingter Mamma-Wiederaufbauplastik (ab sechs Monaten nach Operation)

**Schlußfolgerungen:** Zunächst enttäuschend in seiner Wertigkeit als additives bildgebendes Verfahren erhielt die Untersuchungsmethode neuen Auftrieb durch die Kontrastmitteldarstellung suspekter Herde und befindet sich seitdem in ständiger Weiterentwicklung ("moving target"). Neben der guten Sensitivität der Methode in der Mamma-Karzinomdiagnostik ist ein weiterer Vorteil in der nebenwirkungsarmen Anwendbarkeit zu sehen. Prinzipielle Probleme wie die nur mäßige Spezifität, Dauer der Untersuchung, Kostenintensität, die Unfähigkeit, Mikrokalzifikationen darzustellen, und die Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe machen die Magnetresonanzmammographie bis heute zu einem high cost/low frequency Verfahren, das gegenwärtig in wenigen Zentren und nur für gezielte Fragestellungen angewendet wird. Die MRM ist derzeit eine nicht durchgehend standardisierte, sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängige Technik, für die einheitliche Auswertungskriterien noch nicht etabliert werden konnten.

Für diese Indikationen, für die die additive Wertigkeit der MRM unter Studienbedingungen belegt werden konnte, bleibt jedoch offen, ob eine Reduktion der Mortalität oder eine Verlängerung des rezidiv-freien Intervalls erreicht werden kann. Wirksamkeitsstudien, die dies belegen könnten, stehen noch aus.

## B Executive Summary

Gibis B., Busse R., Schwartz F.W.

**Fragestellung:** Im Rahmen des Projektes "Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung ‚Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien‘ in der Bundesrepublik" sollte die Übertragbarkeit von im Ausland erarbeiteten Verfahrensbewertungen auf bundesdeutsche Verhältnisse anhand von Beispielthemen überprüft werden.

Das Thema "Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma" bot sich aus zweierlei Gründen an:

- Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen. Allein 1995 verstarben in Deutschland 18.674 Menschen an dieser Erkrankung und die Inzidenz und Mortalität steigen [Hölzel et al. 1996]. Die Mammographie als bildgebendes Standardverfahren für die Erkennung des Mammakarzinoms hat, trotz guter verfahrenstechnischer und diagnostischer Eigenschaften, Schwächen, die durch weitere, additive Verfahren wie beispielsweise die MRT, abgedeckt werden können.
- Ein weiterer Anlaß zur Evaluation des Themas ergab sich durch die Aufstellung der zu bearbeitenden Themen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Eines der zur Verhandlung anstehenden Verfahren war die Magnetresonanztomographie der Mamma, der dafür erarbeitete Fragenkatalog des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" wurde bei der Erstellung des Dokumentes berücksichtigt (siehe Anhang 3).

Folgende Fragen sollten dabei insbesondere beantwortet werden:

1. Bei welchen speziellen Indikationen bzw. diagnostischen Problemstellungen, ggf. auch der Nachsorgen, ist die MRM ggf. zusätzlich zu anderen Vorbefunden notwendig?
2. Wie ist die MRM hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?
3. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
4. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Methode verbunden?
5. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter, nach Teilresektion der Mamma)

Auch wenn das Mammakarzinom prinzipiell bei Männern auftreten kann, konzentriert sich die vorliegende Ausarbeitung auf das Mammakarzinom bei Frauen.

**Methodik:** Die Literatursuche zielte auf folgende Publikationstypen ab: Systematische Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews), sonstige Übersichtsarbeiten, kontrollierte Studien, sonstige klinische Studien, Leitlinien, Appropriateness Criteria, HTA-Reports mit Themenbezug zur kernspintomographischen Untersuchung der Mamma.

#### 1. Datenbanken

Folgende Datenbanken wurden zur Literaturbeschaffung durchsucht: Medline, Health-Star, Cancerlit, Embase, Dissertation Abstracts, SciSearch, Biosis, Pascal, jeweils ab 1990<sup>1</sup>. Die Cochrane Library und Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, England) wurden genutzt zur Identifikation von Systematic Reviews und randomisierten Studien (RCT-Register). Ebenso wurden die INAHTA Projektdatenbank, Catalog Online und HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text) auf HTA-Reports hin überprüft, die die kernspintomographische Untersuchung der Mamma zum Gegenstand haben. Die Aktualisierung der Literaturrecherche wurde durch die Online-Dienste Reuters Health Online, Oncolink, Pre-Medline und durch Current Contents on discette vorgenommen.

#### 2. Fachgesellschaften

Guidelines und Angemessenheits-Kriterien (Appropriateness Criteria deutscher und ausländischer Fachgesellschaften (AWMF, CMA, ACR, RCR) wurden, soweit veröffentlicht, gezielt auf den Stellenwert der MRM hin durchsucht. Die Erfassung "grauer Literatur" erfolgte durch Befragung von Kooperationspartner hinsichtlich unveröffentlicher Protokolle oder Studien.

#### 3. Durch "Handsuche" wurden Artikel aus Supplements und nicht datenbankgelisteten Zeitschriften gesichtet.

#### 4. Weitere Literaturstellen ergaben sich aus Referenzlisten bestellter Artikel.

Nach Sichtung der Titel und ggf. Abstracts wurden themenbezogene Veröffentlichungen in eine Literaturdatenbank (LIDOS) importiert und entsprechend der oben aufgeführten Publikationstypen (z.B. Übersichtsarbeiten, klinische Studien, Guidelines, Dokumente, die sich mit der Angemessenheit des Verfahrens in der Diagnostik beschäftigen [Appropriateness Criteria], HTA-Reports) indiziert.

Artikel, die schließlich bestellt wurden, mußten folgende Kriterien erfüllen:

- Übersichtsarbeiten (nach 1994)
- klinische Studien (keine Fallbeschreibungen, keine labor-experimentelle Studien, Fallzahl > 10 Patientinnen)

---

<sup>1</sup> Die Begrenzung auf Studien veröffentlicht ab 1990 ergab sich aus zwei Gründen: Als 1986 erstmalig publiziertes Verfahren sind Publikationen vor 1990 selten, außerdem ist deren technischer Standard nur bedingt vergleichbar mit den heute verwendeten Verfahren.

**Ergebnisse:** Es konnten insgesamt 154 Artikel identifiziert werden, die die obengenannten Kriterien erfüllten. Es konnten keine Systematic Reviews (weder quantitative noch qualitative Übersichtsarbeiten) oder randomisierte Studien identifiziert werden, die die kernspintomographische Untersuchung der Mamma zum Gegenstand hatten.

Es ist noch kein HTA-Bericht, der die MRM gezielt evaluiert, veröffentlicht worden. In Kooperation mit dem CCOHTA konnte auch kein laufendes Projekt mit dieser Fragestellung bei INAHTA-Mitgliedern identifiziert werden. Zwei HTA-Berichte aus Spanien [8] und Australien [5], die sich mit der Kernspintomographie als diagnostisches Verfahren beschäftigen, berücksichtigen die MRM im Rahmen einer kurzen, nicht systematischen Abhandlung.

Obwohl schon 1986 als Verfahren weltweit erstmalig in Deutschland publiziert [83] konnten keine Studien, die primär die Wirtschaftlichkeit der MRM zum Gegenstand haben, gefunden werden.

Nach Auswertung der Primärdokumente wurden folgende Indikationen identifiziert, für die die MRM als additives Verfahren von Nutzen erscheint:

- Als additives Verfahren zur Primär Tumorsuche bei axillärer Metastase, deren histologische Morphologie ein Mamma-Ca nicht ausschließt und dieses mit konventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Sonographie, Mammographie) nicht nachweisbar ist.
- Diagnostik der vorbehandelten Brustdrüse bei Verdacht auf Rezidiv nach Ausschöpfung der konventionellen Verfahren bei:
  - Zustand nach brusterhaltender Therapie (ab sechs Monaten nach Operation) mit und ohne anschließender Radiatio (ab 12 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie)
  - Zustand nach karzinom-bedingter Mamma-Wiederaufbauplastik (ab sechs Monaten nach Operation)

**Schlußfolgerungen:** Der Gebrauch der Magnetresonanztomographie zur Abklärung suspekter Brustbefunde gehört zu den ältesten Anwendungsbereichen für diese Technik [204]. Zunächst enttäuschend in seiner Wertigkeit als additives bildgebendes Verfahren erhielt die Untersuchungsmethode neuen Auftrieb durch die Kontrastmitteldarstellung suspekter Herde und befindet sich seitdem in ständiger Weiterentwicklung ("moving target"). Neben der guten Sensitivität der Methode in der Mamma-Karzinomdiagnostik ist ein weiterer Vorteil in der nebenwirkungsarmen Anwendbarkeit zu sehen. Prinzipielle Probleme wie die nur mäßige Spezifität, Dauer der Untersuchung, Kostenintensität, die Unfähigkeit, Mikrokalzifikationen darzustellen, und die Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe machen die Magnetresonanzmammographie bis heute zu einem high cost/low frequency Verfahren, das gegenwärtig in wenigen Zentren und nur für gezielte Fragestellungen angewendet wird.

Selbst für jene Indikationen, für die die additive Wertigkeit der MRM unter Studienbedingungen belegt werden konnte, bleibt jedoch offen, ob eine Reduktion der Mortalität oder eine Verlängerung des rezidiv-freien Intervalls erreicht werden kann. Wirksamkeitsstudien, die dies belegen könnten, stehen noch aus.

## C Hauptdokument

### C.1 Policy Question

Im Rahmen des Projektes "Aufbau einer Datenbasis, Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien" in der Bundesrepublik Deutschland" sollte die Übertragbarkeit von im Ausland erarbeiteten Verfahrensbewertungen auf bundesdeutsche Verhältnisse anhand von Beispielthemen überprüft werden.

Das Thema "Magnetresonanztomographie der Mamma" bot sich aus zweierlei Gründen an. Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Neubildung bei Frauen. Allein 1995 verstarben in Deutschland 18.674 Menschen an dieser Erkrankung und die Inzidenz und Mortalität steigen [94]. Für die Diagnostik des Mamma-Karzinoms ist unbestritten das entscheidende bildgebende Verfahren die Mammographie, die als Screening-Methode und als diagnostisches Verfahren zum Einsatz kommt [141]. Mit Eigenschaften wie rasche Durchführbarkeit, überschaubaren Kosten und der Möglichkeit der Standardisierung sowohl für die Bilderstellung als auch die Auswertung ist die Mammographie bis heute das einzige Verfahren, das eine Reduktion der Mamma-Karzinom Mortalität in Screening Verfahren nachweisen konnte [169].

Dennoch gibt es auch Schwächen der Methode: Erstens sind 5-15% aller Mamma-Karzinome in der Mammographie nicht darstellbar. Zweitens ist der positiv prädiktive Wert für mammographisch suspekta Befunde, d.h. der Anteil tatsächlich maligner Läsionen unter den mammographisch auffälligen Herden, je nach Studiengruppe sehr variabel und beträgt etwa 10-50% [169,176]. Diagnostische Lücken ergeben sich insbesondere für die Mammographie bei folgenden Indikationen:

- Bei voroperierter/vorbestrahlter Brust, wenn Narbenzüge ein Rezidiv vortäuschen können oder ein Silikonimplantat die umfassende Darstellung des verbliebenen Brustdrüsengewebes nicht erlaubt.
- Bei röntgendichter Brust, die die Abgrenzung verdächtiger Areale vom umliegenden Gewebe oft erschwert.
- Bei Tumoren, die weder durch eine Architekturstörung noch durch Mikroverkalkungen charakterisiert sind und in der Mammographie nicht zur Darstellung kommen [88].

Zusätzliche Information über die Dignität des Tumors könnte gerade bei mammographisch und/oder sonographisch zweifelhaften Fällen unter Umständen "unnötige" Biopsien vermeiden. Die Reduktion der Krankheitsbelastung durch Vermeidung nicht angemessener Therapieschritte ist somit ein wichtiger Aspekt verbesserter diagnostischer Verfahren. Additive Verfahren, die diagnostische Lücken der Mammographie abdecken könnten, sind deshalb notwendig.

Ein weiterer Anlaß zur Evaluation des Themas ergab sich durch die im Rahmen der Neudefinition und Ausweitung der Aufgaben des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen erstellten Liste der zu bearbeitenden Themen. Eines der zur Verhandlung anstehenden Verfahren war die Magnetresonanztomographie der Mamma, der dafür erarbeitete Fragenkatalog des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" wurde bei der Erstellung des Dokumentes berücksichtigt (siehe Anhang 3).

## C.2 Methodik

### **Zielpopulation/Einschlußkriterien**

Auch wenn das Mammakarzinom prinzipiell bei Männern auftreten kann, konzentriert sich die vorliegende Ausarbeitung auf das Mammakarzinom bei Frauen.

Artikel, die schließlich ausgewertet wurden, mußten folgende Kriterien erfüllen:

- Übersichtsarbeiten (nach 1994)
- klinische Studien (keine Fallbeschreibungen, keine labor-experimentelle Studien, Fallzahl > 10 Patientinnen)

### **Quellen und Recherchen**

#### *Literatur*

Die Literatursuche zielte auf folgende Publikationstypen ab: Systematische Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews), sonstige Übersichtsarbeiten, kontrollierte Studien, sonstige klinische Studien, Leitlinien, Appropriateness Criteria, HTA-Reports mit Themenbezug zur kernspintomographischen Untersuchung der Mamma.

#### 1. Datenbanken

Folgende Datenbanken wurden zur Literaturbeschaffung durchsucht: Medline, Health-Star, Cancerlit, Embase, Dissertation Abstracts, SciSearch, Biosis, Pascal, jeweils ab 1990<sup>1</sup>. Die Cochrane Library und Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, England) wurden genutzt zur Identifikation von Systematic Reviews und randomisierten Studien (RCT-Register). Ebenso wurden die INAHTA Projektdatenbank, Catalog Online und HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text) auf HTA-Reports hin überprüft, die die kernspintomographische Untersuchung der Mamma zum Gegenstand haben. Die Aktualisierung der Literaturrecherche wurde durch die Online-Dienste Reuters Health Online, Oncolink, Pre-Medline und durch Current Contents on discette vorgenommen.

#### 2. Fachgesellschaften

Guidelines und Angemessenheits-Kriterien (Appropriateness Criteria deutscher und ausländischer Fachgesellschaften (AWMF, CMA, ACR, RCR) wurden, soweit veröffentlicht, gezielt auf den Stellenwert der MRM hin durchsucht. Die Erfassung

---

<sup>1</sup> Die Begrenzung auf Studien veröffentlicht ab 1990 ergab sich aus zwei Gründen: Als 1986 erstmalig publiziertes Verfahren sind Publikationen vor 1990 selten, außerdem ist deren technischer Standard nur bedingt vergleichbar mit den heute verwendeten Verfahren.

"grauer Literatur" erfolgte durch Befragung der unten aufgeführten Kooperationspartner hinsichtlich unveröffentlichter Protokolle oder Studien.

3. Durch "Handsuche" wurden Artikel aus Supplements und nicht datenbankgelisteten Zeitschriften gesichtet.
4. Weitere Literaturstellen ergaben sich aus Referenzlisten bestellter Artikel.

Nach Sichtung der Titel und ggf. Abstracts wurden themenbezogene Veröffentlichungen in eine Literaturdatenbank (LIDOS) importiert und entsprechend der oben aufgeführten Publikationstypen (z.B. Übersichtsarbeiten, klinische Studien, Guidelines, Dokumente, die sich mit der Angemessenheit des Verfahrens in der Diagnostik beschäftigen [Appropriateness Criteria], HTA-Reports) indiziert.

Artikel, die schließlich bestellt wurden, mußten folgende Kriterien erfüllen:

- Übersichtsarbeiten (nach 1994)
- klinische Studien (keine Fallbeschreibungen, keine labor-experimentelle Studien, Fallzahl > 10 Patientinnen)

Die genauen Suchroutinen sind in Anhang 2 abgelegt

#### *Wissensressourcen*

Folgende Kooperationspartner unterstützten die Erstellung des Berichtes und haben Informationen beigetragen:

- Die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Köln
- Die Radiologische Abteilung I der Medizinischen Hochschule Hannover
- Die Radiologische Abteilung II der Medizinischen Hochschule Hannover
- Die Arbeitsgemeinschaft MRM der Deutschen Röntgen-Gesellschaft
- Die "Collaborative Review Group in Breast Cancer" der Cochrane Collaboration, Camperdown, NSW; 2050 Australia
- Das Wessex Institute of Health Research and Development (NCCHTA), Mailpoint 728, University of Southampton, Southampton SO16 7PX, UK
- Das Centre of MR Investigations, University of Hull, Hull Royal Infirmary, Anlaby Road, Hull HU3 2JZ, UK
- UK Study Group of MRI Screening for Breast Cancer, The Royal Marsden NHS Trust, Sutton, Surrey SM25PT, Großbritannien

- NHMRC National Breast Cancer Centre, PO Box 72, KINGS CROSS, NSW 2011, Australia
- Canadian Breast Cancer Research Initiative des National Cancer Institute of Canada
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), Ottawa, Kanada

Folgende Experten haben durch ihre kritische Stellungnahme zu dem Gutachten beigetragen:

- Frau Prof. Dr. med. Heywang-Köbrunner, Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
- Dr. S. Mussurakis, Centre for MR Investigations, University of Hull, Großbritannien
- Dr. rer. nat. Köstler, Abt. Diagnostische Radiologie I (Zentralklinikum), Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. med. Gmelin, Leiter der Abteilung Diagnostische Radiologie II (Oststadt-krankenhaus) der Medizinischen Hochschule Hannover.
- Dr. med. Rosenthal, lt. Oberarzt der Abteilung Diagnostische Radiologie I (Zentralklinikum) der Medizinischen Hochschule Hannover

### *Ergebnisse der Literatursuche*

Es konnten insgesamt 154 Artikel identifiziert werden, die die obengenannten Kriterien erfüllten. Es konnten keine Systematic Reviews (weder quantitative noch qualitative Übersichtsarbeiten) oder randomisierte Studien identifiziert werden, die die kernspintomographische Untersuchung der Mamma zum Gegenstand hatten.

Es ist noch kein HTA-Bericht, der die MRM gezielt evaluiert, veröffentlicht worden. In Kooperation mit dem CCOHTA konnte auch kein laufendes Projekt mit dieser Fragestellung bei INAHTA-Mitgliedern identifiziert werden. Zwei HTA-Berichte aus Spanien [8] und Australien [5], die sich mit der Kernspintomographie als diagnostisches Verfahren beschäftigen, berücksichtigen die MRM im Rahmen einer kurzen, nicht systematischen Abhandlung.

Obwohl schon 1986 als Verfahren weltweit erstmalig in Deutschland publiziert [83] konnten keine Studien, die primär die Wirtschaftlichkeit der MRM zum Gegenstand haben, gefunden werden.

### **Bewertung der gewonnenen Information**

Die gewonnenen Artikel wurden in Übersichtsarbeiten und klinische Studien unterteilt. Das Evidenzniveau der klinischen Studien wurde anhand der Evidenzskala, wie vom Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen beschrieben, ermittelt [27].

*Tabelle 1: Evidenzskala des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (nach den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß §135 Abs.1 i.V.m. § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V)*

<b>Evidenz-niveau</b>	<b>Kriterien</b>
Ia	Evidenz aufgrund von "Wirksamkeitsuntersuchungen" der Diagnostik, in denen Vorteile für den Patienten belegt werden, die sich aus der Durchführung der Methode ergeben (sog. Phase IV-Studien). Hierzu gehört auch die Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten durch den Test.
Ib	Evidenz aufgrund wenigstens einer kontrollierten Diagnose-Studie (sog. Phase III-Studien), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurde und in der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden.
II	Evidenz aufgrund von Studien an definierten Populationen mit und ohne Zielkrankheit (sog. Phase II-Studien), aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben oder die zumindest eine Berechnung erlauben und eine diagnostische Wertigkeit nahelegen.
III	Evidenz aufgrund von Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen oder deskriptiven Darstellungen.

In ihrer Konzeption erheben die Studien zwar in der Regel den Anspruch auf das Evidenz-Niveau Ib (Schätzung der Parameter in einer klinischen Anwendungssituation), nach inhaltlicher Prüfung müssen sie jedoch aufgrund methodisch-biometrischer Mängel dem Niveau III zugeordnet werden, da wichtige Voraussetzungen für eine höhere Einstufung nicht gegeben waren<sup>1</sup>. Wir konnten keine Studien ausfindig machen, die in zwei getrennten Kollektiven die Sensitivität der Untersuchung in einer Gruppe von Erkrankten und die Spezifität in einer Gruppe von Gesunden ermittelte, wie dies für Evidenz-Grad II erforderlich ist. Da die verwendete Evidenz-Skala keine weitere Differenzierung zulässt, mußten alle Studien dem Grad III zugeordnet werden, wenn auch innerhalb dieser Gruppe erhebliche qualitative Unterschiede vorhanden sind. Die verfügbare Literatur wurde hinsichtlich der identifizierten Themengebiete ausgewertet und in ihrer Aussage zusammengefaßt. Dabei wurden die Informationen in Form von Tabellen und Übersichtstexten aggregiert. Die Wertigkeit der dafür verwendeten Studien wurde mit Hilfe von Checklisten beurteilt.

<sup>1</sup> Beispielsweise begründete Angabe zur benötigten Fallzahl, Prävalenz der Zielerkrankung im untersuchten Kollektiv (A-priori-Wahrscheinlichkeit), Nichtbeeinflussung der weiteren Diagnostik durch den Ausfall des Testergebnisses.

### C.3 Hintergrund/Einführung

#### C.3.1 Beschreibung der Zielkondition (Mamma-Karzinom)

##### *Epidemiologie*

Das Mamma-Karzinom ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, der Anteil an der Gesamtkrebsmortalität beträgt im Westen 22,1% und 17,1% im Osten [12]. Allein 1995 verstarben in Deutschland 18.674 Menschen an den Folgen eines Mamma-Karzinoms.

Basierend auf Zahlen des saarländischen Krebsregisters wurde eine Neuerkrankungsrate von 110 je 100.000 Frauen errechnet [186], für Deutschland ist mit ca. 42.600 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen [12]. Seit Erfassung ist die alterstandardisierte Inzidenz kontinuierlich ansteigend und hat in den letzten Jahren ein Plateau erreicht [12].

Damit ist diese Erkrankung von vorrangiger medizinischer, gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Bedeutung.

##### *Risikofaktoren*

Eine Reihe von Risiko- und protektiven Faktoren konnten identifiziert werden, von denen die wichtigsten in Tabelle 2 aufgeführt sind.

*Tabelle 2: Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mamma-Ca Inzidenz einhergehen*

<b>Mamma-Karzinom Risikofaktoren</b>
Familiäre Belastung, BRCA1- und 2-Mutantenträgerinnen
Risiko mit dem Alter ansteigend
Nulli-Parae, Geburt des ersten Kindes nach dem 30. Lebensjahr
Lange natürliche Östrogenexposition (späte Menopause und/oder frühe Menarche)
Deutliches Übergewicht

Hinsichtlich ihrer Bedeutung sind bis auf das Alter diese Faktoren heute noch nicht aussagekräftig genug, um beispielsweise Einfluß auf das Design von Screening-Programmen zu nehmen.

Mit der Identifikation von genetischen Risikofaktoren (BRCA-1 und -2), die ca. 0,5% der Bevölkerung betreffen, ist ein weiterer Faktor gegeben, der zur Identifikation eines Hochrisikokollektives dienen kann. Das Risiko, bis zum 70. Lebensjahr an einem Mamma-Karzinom zu erkranken, liegt für Frauen mit einer nachgewiesenen

Gen-Mutation für das BRCA1-Gen bei 85% (Vergleich Normalbevölkerung: 9%) weshalb für ein solches Hochrisikokollektiv mit einer wesentlich höheren Karzinom-Inzidenz eigene Früherkennungsprogramme gefordert werden [15,13].

### *Tumorbiologie*

Das Mamma-Karzinom besteht aus einer Gruppe zahlreicher, histologisch unterschiedlicher Zelltypen. Entsprechend ihrer Häufigkeit und folgender Berücksichtigung im Bericht werden die wichtigsten Karzinomtypen besprochen.

*Tabelle 3: Mamma-Karzinomarten [nach 141,101,78]*

<b>Karzinomart</b>	<b>Beschreibung</b>
Duktales Karzinom:	Mit 70-80% aller Mamma-Karzinome häufigste Form, unterteilt in Subtypen (duktales Ca in situ, invasiv, mit ausgeprägter intraduktaler Komponente etc.), mammographisches Leitsymptom: Herdbefund, Mikrokalk.
Lobuläres Karzinom:	Zweithäufigste Tumorform (10-20%), die häufiger als andere Karzinom-Typen in beiden Mammae zu finden ist (Sub-Typen: in situ, ausgeprägte in situ Komponenten), mammographisches Leitsymptom: durch oft diffuses Wachstum und fehlende Mikrokalzifikationen kein Leitsymptom.
Inflammatorisches Karzinom:	Das inflammatorische Karzinom ist ein seltener, klinisch eigenständiger Karzinomtyp, der mit erysipelartiger, diffus indurierter Haut einhergeht und durch Tumorembolisation der dermalen Lymphgefäße bedingt ist. Ein Primärkarzinom ist oft nicht zu identifizieren.

Je nach Aggressivität des Tumors variiert die Zeit, in der sich die Tumorzellmasse verdoppelt. Entsprechend werden rasch wachsende Karzinome oft erst in einem klinisch fortgeschrittenen Stadium apparent, während solche, die durch ein langsames Wachstum gekennzeichnet sind, häufiger durch eine Früherkennungsmammographie in einem klinisch inapparenten Stadium entdeckt werden können.

Die Eigenart gerade des duktales Karzinomes, Mikroverkalkungen zu bilden, ermöglicht das Auffinden dieses häufigsten Mamma-Ca Typs in der Mammographie. Zahl, Dichte und Anordnung der Verkalkungen sind dabei von prognostischer Wertigkeit. Dennoch sind präoperativ nicht alle Mikrokalzifikationen ätiologisch einzuordnen, hinzu kommt, daß die Verkalkungen oft nicht im Karzinom, sondern in dessen Umgebung auftreten. Ebenso bereiten auch flächenhafte, disseminierte Mikrokalzifikationen Probleme [105] bei der Dignitätsbeurteilung.

Ein diagnostisches Problem stellt das diffuse Wachstum lobulärer Karzinome dar. Da dieses Karzinom nicht durch spezifische Leitsymptome, wie dies beispielsweise für das duktales Karzinom der Fall ist, charakterisiert ist, entgeht es häufig der gängigen Mamma-Karzinom-Diagnostik und dabei insbesondere der Mammographie [88].

Von besonderer Bedeutung wegen der unterschiedlichen Behandlungsweise sind dabei neben den invasiven Karzinomen die in situ Karzinome, die zwar einige histologische Kriterien eines Karzinomes erfüllen, aber noch kein invasives Verhalten zeigen. Während das lobuläre Carcinoma in situ keine typischen mammographischen, sonographischen oder klinischen Veränderungen aufweist und oft nur zufällig als Nebenbefund entdeckt wird, können duktale Ca in situ Herde durch Mikrokalzifikationen und Architekturstörungen identifiziert werden [85]. Wurden vor Einführung der Mammographie solche oft kleinen Herde eher zufällig entdeckt, so nimmt ihr Anteil an allen entdeckten Karzinomen durch Screening-Programme zu und beträgt derzeit 15-20% [88,141].

### *Stadieneinteilung und prognostische Faktoren*

Die Stadieneinteilung des Mamma-Karzinomes wird mit der TNM-Klassifikation vorgenommen, die Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Fernmetastasen beinhaltet. Zusätzliche, prognostisch wichtige Information tragen noch das Grading (Entdifferenzierungs-Grad des Karzinomes) und der Hormon-Rezeptor-Status (Status der Östrogen und Progesteronrezeptoren) des Karzinomes bei. Die Lebenserwartung ist dabei eng mit dem Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Entdeckung verbunden: Je kleiner der entdeckte Herd desto höher ist die Lebenserwartung [12]. Im Durchschnitt beträgt die mittlere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 82%, für 10 Jahre 71%. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien, wie bei Fernmetastasierung, reduzieren sich diese Werte auf 32% für die 5-Jahres- und 19% für die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit [94]. Bei rechtzeitiger Entdeckung des Tumors werden die Behandlungsaussichten als günstig angesehen [12,178].

### *Therapie*

Zur Therapie des Mamma-Karzinoms stehen prinzipiell vier Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die kombiniert je nach Stadium, Tumortyp und Alter der Patientin angewendet werden.

- Chirurgische Behandlung: Brusterhaltende Therapie (mit Axilla-Dissektion und anschließender Bestrahlung), Modifizierte radikale Mastektomie und die modifizierte radikale Mastektomie mit simultanem oder sekundärem Wiederaufbau.
- Strahlentherapeutische Behandlung
- Chemotherapeutische Behandlung
- Hormonbehandlung

Durch immer feiner auflösende bildgebende Verfahren, die eine erhebliche Verkürzung des zeitlichen Abstandes zwischen Entstehung und Entdeckung des Karzinoms ermöglichen, hat die chirurgische Therapie des Mamma-Karzinomes in den letzten

Jahrzehnten einen grundlegenden Wandel erfahren: Galt lange Zeit die Brustamputation als Verfahren der Wahl, so hat sich dies immer mehr in Richtung brusterhaltende Therapieansätze entwickelt [56]. Entsprechend änderte sich die Radikalität der Operation, da viele Tumoren heute in einem kleineren Stadium entdeckt werden, als dies in früheren Jahren der Fall war. Damit ergeben sich auch neue Problemstellungen: Größe, Beschaffenheit des Tumors und seine Tendenz zur Multifokalität/Multizentrität müssen vor der Entscheidung zur brusterhaltenden Therapie so genau wie möglich evaluiert werden und erfordern präoperativ eine exakte bildgebende Darstellung.

### **C.3.2 Diagnostische Ansätze**

Im folgenden Kapitel werden bisher entwickelte diagnostische Verfahren unter Darstellung ihrer Methodik, Effektivität, Nebenwirkungen und ihres derzeitigen Anwendungs-Status beschrieben. Die dabei verwendeten Kenngrößen Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert sind in Anhang 6 beschrieben. Unter Nebenwirkungen sind die unmittelbar Einfluß nehmenden wie beispielsweise die Strahlenbelastung bei der Mammographie aufgeführt. Für alle Verfahren müssen jedoch weitere Nebenwirkungen wie die vermeintliche Sicherheit bei falsch negativem Ergebnis oder die psychologische Belastung der Patientin bei der Abklärung falsch positiver Befunde berücksichtigt werden.

Die "Routine-Diagnostik" des Mamma-Karzinoms ruht derzeit auf der Kombination von drei Verfahrenstypen [88]:

- Klinische Verfahren: Palpation und Inspektion
- Bildgebende Verfahren: Mammographie und Sonographie
- Operative Verfahren: Abklärung durch Biopsie

In der folgenden Beschreibung wird zunächst auf die Verfahren der Routine-Diagnostik eingegangen, schließlich werden Alternativ-Verfahren besprochen, die keinen Eingang in die Routine-Diagnostik gefunden haben.

#### **Palpation**

##### *Methoden-Beschreibung*

Durch Abtasten des Brustdrüsengewebes können in ihrer Homogenität vom umliegenden Gewebe abweichende Strukturen getastet werden.

### *Effektivität*

Je nach Lage und Beschaffenheit der Läsion entgehen dem Untersucher Herde unter 5 mm. Fast alle T1a Karzinome werden so per Mammographie oder als Nebenbefund bei der bioptischen Abklärung eines größeren Herdes gefunden. T1b-Herde, (6-10mm), sind meist nur dann zu tasten, wenn sie in Nähe der Haut liegen und die Brust nicht zu voluminös ist. Überwiegend werden jedoch auch T1b-Herde mammographisch gefunden [178]. Die Untersuchung durch den Arzt (klinische Palpation) scheint der durch die Patientin überlegen zu sein, doch ist der Wert der Palpation insgesamt umstritten [126,204].

### *Nebenwirkungen*

Keine

### *Status*

Bestandteil des Mamma-Karzinom Früherkennungs-Programms, das für Frauen ab dem 30. Lebensjahr die jährliche Untersuchung auf Brustkrebs, bestehend aus Inspektion, Palpation und Anleitung zur Selbstuntersuchung, vorsieht.

## **Mammographie**

### *Methoden Beschreibung*

Die röntgen-mammographische Untersuchung erlaubt die Tumor-Darstellung in der Regel als irregulär begrenzte Struktur mit Ausstrahlungen in das umliegende Gewebe ("Tumorschatten"), z.T. mit oder ohne Mikrokalzifikationen, die auch als eigenständiges Merkmal vorkommen können [105,88]. Mammographie-gesteuerte Biopsien und Markierungen erlauben die Abklärung verdächtiger Bezirke.

### *Effektivität*

Prinzipiell kommt die Mammographie als Screening- und als diagnostisches (problemlösendes) Verfahren zum Einsatz. Als diagnostisches Verfahren ist sie in Deutschland standardisiert bezüglich der Ausbildung des Untersuchers und der Gerätetechnik und ist Gegenstand von Qualitätssicherungsprogrammen (Leitlinien der Bundesärztekammer zur Mammographie, Röntgenverordnung vom 8.1.97, RöV, BGBl.I; S.114). Die Mammographie erreicht eine Sensitivität von ca. 90% für alle Tumoren, in fettreichem Brustdrüsengewebe z.T. höher [88].

Als einziges Screening-Verfahren hat die Mammographie gezeigt, daß sie in randomisierten Studien die Brustkrebsmortalität senken konnte. Dieser Effekt konnte mitt-

lerweile in mehreren Screening-Studien mit abweichendem Setting in unterschiedlichen Ländern beobachtet werden [60]. Wenngleich die Zahl der erbrachten Mammographien den Verdacht nahelegt, daß de facto die Mammographie als Screening Methode eingesetzt wird, ist sie jedoch offiziell dafür in Deutschland nicht zugelassen [94].

Die Limitationen der Mammographie sind in der ungenügenden Tumordarstellung in der röntgendichten Brust oder im Zustand nach Operation, Bestrahlung oder Prothesenimplantation zu sehen. Ebenso zeigt die Mammographie Schwächen in der Darstellung von multifokalen (mehrere Karzinome in einem Quadranten) oder multizentrischen (mehrere Karzinomherde in verschiedenen Quadranten) Herden und von lobulären Karzinomen [133, 144, 25, 150, 18, 151, 88]. Untersuchungen zeigten, daß 5-15% der Mamma-Karzinome in der Mammographie nicht zur Darstellung kommen und der positive Vorhersagewert für eine Biopsie aufgrund eines mammographischen Verdachtesschwankt erheblich zwischen 10-50% je nach Untersucher [169, 176, 60].

### *Nebenwirkungen*

Als Risiko ist die Strahlenexposition während des Untersuchungsganges aufzuführen, die aber bei Einhaltung der vorgeschriebenen Richtlinien der BÄK maximal 0.5 mSv betragen darf. Das damit verbundene strahlenbedingte Karzinomrisiko wird gegenüber den Vorteilen der Mammographie als nachgeordnet angesehen [94].

### *Status*

Die Mammographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren in der Mamma- Karzinom-Diagnostik und wird in Deutschland an ca. 1.700 Einrichtungen durchgeführt [60]. Insgesamt wurden 1996 5.222.500 ambulante Mammographien (EBM-Ziffer 5092, Mammographie einer Seite in mindestens zwei Ebenen) kassenärztlich abgerechnet (Kommunikation KBV).

## **Sonographie**

### *Methodenbeschreibung*

Schallimpulse werden je nach Gewebsart unterschiedlich reflektiert und erlauben so die Darstellung von Raumforderungen. Das Mammakarzinom stellt sich in der Regel als echoarmer Befund dar, nur weniger als 10% aller Karzinome sind echoreicher als das umliegende Gewebe [105]. Zum Einsatz kommen handgehaltene Schallköpfe, die Bilddarstellung erfolgt im sogenannten B-Mode. Dabei wird die Amplitude der zuvor ausgesendeten und dann empfangenen Schallsignale in entsprechenden Hellig-

keitsstufen auf dem Bildschirm dargestellt. Es besteht die Möglichkeit sonographiegesteuerter Punktionen [169].

### *Effektivität*

Mit der sonographischen Untersuchung der Mamma gelingt in der Regel die Unterscheidung zwischen Zyste und solidem Tumor. Diese Unterscheidung gelang vor Einführung der Sonographie durch Punktionen oder Pneumocystographien. Ebenfalls ist die Sonographie von Nutzen zur Abgrenzung palpabler Herde in dichtem Brustgewebe [169]. Intraduktale Verkalkungen sind nicht darstellbar, Nachteile sind auch in der Zeitaufwendigkeit, der beschränkten Aussagekraft über tiefer liegende Schichten bei der voluminösen Brust und der untersucherabhängigen Variabilität der Befunderhebung zu sehen [204], weshalb die Sonographie sich als Screening-Instrument aufgrund dieser Nachteile nicht etablieren konnte [105].

### *Nebenwirkungen*

Es sind keine karzinogenen Nebenwirkungen für die Anwendung in der Mamma-Ca-Diagnostik bekannt.

### *Status*

Die Mamma-Sonographie stellt eine wichtige, etablierte Ergänzung zur Mammographie dar und ist Bestandteil der Routinediagnostik [105, 88, 169].

Als besondere Form der Sonographie kommt die Dopplersonographie in der Beurteilung von Herdbefunden zum Einsatz. Auch dieses Verfahren greift auf die verstärkte Vaskularisation von Tumoren zurück und erfaßt die Blutflußgeschwindigkeit in Gefäßen. Mit Hilfe der Farbdopplersonographie können zusätzlich Gefäßverläufe dargestellt werden. Bis heute nimmt die Dopplersonographie keine bedeutende Stellung in der Mamma-Karzinom-Diagnostik ein.

## **Biopsie**

### *Methodenbeschreibung*

Die histologische Abklärung auffälliger Befunde kann durch die offene chirurgische oder die perkutane Biopsie (als Aspirationszytologie oder "Core-Biopsy") erfolgen [88].

### *Effektivität*

Die Core-Biopsy, bei der größere Gewebstücke gewonnen werden, ist dabei der Aspirationszytologie überlegen und erreicht eine vergleichbar gute Sensitivität und Spezifität und ist kostengünstiger [120] als die offene chirurgische Biopsie [29]. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Biopsie unter mammographischer Kontrolle (als stereotaktische Biopsie) oder, falls möglich, unter sonographischer Kontrolle erfolgt [29,14]. Bei der Gewinnung mehrerer Gewebstücke und der Verwendung relativ großvolumiger Nadeln (14 Gauges) läßt sich eine Sensitivität von 85-97% und eine Spezifität von bis zu 99% für die stereotaktische Biopsie erreichen [88,142]. Ein weiterer Vorteil der Core-Biopsie ist in der Vermeidung von Narbenbildungen zu sehen, wie sie häufig nach offenen, chirurgischen Biopsien entstehen können. Die Möglichkeiten der Core-Biopsie sind jedoch eingeschränkt bei Thoraxwand-nahen Läsionen oder wenn diffuse Anomalien (z.B. disseminierter Mikrokalk) das zu biopsierende Areal zu groß werden lassen. Weitere Biopsie-Techniken wie die Vakuum-Biopsie werden derzeit weiterentwickelt [109].

### *Nebenwirkungen*

Als Komplikationen sind Schmerzen während der Biopsie (insbesondere bei der Abklärung multipler Befunde), Blutungskomplikationen, vaso-vagale Reaktionen beschrieben [88] und eine sehr geringe Gefahr der Tumorzellstreuung in den Stichkanal (Schätzungen belaufen sich auf 0,005%) [116].

### *Status*

Die Biopsie ist als wesentlicher Bestandteil in der Routine-Diagnostik etabliert.

## **Computertomographie**

### *Methodenbeschreibung*

Die Computer-Tomographie der Mamma ermöglicht die Kontrastmitteldarstellung von Karzinomen innerhalb der Brustdrüse [101,169]. Markierungen und Biopsien von entdeckten Herden sind möglich.

### *Effektivität*

Mit der Einführung des Spiral-CTs ist die Untersuchung der Brustdrüsen innerhalb von wenigen Minuten möglich. In Kombination mit Kontrastmitteln wird eine der MRM vergleichbare Sensitivität und Spezifität berichtet [197, 72, 174].

### *Nebenwirkungen*

Verglichen mit der Mammographie werden für die Untersuchung der Mammae durch die Computertomographie wesentlich höhere Strahlendosen benötigt (ca. 10mGy pro Untersuchung) [169]. Nachteilig ist auch die relativ hohe Dosis an appliziertem Kontrastmittel (300ml 30%ige Diatrizoat-Dimeglumin Lösung) [101]. Damit ist das Verfahren als additiv zu den etablierten Untersuchungsmethoden anzusehen und kommt für spezielle diagnostische Probleme in Frage, nicht jedoch für ein Screening bei gesunden Frauen oder zur Verlaufskontrolle bei der Therapie des Mamma Karzinoms [169].

### *Status*

Die CT-Untersuchung des Mamma-Karzinomes ist nicht Bestandteil der Routine-Diagnostik.

## **Diaphanographie**

### *Methodenbeschreibung*

Die Diaphanographie ist ein relativ altes Verfahren, das zunächst Transillumination genannt wurde und die Durchleuchtung der Brust mit einer starken Lichtquelle meinte. Die Weiterentwicklung dieser Methode beinhaltet die Nutzung anderer Wellenlängen wie Infrarot-Wellen oder auch lasergestützte Verfahren. Eine Diaphanographie gesteuerte Biopsie ist nicht möglich.

### *Effektivität*

Die Methode ist durch eine geringe Sensitivität und Spezifität gekennzeichnet. Entdeckte Tumoren sind gewöhnlich größer als 2 cm, hinzu kommt eine nur mäßige räumliche Auflösung [169].

### *Nebenwirkungen*

Die Wärmeentwicklung der Lichtquelle gehört zu den unerwünschten Nebenwirkungen der Diaphanographie. Es sind keine karzinogenen Nebenwirkungen bekannt.

### *Status*

Die Diaphanographie hat derzeit keinen etablierten Stellenwert in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms [169]

## **Mamma-Szintigraphie**

### *Methodenbeschreibung*

Das morphologische Substrat für die Mamma-Szintigraphie ist die Anreicherung von Radionukliden in malignen Prozessen. Der exakte Mechanismus der Anreicherung ist noch nicht abschließend geklärt, scheint aber unabhängiger von der Tumorneoangiogenese zu sein als dies für die MRM der Fall ist [194, 30].

### *Effektivität*

Die Mamma-Szintigraphie mit Technetium-99m Methoxyisobutylisnitril gewinnt durch erfolgversprechende Studien gerade im Vergleich mit der MRT zunehmende Aufmerksamkeit [194, 50, 119, 153, 154, 2, 184, 202, 81, 195]. Vorteile zeigten sich hierbei insbesondere bei der röntgendichten Brust. Sensitivität und Spezifität für palpable Tumoren sind der MRM in den gesichteten Studien vergleichbar oder überlegen [30]. Als Folge der schlechten räumlichen Auflösung ist die Zuverlässigkeit der Szintigraphie für nicht-palpable Tumoren, deren Durchmesser oft kleiner ist als 1cm, schlechter als für die Röntgenmammographie oder Magnet-Resonanz-Mammographie [169, 30]. In den Studien, die MRM und Szintigraphie direkt vergleichen, fällt die schlechte Spezifität der MRM auf [194, 184, 81].

### *Nebenwirkungen*

Ein Risiko dieser Methode ist die Injektion eines Radionuklids (z.B. <sup>99</sup>Technetium), ein Faktor, der bei allen szintigraphischen Verfahren zum Tragen kommt.

### *Status*

Eine Routineanwendung ist derzeit nicht etabliert.

Weitere Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie sind entwickelt worden und finden Anwendung in experimentellen Studien. Ihre Bedeutung beschränkt sich auf den Forschungsbereich [33,169].

## **Thermographie**

### *Methodenbeschreibung*

Mittels Thermographie werden Malignome, die in der Regel besser durchblutet sind und dadurch eine höhere Kerntemperatur haben als das umliegend Gewebe, bildgebend dargestellt.

### *Effektivität*

Einschränkungen der Methode sind in der schlechten Auflösung der Herde, der fehlenden Biopsierbarkeit und in der fortgeschrittenen durchschnittlichen Größe der entdeckten Herde zu sehen. In einer verblindeten Interpretation von 576 Thermogrammen durch 10 erfahrene Auswerter entsprach die Wahrscheinlichkeit, einen malignen Prozeß zu entdecken, der des Zufalls [192].

### *Nebenwirkungen*

Keine karzinogenen Nebenwirkungen bekannt.

### *Status*

Das Verfahren hat sich nicht in der klinischen Routine bewährt [101]

## **Galaktographie**

### *Methodenbeschreibung*

Die Galaktographie ist die röntgenologische Darstellung von Milchgängen mit Hilfe eines Kontrastmittels bei nicht-milchigem wie beispielsweise blutigem oder serösem Sekret.

### *Effektivität*

Das Verfahren dient der Abklärung intra-duktalearer Störungen und ist unspezifisch bezüglich deren Dignität, weshalb die weitergehende Abklärung durch Biopsien erforderlich ist. Bei einer Auswertung von 1694 Galaktographien durch Kindermann lag der Anteil maligner Prozesse bei 4.3% [108].

### *Nebenwirkungen*

Die Kontrastmittelinjektion selbst wie auch Kontrastmittelaustritte aus Milchgängen können Schmerzen bereiten. Mit der Injektion von Kontrastmittel in die Milchgänge können aufsteigende Infektionen begünstigt werden. Die Methode ist deshalb bei Verdacht auf ein infektiöses Geschehen kontraindiziert [88].

Darüber hinaus ist es mit den gleichen strahlungsbedingten Nebenwirkungen behaftet wie die Mammographie.

### Status

Die Galaktographie ist ein gängiges, auf gezielte Indikationen abgestelltes Verfahren.

### C.3.3 Beschreibung der Technologie

#### Technik

Die Kernspintomographie ist ein bildgebendes Verfahren, das mit Hilfe von Magnetfeldern und Hochfrequenz-Impulsen die Darstellung interessierender Regionen oder Organe erlaubt. Während einer kernspintomographischen Untersuchung werden die Wasserstoffkerne (Protonen) des zu untersuchenden Gewebes einem starken Magnetfeld ausgesetzt, das im Vergleich zu dem natürlichen Magnetfeld der Erde die bis zu 30000-fache Feldstärke (T) hat. Dies führt zur einer Ausrichtung (Polarisation) der Wasserstoffkerne im applizierten Magnetfeld. Unter bestehendem Magnetfeld wird eine kurzzeitig ausgesendete Sequenz von Radiowellen von den Nuclei absorbiert und ändert die Ausrichtung der Protonen.

Wenn der Radiofrequenz-Puls beendet wird, kehren nach einer gewissen Zeit (Relaxationszeit) die aus ihrem Gleichgewichtszustand ausgelenkten Kerne in ihren Ausgangszustand zurück. Aufgrund ihrer Drehung um das Magnetfeld strahlen die Kerne dabei hochfrequente Wechselspannungen ab, die mit Hilfe von Antennen, sogenannten "Spulen", gemessen werden können und gezielte Untersuchungen von Regionen des Körpers wie der Mamma ermöglichen. Bei genauerem Hinsehen können zwei verschiedene Relaxationszeiten unterschieden werden: Zum einen ein Zurückkehren in eine Ausgangsposition infolge der Wechselwirkung des Kernspins mit seiner Umgebung, die als Spin-Gitter-Relaxation (auch Längsrelaxation) bezeichnet wird. Dieser Vorgang, der durch die Zeitkonstante  $T_1$  charakterisiert ist, ist auf thermische Wechselwirkungen zurückzuführen. Zum anderen ein Relaxationsprozeß, hervorgerufen durch Wechselwirkungen der Kerne untereinander, der Spin-spin-Relaxation (oder auch Querrelaxation) genannt wird. Sie verläuft mit der Relaxationszeit  $T_2$  wobei  $T_2$  stets kürzer ist als die Längsrelaxationszeit  $T_1$ . Die während des Abklingvorgangs (Relaxation) in der Meßspule induzierten Kernspinresonanz-Signale geben zunächst nur Signale aus dem ganzen von der Spule umschlossenen Untersuchungsobjekt wieder. Erst die Veränderung des homogenen magnetischen Grundfeldes durch magnetische Zusatzfelder gestattet, geometrische Orte (Punkte, Linien, Ebenen) in Meßvolumen zu definieren. Dies geschieht durch sogenannte Gradientenfelder, die von drei unabhängigen Spulensystemen in den Raumachsen erzeugt werden. Durch geeignete Transformation der so gewonnenen Meßsignale lassen sich räumliche Bilder rekonstruieren. Die Abhängigkeit des Meßsignals von der Konzentration der untersuchten Kerne sowie von den Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  macht man sich in den sogenannten Meßsequenzen zunutze [198]. Mit Hilfe verschiedener

Radioimpulssequenzen stellt sich Gewebe mit hohem Wasseranteil im allgemeinen im T1-gewichteten Bild mit einem schwachen Signal, im T2 gewichteten Bild mit einem starken Signal dar. Knochen oder Kalzifikationen mit niedrigem Wassergehalt hingegen ergeben in beiden Darstellungsvarianten kein kontrastreiches Bild.

Die Darstellung von Mamma-Karzinomherden ohne Kontrastmittel gelingt mit der MRM nur sehr unzuverlässig. Erst mit der Einführung des paramagnetischen Kontrastmittels Gadolinium-diethylene-triamine-pentaacetic-acid (Gd-DTPA)<sup>1</sup> (siehe Wirkungsmechanismus) wurde die Darstellung von Herdbefunden möglich. Neben der Anreicherung von Gd-DTPA in Herdbefunden geben schnelle Sequenzen, die die Beobachtung des Gadolinium-Anreicherungsverhaltens ermöglichen, zusätzliche Hinweise zur Einschätzung der Tumordignität.

Ein Problem stellt für die MRM die Auflösung von Zeit und Raum dar. Schnelle, T1-gewichtete Sequenzen (in zweidimensionaler Darstellung, 2D) erlauben zwar die bessere Einschätzung des Anreicherungsverhaltens (=zeitliche Auflösung, d.h. die schnelle Erstellung des Bildes innerhalb von 1-1,5 Minuten), was aber auf Kosten der räumlichen Auflösung geschieht. Umgekehrt geht die höhere räumliche Auflösung (z.B. in dreidimensionaler Darstellung, 3D) auf Kosten der zeitlichen. Aktuelle 3D-Systeme (z.B. FLASH), die sowohl eine Auflösung von Schichtdicken von 2-4mm als auch eine Aufnahmedauer von 1-3 min erlauben, sind entwickelt worden und ermöglichen eine gute zeitliche und räumliche Auflösung [129, 91]. Gerade die Identifikation von kleinen Herden (<10 mm) erfordert eine geeignete räumliche Auflösung. Die Bedeutung von T2-gewichteten Aufnahmen wird unterschiedlich beurteilt, Vorteile werden für die Erkennung von Zysten gesehen [91, 98].

Fettgewebe kann in der T1-gewichteten Sequenz, die für die Kontrastmittel-Darstellung des Mamma-Karzinoms verwendet wird [43], den Tumor überlagern. Deshalb wurden Techniken entwickelt [183, 1, 182, 75], die das Fettgewebe in der Darstellung zurückdrängen (RODEO, MT-FATS). Ihre Anwendung hat jedoch noch keine einhellige Zustimmung gefunden [61, 204, 104, Kommunikation Frau Prof. Heywang-Köbrunner]. Mehr durchgesetzt hat sich die Subtraktionstechnik, die die Darstellung des Fettgewebes auf dem Post-Kontrastmittel-Bild mit Hilfe der prä-Kontrastmittel-Aufnahme herausrechnet [62, 203, 148, 77] und eine genauere Abbildung von Anreicherungen ermöglicht. Bewegungen der Patientin, die zu Abweichungen zwischen Prä- und Postkontrastaufnahme führen, können die Auswertbarkeit der Subtraktionsbilder jedoch erheblich beeinträchtigen [172, 57]. Weitere Techniken wie PS, STIR (Short Time Inversion Recovery) oder ECHO PLANAR oder "Pharmacokinetic Mapping" [93] zeigen an, daß die Magnetresonanzmammographie noch ständig weiterentwickelt wird.

---

<sup>1</sup> GD-DTPA war die zuerst als paramagnetisches Kontrastmittel vermarktete Gd-Zubereitung. In den letzten Jahren sind weitere Formulationen entwickelt worden, für die die gleichen Wirkprinzipien gelten.

## **Wirkungsmechanismus der Kontrastmittelanreicherung**

Die Neo-Angiogenese ist ein Begleitphänomen des Tumorwachstums und stellt eines der Kriterien dar, mit denen sich maligne häufig von benignen Tumoren unterscheiden [177]. Dieser Unterschied ist Grundlage verschiedene bildgebender Verfahren in der Malignomdiagnostik wie beispielsweise der Dopplersonographie oder der Subtraktionsangiographie [155].

Dabei ist offensichtlich die Dichte der Mikrogefäße pro Raumeinheit für die MRM nicht der allein bestimmende Faktor [26]. Das bei der Magnetresonanz-Mammographie zum Einsatz kommende Gadolinium tritt zusammen mit Wasser aus Mikrogefäßen in den interstitiellen, extra-zellulären Zellraum aus, ohne dabei von den Zellen aufgenommen zu werden. Die Vergrößerung des Zellinterstitiums, wie es bei Tumoren vorkommen kann, begünstigt die Akkumulation des Kontrastmittels in stark vaskularisierten Gebilden. Gd-DTPA verändert dabei das Relaxations-Verhalten der umliegenden Wasserstoffprotonen, was in der Post-Kontrastaufnahme die Darstellung von Herdbefunden erlaubt [96,3].

## **Malignitätskriterien**

Hinsichtlich der Malignitätskriterien ist die MRM prinzipiell den anderen Kontrastmittel-gestützten Verfahren ähnlich.

Es stehen zwei übergeordnete Kriterien zur Malignitätsbeurteilung zur Verfügung: Die Form des Tumors und seine Kontrastmittelanreicherung. Neben der Erkennbarkeit eines Tumors in der statischen Bildgebung ist der Verlauf der Signal-Zeit-Kurve eines Tumors in der dynamischen Untersuchung der wichtigste diagnostische Faktor. Für beide Kriterien gibt es eine Reihe von Merkmalen, die die Dignität des Tumors beschreiben.

### *Form des Tumors*

In die morphologische Analyse gehen die Randbegrenzung (rund, regelmäßig/unregelmäßig begrenzt [”Tumorfüßchen”, Spiculae]) und die Form der Läsion (sternförmig, Ausstrahlung) mit ein [145].

### *Anreicherungsverhalten*

Die Brustdrüse wird vor und nach Kontrastmittelgabe mit T1-gewichteten Aufnahmen untersucht, Anreicherungen, die zuvor nicht darstellbar waren, weisen auf einen malignen Prozeß hin [91]. Neben der Anreicherung selbst werden verschiedene Phänomene im Anreicherungsverhalten wie die schnelle Anreicherung (beobachtet in

Regions of Interest), die ringförmige Anreicherung oder das Wash-Out Phänomen als Malignitätszeichen aufgefaßt [166].

Der Stellenwert der einzelnen Kriterien, insbesondere die Anreicherungsdynamik, wird unterschiedlich beurteilt [166, 145, 90, 121, 48, 107, 100, 188, 140]. Arbeitsgruppen-spezifische Leitlinien wurden entwickelt (siehe Anhang 1), es existieren jedoch keine Leitlinien wie dies etwa für die technischen Parameter der Fall ist, was die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse erschwert. Für eine Screening-Studie, die 1997 in Großbritannien begonnen wurde und die Wertigkeit der MRM in einem Hochrisikollektiv zum Gegenstand hat, sind zwei Scores geschaffen worden, mit deren Hilfe der Einfluß der gewählten Malignitätskriterien auf Sensitivität und Spezifität untersucht werden soll ([48], siehe Anhang 1). Ein Beispiel einer Leitlinie sind die veröffentlichten Richtlinien, wie sie an der Universität Halle Anwendung finden (Anhang1).

## **Setting**

Die Untersuchung wird mit marktüblichen Kernspintomographen (mit den oben beschriebenen technischen Charakteristika) durchgeführt. Als Zusatzapplikation werden spezielle Mamma-Spulen benötigt, die die gleichzeitige Untersuchung einer oder besser beider Mammae ermöglichen. Die Untersuchung wird in Bauchlage durchgeführt, um die Übertragung von Bewegungen der Patientin auf die Mammae so gering wie möglich zu halten und dauert in der Regel circa 20 Minuten. Nach der Anfertigung von Nativ-Aufnahmen wird ein Kontrastmittel appliziert, das als Bolus mittels Pumpe oder per Hand gegeben werden kann. In einer zweiten Serie werden dann Aufnahmen nach Gabe des Kontrastmittels gefertigt.

Die Liegezeit, in der Bewegungen nicht erlaubt sind, die Geräuschentwicklung des Tomographen und die Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe über einen peripheren venösen Zugang beeinflussen die Akzeptanz der Untersuchung durch die Patientin. Für die Untersuchung ist die Gegenwart eines Arztes und einer Röntgen-MTA erforderlich.

## **Zuverlässigkeit der Technologie, Störgrößen**

Generell kann die MRM mit üblichen Testparametern beschrieben werden. Der Begriff Test wird in der Medizin in verschiedener Weise verwendet. Zum einen wird er benutzt, um die Messung (den Meßvorgang) eines Merkmals zu bezeichnen, zum anderen wird das Testergebnis als Hinweis (Indikator) für eine Erkrankung angesehen.

Die Ungenauigkeit einer Messung wird als Meßfehler bezeichnet, unterteilt in die Komponenten "Meßwertstreuung" und "Merkmalsstreuung".

Die "Meßwertstreuung" wird durch die Ungenauigkeit der Meßapparatur beeinflusst und ist durch Verbesserung oder Standardisierung derselben zu beeinflussen. Die Merkmalsstreuung ergibt sich aus der interindividuellen Variation des zu untersuchenden Merkmales. Im Falle der MRM reichern nahezu alle Malignome unspezifisch Gadolinium schneller an als andere Gewebe. Langsam oder nicht anreichernde Malignome werden so nicht erfaßt.

Jedes Meßergebnis ist mit einem Fehler behaftet. Zufällige Fehler sind dabei prinzipiell nicht vermeidbar, grobe Fehler (wie die Fehlbedienung des Gerätes, falsche Kontrastmittelmenge etc.) sind Gegenstand der Qualitätssicherung und ihre Anzahlen.

sollte durch geeignete Wahl von Struktur- und Prozeßfaktoren so gering wie möglich gehalten werden. Systematische Fehler führen zu einer systematischen Ergebnis-Abweichung und können nicht durch wiederholte Messungen ausgeräumt werden. Ein solcher systematischer Fehler kann beispielsweise durch den Gebrauch inadäquater Malignitätskriterien zu einer Fehlklassifikation hinsichtlich der Dignität des Befundes führen.

In die Zuverlässigkeit eines Testverfahrens gehen verschiedene Merkmale ein:

- die Sensitivität
- die Spezifität
- die Präzision
- praktische Bewährung über eine längere Zeitdauer

Im Falle der MRM zur Diagnostik des Mamma-Karzinoms werden die oben genannten Merkmale werden durch eine Reihe von Störfaktoren beeinflusst:

#### *Gewebsmorphologische Faktoren*

Die durch den Tumor induzierte Neoangiogenese läßt sich in der Gadolinium-Darstellung durch die frühzeitige, charakteristische Anreicherung des Kontrastmittels in den neugebildeten Gefäßen darstellen. Diese vermehrte Vaskularisierung ist jedoch kein spezifisches Zeichen, vielmehr tendieren eine Reihe von gutartigen Neubildungen ebenso dazu, vermehrt Gefäße zu bilden [24, 177, 145, 138].

Dies hat zur Folge, daß der Großteil der malignen Prozesse in der Mamma wegen der erhöhten Vaskularisation in der MRM auffällt, gleichwohl aber nicht jedes überdurchschnittlich gut durchblutetes Gebilde ein Malignom sein muß. Dieser Umstand macht die MRM zu einem hoch sensitiven und gleichzeitig mäßig spezifischen Verfahren. Zu den einzelnen Spezifitäts- und Sensitivitätswerten wird in den themenbezogenen Kapiteln Stellung genommen.

Verschiedene Arbeitsgruppen [110, 128] konnten bei der Untersuchung gesunder, prämenopausaler Patientinnen zeigen, daß die Kontrastmittelanreicherung im Brustgewebe zyklusabhängig ist [47]. Es fielen darüber hinaus vereinzelte Brustdrüsenareale auf, die Kontrastmittel solcherart anreicherten, daß sie die üblicherweise angelegten Karzinomkriterien erfüllten. Da diese Befunde nur mit der MRM und nicht durch andere Untersuchungsverfahren verifiziert werden konnten und zudem bei Wiederholungsaufnahmen zu anderen Zykluszeitpunkten nicht mehr nachweisbar waren, handelte es sich um falsch-positive Resultate, die die Reliabilität dieses Verfahren bei prämenopausalen Frauen mindern. Dieser Fehlerquelle kann durch die mittzyklische Einbestellung der Patientinnen vom 6-17. Tag und durch Kontrollaufnahmen begegnet werden [135]. Wie oben schon aufgeführt, kommen nur mäßig vaskularisierte Malignome erst mit Verzögerung oder nicht zur Darstellung und mindern so die Sensitivität der Methode. In der Folge neo-adjuvanter Chemotherapie können Karzinome ihr Anreicherungsverhalten so verändern, daß sie, obwohl histologisch noch nachweisbar, in der Kontrastmitteldarstellung nicht mehr abgebildet werden, ebenfalls ein die Sensitivität beeinträchtigender Effekt [1, 97, 64].

Durch die hormonale Postmenopausensubstitution wird das Anreicherungsverhalten hormanabhängigen Brustdrüsengewebes beeinflusst. In ca. 40% der behandelten Patientinnen kommt es zu einer zumeist diffusen, seltener fokalen Anreicherung, was eine Auswertbarkeit der Aufnahmen einschränkt [85].

### *Untersucherabhängige Faktoren*

Die MRM ist, wie andere bildgebende Verfahren auch [60], ein stark untersucherabhängiges Verfahren [100]. In einer Studie mit der gezielten Fragestellung der Untersuchervariabilität wurden erhebliche Schwankungen in der Ergebnisbeurteilung insbesondere zwischen unerfahrenen und erfahrenen, aber auch zwischen erfahrenen Untersuchern festgestellt [137]. Dies schlägt sich vor allem auf die Spezifität des Verfahrens nieder mit der Folge häufigerer Biopsien nach Befunden unerfahrener Untersucher.

### *Auswertungsfaktoren*

Standardisierte Malignitätskriterien mit einer einheitlichen Terminologie, eine Klassifikation der Anreicherungsphänomene wie auch ihrer diagnostischen Wertigkeit, fehlen derzeit um Untersuchungsergebnisse einer vergleichbaren, reliablen Auswertung zuzuführen [100, 140]. Dies nimmt unmittelbaren Einfluß auf Sensitivität und Spezifität und erklärt zum Teil die Ergebnisunterschiede in verschiedenen Studien [135]. Je nach Formulierung der Karzinomkriterien werden mehr benigne Herde als maligne eingestuft und umgekehrt.

Signalintensitätskurven als Kriterium der Malignitätsbewertung spiegeln die Anreicherungsdynamik des zu untersuchenden Tumors wider und sind von der Größe und

Ortswahl der gewählten Region of Interest (ROI) abhängig. Diese ROI darf nur das Areal umfassen, das die stärkste und rascheste Signalzunahme nach der Kontrastmittelgabe erkennen läßt. Idealerweise ist diese ROI deshalb so klein, daß nur eine Gewebsart gemessen wird [139].

Beispiele für eine standardisierte Form der Auswertung von MRM-Befunden finden sich in Anhang I.

### *Technische Faktoren*

Mit der Erklärung der Arbeitsgruppe Magnetresonanzmammographie der Deutschen Gesellschaft für Radiologie wurden Mindestvoraussetzungen für die technischen Parameter der Untersuchung formuliert.

Ein verbindlicher Standard, der eine einheitliche Erstellung und Auswertung von Magnetresonanztomographien ermöglicht, existiert jedoch nicht. Die Vielfalt der beeinflussenden Faktoren seitens apparativer (z.B. Feldstärke, unterschiedliche Gerätehersteller etc.), methodischer (z.B. RODEO, 3D-, 2D-Sequenzen, Zeitfenster für Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe) oder untersucherabhängiger Parameter (z.B. Erfahrungsstand des Untersuchers, Malignitätskriterien) erschwert bislang die Vergleichbarkeit von Studienresultaten. Hinzu kommen Unterschiede in der Zusammensetzung der untersuchten Patientenkollektive.

Aus diesem Grund hat die Deutsche Röntgengesellschaft 1995 in ihrem Jahresbericht Empfehlungen hinsichtlich der Voraussetzungen für die MRM veröffentlicht, die im folgenden wiedergegeben werden [43].

*Feldstärke:* Für die MR-Mammographie werden Feldstärken von 0,5, 1,0, und 1.5 Tesla empfohlen. Für die Untersuchungen sind die bekannten 3D-FFE-Sequenzen bei 0,5 Tesla sowie 2D-FFE-Sequenzen bei 1,0 und 1,5 Tesla anzuwenden. Erfahrungen mit Niederfeldmagneten liegen derzeit nicht vor.

*Mammaspule:* Wegen der Vergleichsmöglichkeiten wird die Verwendung einer Doppel-Mamma-Spule empfohlen. Diese muß einen möglichst homogenen Empfang gewährleisten und darf keine wesentliche Mitbewegung der Brust bei der Atmung zulassen (Dies wird z.B. bei den Mamma-Spulen für die Patientenuntersuchung in Bauchlage erfüllt). Die Mamma-MRT muß mit i.v.-Injektion von paramagnetischem Kontrastmittel erfolgen. Schichtbilder müssen vor und nach der Kontrastmittelgabe angefertigt und mit derselben Fenstertechnik abfotografiert werden.

*Kontrastmitteldosis:* Sie sollte bei 0,1-0,2 mmol Gd-DTPA/kg KG liegen, wobei die Kontrastmitteldosis auf die Pulssequenz abzustimmen ist. Nachinjektion von Kochsalz oder Glucoselösung ist für die exakte Dosierung notwendig (Entleerung des zuführenden Verbindungsschlauches).

*Pulssequenz:* Es werden derzeit für die Routineuntersuchung grundsätzlich T1-gewichtete Gradientenecho-Sequenzen (2D- oder 3D-Technik) empfohlen. Spin-Echo-Sequenzen sind für das paramagnetische Kontrastmittel zu wenig sensitiv. Fettsättigungssequenzen sind derzeit nicht ausreichend reproduzierbar. Routinemäßig muß die gesamte Brust abgebildet werden, ohne Schichtlücken vor und nach Kontrastmittel-Applikation.

*Auflösung:* In der Schicht <1,5 mm, optimal 1 mm. Schichtdicke: < 5 mm, optimal <4 mm.

*Zeitliche Auflösung:* optimal 1-5 min. Die Abbildung der Brust muß während oder direkt nach i.v.-Injektion beginnen. Die Brust muß mindestens zweimal nach i.v.-Injektion abgebildet werden (Semidynamik). Die letzte Messung muß die 5. Minute nach i.v.-Injektion beinhalten.

Dringend empfohlen wird die routinemäßige Anfertigung von Subtraktionen der korrespondierenden prä- und post-KM-Schichten sowie quantitative Messungen in "Regions of Interest" (ROI).

*Zum Zeitpunkt der Untersuchung:* Die Untersuchung nach einer Operation bei unklaren Befunden wegen Narben soll frühestens drei Monate nach der Operation, die nach einer Strahlentherapie der Brust 12 Monate danach durchgeführt werden. Wird eine MR-Mammographie durchgeführt, soll diese wie bei der Röntgenmammographie zwischen dem 5. und 15. Zyklustag erfolgen. Für die Durchführung einer Kernspintomographie sind die Röntgenmammographie und Ultrasonographie Voraussetzung. Die Röntgenmammographie darf nicht älter als sechs Monate sein.

*Befundung:* Die Befundung sollte nur zusammen mit einer qualitativ guten Mammographie, gegebenenfalls einer ergänzenden Sonographie, und in Kenntnis mit dem klinischen Befund erfolgen, dies gilt nicht für den Zustand nach Aufbauplastik. Der kernspintomographische Befund muß eine Gesamtwertung beinhalten.

*Voraussetzungen für die Durchführung und Befundung einer Kernspintomographie:* Der befundende Arzt muß die Voraussetzungen für die Anerkennung von MR- und Röntgenmammographie erfüllen und eingehende Kenntnisse und Erfahrungen in der Mamma-Sonographie besitzen. Er muß Erfahrungen mit der Interpretation von mindestens 100 Patienten erworben haben. Äußert er aufgrund der MR-Mammographie einen Tumorverdacht, ist er verpflichtet, innerhalb von acht Wochen nach der Durchführung der Untersuchung den Operationsbefund, gegebenenfalls den zytologischen oder histologischen Befund zu erfragen und dieses Ergebnis seinem Kernspintomographie-Befund beizufügen. Bei etwaigen Prüfungen durch die ärztliche Stelle sind die MR-Mammogramme einschließlich der verschiedenen Befunde und dem Operations- bzw. Punktionsergebnis vorzulegen.

Diese Kriterien [43], zunächst nur als Empfehlungen ausgesprochen, sind durchaus auch als Standardisierungsmerkmale für Geräteanforderungen zur MRM zu sehen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die empfohlenen technischen Kriterien.

Tabelle 4: Technische Empfehlungen der Arbeitsgruppe MRM der Deutschen Röntgengesellschaft [43]

Kriterien	Anforderungen
Untersuchung beider Mammae	Mamma-Doppelspule
Feldstärke	0,5-1,5 T
Sequenzen	T1 gewichtete 0,5T: 3D GE-Sequenz T1 gewichtete 1,0+1,5T: 2D+3D Sequenzen
Kontrastmitteldosis	0,1-0,2 mmol/kg Gadolinium DTPA
Dokumentation	vor und nach Kontrastmittelgabe
Räumliche Auflösung	<1.5 mm, optimal 1 mm
Schichtdicke	5 mm, optimal 4 mm
Zeitliche Auflösung	1-5 Minuten nach Kontrastmittelgabe

Tabelle adaptiert nach [166]

Ähnlich detaillierte Empfehlungen für die Bewertung der verschiedenen Malignitätskriterien sind bisher nicht entwickelt worden, wären aber für die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse wünschenswert.

Dennoch werden die potentiellen Möglichkeiten der technischen Standardisierung des Verfahren unterschiedlich eingeschätzt [100].

1. Es wurden "erstaunliche" Schwankungen zwischen MR-Geräten verschiedener Hersteller trotz ähnlicher Meßparameter berichtet, die ebenfalls Einfluß auf die Bild-Ergebnisse und ihre Vergleichbarkeit nehmen [100, 152]. Gleichzeitig läßt sich feststellen, daß die von den Studiengruppen verwendeten Parameter (2D-, 3D-Sequenzen, Schichtdicke, Feldstärke) zum Teil erhebliche Unterschiede aufweisen und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gerade hinsichtlich Sensitivität und Spezifität nicht immer gegeben ist. Trotz unterschiedlicher Parameter an verschiedenen Kliniken in Deutschland konnte jedoch in der Zusammenschau von MRM und konventionellen Verfahren (mittels Befragung von sechs universitären Zentren in Deutschland) eine Sensitivität von bis zu 99% und Spezifität von bis zu 90% in der Detektion von malignen Herden bei insgesamt über 12.000 Patientinnen erreicht werden [90].
2. Die Untersuchung selbst ist wegen relativ langer Aufnahmezeiten im Minutenbereich bewegungsempfindlich [208]. Bewegungsartefakte können die Auswertbarkeit erheblich einschränken und zumindest theoretisch die Sensitivität und Spezifität der Methode beeinträchtigen [101,172].

3. Ebenso kann die Herzbewegung gerade bei hochauflösenden Aufnahmen zu störenden Überlagerungen führen, denen durch Aufnahmen in der sagittalen oder koronaren Ebene begegnet werden kann [90].
4. Daneben können die falsche Lagerung, die zu starke Kompression der Mammae während der Untersuchung [112] oder ferromagnetische Gegenstände die Aufnahmequalität beeinträchtigen.

#### *Patientenauswahl als Faktor der Methodenzuverlässigkeit*

Die Vorauswahl der Patienten beeinflusst in einem hohen Maße den positiven Vorhersagewert (PPV) des Untersuchungsverfahrens (siehe Anhang VI). In einer Hochrisikogruppe ist der PPV höher als in einer "gesunden" Population, da die Prävalenz von malignen Herden in dieser Gruppe höher ist.

Die Biopsie benigner Herde ist eine unerwünschte Folge, mit der bei einem hochsensitiven Verfahren mit mäßiger Spezifität, wie dies für die MRM der Fall ist, in vermehrtem Maße zu rechnen ist. Durch die Vorauswahl der Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Mamma-Karzinom, also der Erhöhung der Prävalenz der Erkrankung im Untersuchungskollektiv, läßt sich dieser Anteil entsprechend mindern [166,61,82].

*Zusammenfassung: Die Magnetresonanztomographie ist ein untersucherabhängiges Verfahren, für das einheitliche Auswertungskriterien noch nicht entwickelt wurden. Gewebsmorphologische und technische Faktoren nehmen darüberhinaus Einfluß auf die Zuverlässigkeit der Methode.*

## **Nebenwirkungen**

### *Wirkung auf Implantate*

Magnetisierbare Implantate wie Cochlea-Implantate, Herzklappen, Gefäß-Clips oder Gefäß-Prothesen können durch die Magnetisierung während des Untersuchungsvorganges in ihrer Lage verändert werden. Weiterhin sind Herzschrittmacher, die in der Regel durch Hochfrequenzwellen programmiert werden, während der Untersuchung der Gefahr ausgesetzt, durch die eingesetzten Frequenzen fehlprogrammiert zu werden.

### *Gd-DTPA bedingte Nebenwirkungen*

Als Nebenwirkungen von Kontrastmitteln sind folgende Reaktionen bekannt:

1. Anaphylaktische Reaktionen, nicht dosisabhängig

2. Chemotoxische, direkt organ-toxische Reaktionen (z.B. nephro- oder oto-toxisch), osmotisch bedingte Reaktionen (bei hohem Molekulargewicht), vasomotorische Reaktionen
3. Kombinationen aus 1. und 2.

Eine allergische, anti-körper vermittelte Reaktion ist für Gd-DTPA nicht beschrieben. Gleichwohl konnte gezeigt werden, daß gegen den organischen Komplex, in den das Gadolinium eingebettet ist, im Tierversuch Antikörper gebildet werden können [102]. Gadolinium selbst ist ein schwach toxisches Schwermetall, das in einen für den Stoffwechsel nicht zu verwertenden, organischen Komplex eingebettet ist. Eine Freisetzung von Gd nach Kontrastmittelgabe wird wegen des gewählten organischen Komplexbildners ausgeschlossen [143]. Die Lösung, in der das Kontrastmittel appliziert wird, ist hochosmolar und damit hyperton. Im Vergleich dazu haben Iod-haltige Kontrastmittel eine ähnliche Osmolarität, werden aber in höheren Dosierungen und damit größeren Volumina pro Patient angewendet als das MRM-Kontrastmittel. Probleme bezüglich der hohen Osmolarität sind für Gd-DTPA nicht beschrieben [143].

Die Mehrheit der mit Gd-DTPA in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen sind milde, nicht lebensbedrohliche Reaktionen. Neben Kopfschmerzen und Übelkeit betreffen diese Reaktionen Kältegefühl oder Parästhesien an der Injektionsstelle.

Für die bei der MRM verwendete Menge (0,1-0,2mmol/kg KG), Applikationsart (Bolus) und Häufigkeit (mit zeitlichen Intervallen von gewöhnlich mehr als ein Monat) wird eine sehr gute Verträglichkeit in einer 4260 Patienten umfassenden, prospektiven Studie beschrieben. Insgesamt trat eine Nebenwirkungsrate von 1.4% auf, die hauptsächlich Übelkeit und Schwindel umfaßte. Es trat kein Fall einer anaphylaktoiden Reaktion auf [102].

Anwendungsbeobachtungen in einem Zeitraum von Februar 1988 bis Dezember 1.992 umfaßten insgesamt mehr als 5 Millionen Anwendungen. Die mitgeteilte Nebenwirkungsrate lag bei 0.03% wobei zu beachten ist, daß Anwendungsbeobachtungen milde Symptome oft untererfassen. Die tatsächliche Reaktionsrate dürfte also höher liegen, dennoch zeigt der Wert von 0,03% eine gute Verträglichkeit an [143].

### *Angstbedingte Reaktionen*

Bedingt durch die Enge der Untersuchungsröhre, der Geräuschbelästigung und der Dauer der Untersuchung wurden klaustrophobische Zustände und Panikattacken beschrieben [158, 207, 69]. Die Ausprägung dieser Beschwerden ist variabel und ihr Auftreten wird mit 4-37% aller Untersuchungen angegeben [69]. Bei 0,5-5,5% aller Patientinnen sind angstbedingte Reaktionen jedoch so groß, daß die MRT-Untersuchung abgebrochen werden muß [207]. Wesentlichen Einfluß auf die Abbruchrate nimmt die Aufklärung der Patientin vor Beginn der Untersuchung. Mit dem Erkennen von Patientinnen mit erhöhtem Angstpotential und der darauffolgenden Anwendung

von Strategien zur Angstüberwindung in Kombination mit Sedativa und der entsprechenden Aufklärung scheint es möglich, die Rate von angstbedingten Untersuchungsabbrüchen drastisch zu senken [207].

### **Kontraindikationen**

Magnetisierbare Implantate (z.B. Gefäß-Clips, Cochlea-Implantate) wie auch Herzschrittmacher sind folglich Kontraindikationen für die MRM. Ebenso kann die Untersuchung bei nachgewiesener Gd-DTPA-Unverträglichkeit nicht durchgeführt werden.

## C.4 Ergebnisse

Nachdem systematische Übersichtsarbeiten und Technology Assessments, die sich explizit mit der Magnetresonanzmammographie beschäftigen, nicht identifiziert werden konnten, konzentriert sich die Ergebnisdarstellung auf die Auswertung von Primärstudien. Die Ergebnisse dieser Studien werden in themenbezogenen Indikationskomplexen zusammengefaßt, die sich aus der Fragestellung der Policy Question ergeben. Sofern Leitlinien oder Technology Assessments die Magnetresonanzmammographie implizit behandeln, werden sie in der Auswertung berücksichtigt.

### C.4.1 Screening

#### *Normalpopulation*

Die hohe Sensitivität der MRM von, in manchen Studien bis zu 100%, ließ frühzeitig die Diskussion um einen möglichen Einsatz als Screening-Methode aufkommen. Verglichen mit der Bedeutung des Begriffes Screening, definiert von der WHO, werden die Bedingungen von der MRM dafür jedoch nur unzureichend erfüllt.

*Tabelle 5: WHO-Kriterien für ein Screening-Programm [205]*

<b>Kriterium</b>	<b>Status</b>
Adäquate Sensitivität	zu vermuten, nicht bekannt
Adäquate Spezifität	nicht bekannt
Reproduzierbarkeit	fraglich
Erkennen noch nicht diagnostizierter Erkrankungen	gegeben
Wirtschaftlichkeit	fraglich
öffentliche Akzeptanz	wachsend?
Anschluß-Therapie (follow-up service) gegeben	eingeschränkt (Biopsie nur im experimentellen Rahmen möglich)

In den zur Verfügung stehenden Übersichtsartikeln wird die MRM einhellig als nicht screening-tauglich benannt [166, 34, 61, 90, 73, 159, 107, 168, 89, 170]. Nahezu alle Studien wurden bis heute an Patientinnen durchgeführt, die schon mit einem klinisch auffälligen Befund zur weiteren Abklärung oder Therapie zugewiesen wurden. Solche Ergebnisse sind nicht ohne weiteres übertragbar auf ein zu screenendes Normal-Kollektiv, da die Prävalenz der Erkrankung, die in einem Risiko-Kollektiv naturgemäß höher als in einem Normal-Kollektiv ist, wesentlichen Einfluß auf den prädiktiven Wert der Untersuchungsmethode ausübt [82]. Darüberhinaus liegen noch keine kontrollierten Studien mit statistisch zu verwertenden Fallzahlen über die Wertigkeit des MRM-Screenings in einem gesunden Patientenkollektiv vor.

Wiederholt wurde bei der Abklärung von Problemfällen gezeigt, daß die MRM Malignome identifiziert, die durch Mammographie nicht nachweisbar waren [u.a. 18, 58, 25, 39, 103]. Die durch die Tumorbilogie und das Screening-Intervall beeinflusste Dauer der präklinischen Phase eines Tumors ist mitentscheidend für seine Entdeckbarkeit durch ein Screening-Programm und beeinflusst dessen Effektivität (length bias, lead time bias [82]). Wenig ist jedoch über die Tumorbilogie dieser durch die MRM zusätzlich entdeckten Tumoren hinsichtlich ihrer Aggressivität und damit ihres Wachstums bekannt. Ob schließlich eine signifikant höhere Mortalitätsreduktion gegenüber der Mammographie durch den flächenhaften Einsatz der MRM als Screeningverfahren erreicht werden könnte, ist deshalb derzeit nicht zu beantworten [100, 204].

Schließlich fehlen in der derzeit erhältlichen gerätetechnischen Ausstattung standardisierte Zusatzinstrumentarien<sup>1</sup>, die die Biopsie gerade von mammographisch oder sonographisch nicht darstellbaren, also nur in der MRM auffälligen Herdbefunden, ermöglichen. Experimentelle Einheiten wurden im universitären Rahmen entwickelt, über deren Einsatzfähigkeit in der klinischen Routineanwendung außerhalb universitärer Zentren liegen jedoch keine oder nur wenig Erfahrungen vor.

*Zusammenfassung: Die MRM wird derzeit nicht als geeignetes Instrument zum Mamma-Karzinom-Screening der Normalbevölkerung angesehen.*

### *Risikopopulation*

Für eng umschriebene Risikogruppen wie die Trägerinnen der BRCA1 und -2-Mutationen sind Screening-Programme, die die MRM enthalten, vorgeschlagen worden [15]. 70-90% aller Merkmalsträgerinnen erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Mamma-Karzinom [15]. Genetische Faktoren werden 5% aller Mamma-Karzinom-Fälle und 25% aller Fälle vor dem 30. Lebensjahr zugeschrieben [117]. Für Deutschland wurde geschätzt, daß jährlich etwa 2.000 der neu festgestellten Mamma-Karzinome auf BRCA1 und BRCA2 zurückzuführen seien [15]. Weitere Gene, die ein erhöhtes Karzinomrisiko anzeigen, sind derzeit Gegenstand der Forschung [199].

In einem von 10 radiologischen Kliniken erarbeiteten Konzept (Berlin, Bonn, Düsseldorf, Frankfurt, Heidelberg, Kiel, München, Münster, Ulm und Würzburg) ist die MRM für die Altersgruppe der genetisch prädisponierten 25-50-jährigen als jährliche Untersuchung vorgesehen [15]. Gleichwohl wird festgestellt, daß sich Limitationen durch die fehlende routinemäßige Biopsierbarkeit der in der MRM festgestellten Läsionen ergeben. Andere Arbeitsgruppen schlagen den Einsatz der MRM nur als problemlösendes und nicht als primäres Screening-Verfahren für eine solche Population vor

---

<sup>1</sup> Prototypen (Lochplattensysteme) werden von zwei amerikanischen Firmen derzeit auf den Markt gebracht, eine der Firmen vertreibt diese auch in Deutschland. Die großen Hersteller (GE, Siemens) entwickeln derzeit eigene Systeme [156].

[13]. Gemeinsam ist den Vorschlägen die Betreuung solcher Patientinnen durch spezialisierte, multidisziplinäre Zentren außerhalb der üblichen ambulanten Versorgungsstruktur. Ausländische Arbeitsgruppen sehen hingegen für die MRM keine Einsatzmöglichkeit als Screening Methode für diese Patientengruppe [28].

Derzeit liegen noch keine Erfahrungen aus größeren, klinischen Studien hinsichtlich der Effektivität der MRM in diesem Hoch-Risiko-Kollektiv vor.

1997 wurde in Großbritannien eine nationale Multi-Center Kohorten-Studie initiiert (UK Study of Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening - MARIBS), die der Evaluierung der optimalen Methodik, der Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, Biopsierate, Größe und Stadium der durch ein jährliches MRM-Screening entdeckten Karzinome dient. Zwei Kohorten werden untersucht: eine Kohorte mit 500 prämenopausale Hochrisikopatientinnen (familiäres Risiko oder BRCA1,2 Trägerinnen) über einen Zeitraum von 5 Jahren und eine weitere Kohorte aus 240 symptomatischen Patientinnen mit klinisch auffälligem Mamma-Befund. Ziel dieser Studie wird auch sein, das Untersuchungs-Intervall der MRM für ein Hochrisikokollektiv festzulegen [48].

*Zusammenfassung: Ein MRM-Screening für Hochrisikogruppen wird diskutiert und derzeit in Studien evaluiert.*

#### **C.4.2 Unklarer mammographischer Befund**

Aus mammographisch zweifelhaften Befunden, bei denen die Beurteilung der Dignität nicht gelingt, können grundsätzlich zwei Fehleinschätzungen resultieren, nämlich falsch-positive und falsch-negative Befunde. Solche Befunde können das Ergebnis von Screening-Programmen als auch des problemlösenden, diagnostischen Einsatzes der Mammographie darstellen.

##### *Falsch-positive Befunde*

Ca. 2% aller Patientinnen, die an einem Mammographie-Screening teilgenommen haben, werden zur weiteren Abklärung durch Biopsie überwiesen [204]. Diese Verifizierung des mammographischen Befundes macht einen nicht unerheblichen Anteil an den Kosten eines Screening-Programmes aus. Systematisch erhobene Daten über die Rate falsch-positiver Biopsien in der Folge von Mammographien liegen für den deutschen Kontext nicht vor.

Ein Ziel additiver Verfahren ist es, die Biopsierate durch Ausschluß falsch-positiver Befunde zu senken und damit den positiven prädiktiven Wert etablierter Verfahren zu erhöhen.

### Falsch-negative Befunde

Idealerweise könnte die Magnetresonanzmammographie die diagnostische Lücke, die die Mammographie aufgrund verschiedener Ursachen läßt (u.a. Tumorbiologie/-größe, Fehlinterpretation, technische Probleme), ausfüllen. Neben der Tatsache, daß manche Tumoren fehlinterpretiert und so nicht als Karzinom eingeschätzt werden stellen sich eine Reihe von Karzinome im Strahlengang aufgrund ihrer biologischen Zusammensetzung oder ihrer Größe auch unter Idealbedingungen nicht dar [88].

Die hohe Sensitivität bei gleichzeitig mäßiger Spezifität der MRM-Untersuchung für die Detektion von Mamma-Karzinomen bringt mit sich, daß

- die Zahl der Falsch-negativen gesenkt wird,
- die Zahl der Falsch-positiven erhöht wird,
- die Zahl der erkannten Richtig-positiven erhöht wird und
- die Zahl der erkannten Richtig-negativen gesenkt wird.

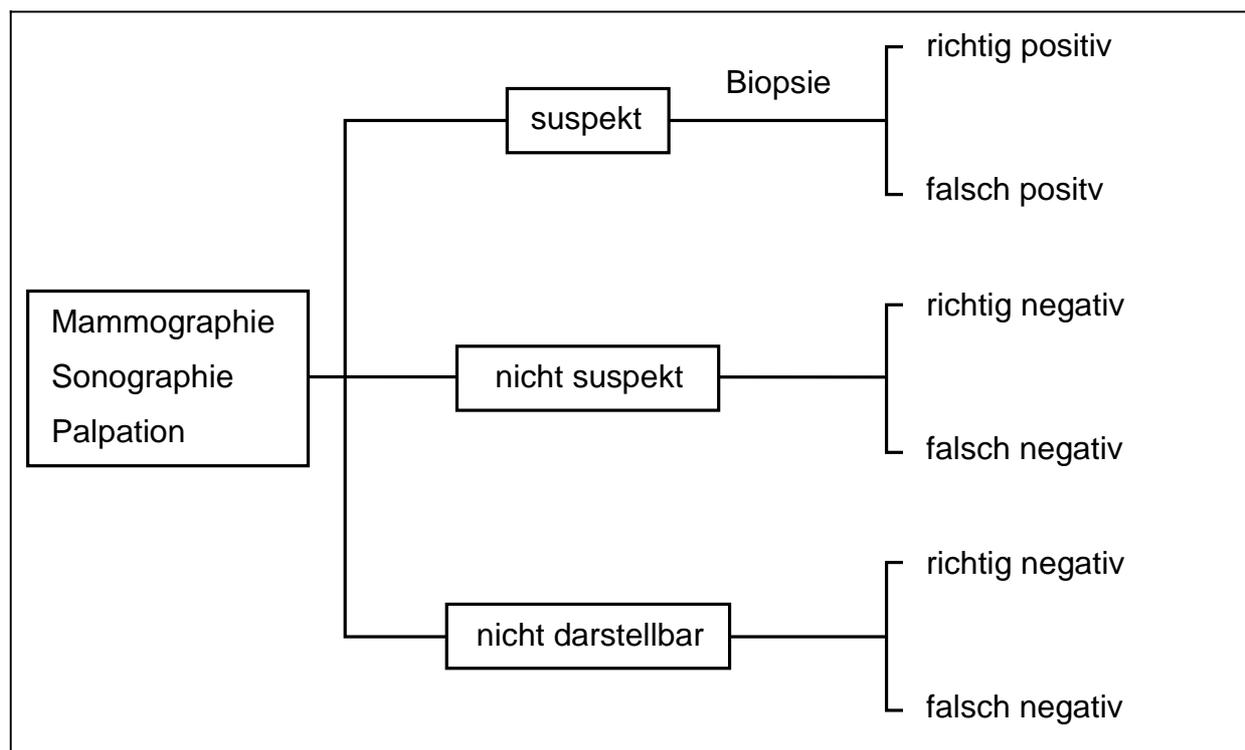


Abbildung 1: Outcomes der konventionellen Mamma-Karzinom Diagnostik

Mit anderen Worten: Die MRM steigert in dem bisher etablierten (nicht-invasiven) Diagnose-Pfad Mammographie, Palpation und Sonographie die Sensitivität dieser Methoden, die Spezifität jedoch nicht. Damit wäre zunächst mit einer Erhöhung der Biopsierate bei gleichzeitiger Erkennung von mehr Karzinomen zu rechnen. Aufgrund der mäßigen Spezifität ist unter den zusätzlichen Biopsien ein nicht unerhebli-

cher Anteil falsch positiver Befunde zu erwarten. Welche zusätzliche Kosten falsch positive Befunde schon jetzt beispielsweise in der Abklärung von Screening-Mammographien, neben der psychischen und körperlichen Belastung für die Patientinnen, induzieren, hat Elmore in einer retrospektiven Auswertung von 9.762 Screening-Mammographien und 10.905 klinischen Brustuntersuchungen nachgeprüft. Pro 100 \$, aufgewendet für das Screening, mußten zusätzliche 33 \$ zur Abklärung falsch positiver Befunde bereitgestellt werden [49].

Darüberhinaus bleibt derzeit offen, welcherart die zusätzlich entdeckten Karzinome hinsichtlich ihrer Tumorbiologie und ihres Wachstumsverhaltens sind und ob ihre Erkennung zur Senkung der Mamma-Karzinom-Mortalität beiträgt [100].

Im folgenden wird auf gängige Probleme in der Beurteilung von Mammographien eingegangen und der derzeit bekannte Stellenwert, soweit belegbar, der MRM in diesem Zusammenhang behandelt.

## Karzinome

Mit Hilfe der MRM können Karzinome in ausgewählten Kollektiven mit hoher Zuverlässigkeit identifiziert werden. Tabelle 6 zeigt eine Zusammenstellung von Studien mit mindestens zwanzig Patientinnen, aus denen Sensitivität und Spezifität hervorgeht und deren Evidenz-Grad angegeben ist. Die Sensitivität der MRM ist auch bei unterschiedlichen Patientenkollektiven, technischen Voraussetzungen und Auswertungskriterien sehr hoch, eine fehlende Gd-DTPA-Anreicherung schließt ein Malignom mit hoher Sicherheit aus. Ebenso gelingt die Darstellung lobulärer Karzinome, die sich der mammographischen Darstellung oft entziehen [51, 138, 21, 188, 75, 103, 62, 162]. Die Spezifität ist entsprechend geringer, auch weil das Kontrastmittelverfahren mit einer fehlenden Gewebsspezifität behaftet ist. Wo verfügbar, sind Sensitivität und Spezifität für die Mammographie (zum Teil in Kombination mit Sonographie) für das gleiche Kollektiv angegeben.

Als Goldstandard wird die Methode angegeben, mit der der MRM-Befund verglichen wird. Idealerweise wird jeder Befund, auch der benigne, mit Hilfe dieses Goldstandards verifiziert. Im Falle der MRM ist jedoch die Abklärung eines unauffälligen Befundes mittels Biopsie aus Gründen der Zumutbarkeit und der Praktikabilität nicht möglich [74]. Deshalb scheidet bei fehlendem MRM-Herd-Befund eine histologische Abklärung aus und es wird auch die Nachbeobachtung (Follow-Up) als Vergleich herangezogen. Dies nimmt auch Einfluß auf die Einteilung der Studien nach der vorgegebenen Evidenzskala: Prinzipiell sollte in einer Phase III Studie (kontrollierte diagnostische Studie)<sup>1</sup>, Voraussetzung für Evidenz-Grad Ib, der "Ausfall des Testergebnisses die Auswahl der weiteren Diagnostik nicht beeinflussen".

---

<sup>1</sup> Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J: Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. (GMDS). Stuttgart, New York: Schattauer 1989. ISBN 3-7945-1324-X

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der MRM (Karzinom-Diagnostik)

Autor	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität	Patientinnen	Goldstandard	Technik	Evidenz-Grad
Boetes [17] <sup>1</sup>	87	96	86	Risiko-Kollektiv	Histologie	Turbo Flash 3D, 1,5 T, SD 1,4	III
Bone [21] <sup>2</sup>	231	93	73	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, 3D, FLASH, SD 2,2	III
Bone [22] <sup>3</sup>	220	92 (89)	72 (72)	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, FLASH, SD 2,2	III
Brezina [23] <sup>4</sup>	169	95	94	Risiko-Kollektiv	Histologie/ Follow-Up	0,5T, SD 5	III
Buchberger [25] <sup>5</sup>	254	93,7 (91)	83,3	Risiko-Kollektiv	Histologie/ Follow-Up	1,5T, 3D, FLASH	III
Fenlon [50] <sup>6</sup>	44	90 (81)	91 (82)	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, FLASH, 3D, SD 3,75	III
Fobben [58] <sup>7</sup>	89	82,5 (74,6)	82,5 (79,1)	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, 3D-GE, FLASH, SD 3	III
Gilles [62] <sup>8</sup>	143	95	53	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, SD 3	III
Harms [75] <sup>9</sup>	30	94 (55)	37 (89)	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, RO-DEO	III
Heiberg [79] <sup>10</sup>	56	100	73	Risiko-Kollektiv	Histologie/ Follow Up	1,5T, 3D	III
Helbich [81] <sup>11</sup>	66	96	82	Risiko-Kollektiv	Histologie/ Follow-Up	1,5T, 0,5T, 3D, FLASH, SD 4mm	III
Hulka [96] <sup>12</sup>	20	86	93	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, RODEO SD 2,7	III
Müller-Schimpfle [130] <sup>13</sup>	89	95 (83)	64 (92)	Risiko-Kollektiv	Histologie	1T, 3D, FLASH, SD 4	III

1. Retrospektiv, Pat. Mit klinischem Ca-Verdacht
2. Prospektiv, 231 konsekutive Pat. mit klinischem Mamma-Ca Verdacht.
3. Retrospektiv, 220 konsekutive Pat. mit klinischem Mamma-Ca Verdacht (gleiches Kollektiv wie [21], In Klammern: Sensitivität/ Spezifität Mammographie zusammen mit Sonographie. Sensitivität 99% und Spezifität 55% bei kombinierter Anwendung aller Verfahren.
4. Retrospektiv, Abklärung unklarer Mammographiebefunde, auch Rezidiv Abklärung, Ergebnisverifizierung mit Biopsie (107) oder Verlaufsbeobachtung (62).
5. Retrospektiv, Abklärung unklarer Mammographiebefunde, auch Rezidiv Abklärung Ergebnisverifizierung mit Biopsie (165) oder Verlaufsbeobachtung (89), in Klammern: Sensitivität Mammographie zusammen mit Sonographie
6. Prospektiv, Vergleichsstudie Tc-Szintigraphie, MRM, Mammographie. Auch Patientinnen im Z.n. Mamma-Karzinom eingeschlossen. In Klammern: Sensitivität/Spezifität Mammographie
7. Prospektiv, Patientinnen mit Mamma-Ca Verdacht (palpatorisch, mammographisch), in Klammern: Sensitivität/Spezifität Mammographie
8. Prospektiv, Patientinnen mit mammographischem Karzinom-Verdacht, nur nicht palpable Läsionen, Multi-Center Studie
9. Retrospektiv, Patientinnen mit Mamma-Ca-Verdacht, in Klammern: Sensitivität/Spezifität Mammographie und Sonographie kombiniert.
10. prä-operative Patientinnen
11. Prospektiv, Patientinnen mit Mamma- Ca Verdacht. Vergleichsstudie MRM, Mamma-Szintigraphie
12. Prospektiv, Patientinnen mit Mamma-Ca Verdacht.
13. Prospektiv. Ohne Klammer: MRM in Kombination mit Sonographie und Mammographie. In Klammern: Sonographie und Mammographie. Patientinnen mit klinischem Mamma-Ca Verdacht.

Fortsetzung Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der MRM (Karzinom-Diagnostik)

Autor	Patientenzahl	Sensitivität	Spezifität	Patientinnen	Goldstandard	Technik	Evidenz-Grad
Mussurakis [138] <sup>14</sup>	47	95	86	Risiko-Kollektiv	Histologie/ Follow Up	1,5T, 3D, SD 3	III
Nunes [145] <sup>15</sup>	93	97	78	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, 3D, SD 3	III
Obdeijn [146] <sup>16</sup>	54	91	67	Risiko-Kollektiv	Histologie	1,5T, 3D	III
Sherif [175] <sup>17</sup>	49	51	100	nur Patienten mit Gd-Anreicherung	Histologie	1,5T, 3D GRE-Sequenz, SD 2,5	III
Stomper [188] <sup>18</sup>	49	100 (88)	65 (27)	Risiko-Kollektiv	Histologie	SPGR, 1,5T, SD 3	III

14. Prospektiv, Patientinnen mit Mamma-Ca Verdacht.

15. Prospektiv, Pat. Mit klinischem Mamma-Ca Verdacht

16. Patientinnen mit Mamma-Ca Verdacht.

17. Prospektiv, "Wash-Out" als Malignitäts- Indikator, Patientinnen mit Mamma-Ca Verdacht.

18. Patientinnen mit klinischem Mamma-Ca Verdacht, in Klammern: Sensitivität/Spezifität Mammographie

Dies ist jedoch regelhaft bei positivem MRM-Befund und ansonsten unauffälliger Diagnostik der Fall. In dieser Situation wird der zusätzlich entdeckte Herd durch eine Biopsie abgeklärt und beeinflusst somit die weitere Diagnostik. Wesentliche Kriterien einer Phase III Studie wie die Beschreibung der Prävalenz (A-priori-Wahrscheinlichkeit) der Erkrankung im untersuchten Kollektiv, ebenso die wechselseitige Blindheit für die zum Einsatz kommenden diagnostischen Verfahren, werden nicht erfüllt. Keine der aufgeführten Studien genügt schließlich den Kriterien einer Phase III-Studie, Voraussetzung für Evidenz-Stufe Ib.

*Zusammenfassung: Invasive Karzinome können bei der Abklärung mammographisch oder sonographisch unklarer Befunde mit einer durch kein anderes Verfahren erreichten Sensitivität diagnostiziert werden. Dem steht ein mäßige Spezifität und somit eine potentiell erhöhte Anzahl falsch positiver Befunde gegenüber, eine Verbesserung der Spezifität ist jedoch nur zu Lasten der Sensitivität möglich.*

## Mikrokalk

Die Mammographie identifiziert zuverlässig Mikrokalk, läßt jedoch oft eine akkurate Differenzierung zwischen malignem oder benignem Befund nicht zu. Der positive prädiktive Wert der Biopsien, die aufgrund von mammographisch festgestellten Mikrokalzifikationen durchgeführt werden, liegt in europäischen Studien bei 30-60% [78]. Mikrokalzifikationen selbst sind in der MRM nicht darstellbar [65].

In einer Multi-Center-Studie hat Gilles [65] eine Evaluation gruppierten Mikrokalks durch die MRM durchgeführt. 178 Patientinnen mit gruppierten Mikrokalzifikationen

wurden in die Studie aufgenommen, wovon 4 Patientinnen wegen Kontraindikationen oder Klaustrophobie, 2 weitere wegen Bewegungen während der Untersuchung ausschieden. Alle Läsionen wurden per Biopsie auf ihre Dignität hin geprüft worauf das MRM-Ergebnis keinen Einfluß nahm. 76 der 80 malignen Läsionen wurden per MRM dargestellt (Sensitivität 95%), jedoch lag die Spezifität bei nur 51%, da viele benigne Herde ebenfalls Gadolinium anreicherten. Auch in weiteren Studien war das Anreicherungsverhalten von Arealen mit Mikrokalk nicht charakteristisch für maligne Prozesse, weshalb die Autoren die MRM nicht als geeignet für die Abklärung von Mikrokalk Befunden ansehen [146, 179, 200].

*Zusammenfassung: Die MRM eignet sich nicht zur Abklärung von Mikrokalzifikationen.*

### **Ductales Carcinoma in situ (DCIS)**

Das DCIS ist eine nicht-invasive Variante des duktales Karzinomes. Erst seit dem Einsatz der Mammographie als Screening-Methode nimmt die Diagnose DCIS eine zahlenmäßig exponierte Stellung unter den entdeckten Befunden ein [189], da die häufigste diagnostisch verwertbare Begleiterscheinung der mammographische Nachweis von Mikrokalk ist [127]. Die Sensitivität der MRM in der Entdeckung von DCIS in dieser Patientengruppe schwankt erheblich, je nach Forschungsgruppe, nämlich von 40 bis 100% [183, 54, 149, 19, 179, 188, 67]. Die Gründe hierfür ergeben sich aus der unterschiedlichen Methodik in der Erstellung und Beurteilung der Ergebnisse (fehlende Standardisierung) und des Studiendesigns (relativ kleine Fallzahlen, unterschiedliche Patientenkollektive). Zusätzlich ist zu erwähnen, daß auch unabhängig von der Standardisierungsproblematik das DCIS keine histologisch homogene Entität darstellt sondern gerade im Hinblick auf die Vaskularisation erhebliche Unterschiede aufweist [67]. Ob somit auch unter idealen Bedingungen alle Herde nachweisbar sind, wird unterschiedlich eingeschätzt [204, 149, 65, 91].

*Zusammenfassung: Das DCIS wird nicht zuverlässig in der MRM als maligne identifiziert.*

### **Röntgendichte Brust**

Röntgendichtes Brustgewebe erschwert die mammographischen Untersuchungsbedingungen und ist häufiger in prä- denn post-menopausalen Patientinnen [128] anzutreffen. Mit dem typischen Anstieg der Mamma-Karzinom-Inzidenz mit dem Alter sind Karzinome in einer röntgendichten, weil häufiger prämenopausalen Brust weniger wahrscheinlich anzutreffen, als in einer höheren Altersgruppe [204].

Die kernspintomographische Abklärung der röntgendichten Brust prämenopausaler Frauen ohne zusätzliche Risikofaktoren wird deshalb unterschiedlich, überwiegend ablehnend, eingeschätzt [61, 90, 204, 105]. Gerade bei dieser Patientengruppe konnte eine hohe falsch-positive Karzinomrate demonstriert werden, da hormon-sensitives Drüsenparenchym offensichtlich in einer Dynamik Gadolinium anreichert, die nach den gängigen Kriterien malignomverdächtig ist [113, 128]. Die Interpretation solcher Untersuchungsergebnisse, so folgern die Autoren, bedarf deshalb der besonderen Vorsicht und Kenntnis des Untersuchers. Welchen Einfluß eine flächenhaft angewandte, additive MRM-Diagnostik auf die Anzahl von Biopsien oder die Senkung der Mortalität in Patientinnen mit röntgendichter Brust hätte, kann deshalb schwerlich abgeschätzt werden. Es ist jedoch zu befürchten, daß jedem zusätzlich entdeckten Karzinom eine inadäquat hohe Zahl von falsch-positiven Befunden gegenüberstehen könnte. So wurde für ein Patientenkollektiv von 40-jährigen Frauen mit röntgendichtem Brustgewebe die Zahl weiterer, per MRM entdeckter Karzinome auf 5-10 pro 10.000 geschätzt, bei jeder 5.-10. Patientin würden aber auch zusätzliche Anreicherungen erwartet, die der weiteren Abklärung bedürften [90].

Die Stellenwert der MRM in der Abklärung der röntgendichten Brust von postmenopausalen Frauen, die sonst keine weiteren Risikofaktoren mitbringen, ist noch nicht geklärt [105]. Die vorhandenen Studien verweisen auf die Nützlichkeit der Untersuchung bei vorbestehendem Verdacht oder bei erhöhtem Risiko auf ein Mamma-Karzinom [25, 188, 75].

*Zusammenfassung: In der röntgendichten Brust können mit Hilfe der MRM mehr Malignome entdeckt werden als mit der Mammographie. Dem stehen in einem Nicht-Risiko-Kollektiv unverhältnismäßig viele falsch-positive Befunde gegenüber.*

## **Mastopathie**

Mastopathisches Brustdrüsengewebe reichert Gadolinium bis zu einem Maximum in der achten Minute kontinuierlich an, so daß trotz früher Anreicherung, sonst ein Malignitätskriterium, durch die Erweiterung des Beobachtungs-Zeitfensters die Diagnose der Mastopathie ermöglicht wird [166, 61]. Während die Unterscheidung zwischen proliferierenden und nicht-proliferierenden Mastopathien mittels MRM nicht möglich scheint [99], können maligne Befunde innerhalb einer Mastopathie jedoch abgegrenzt werden [180].

Unsicherheiten ergeben sich bei diffuser, nicht homogener Kontrastmittelaufnahme, bei der Herdbefunde vorgetäuscht werden können [166].

*Zusammenfassung: Mastopathien und Karzinome innerhalb von Mastopathien können diagnostiziert werden. Eine Unterscheidung zwischen proliferierender und nicht-proliferierender Mastopathie ist nicht möglich.*

## Fibroadenome

Fibroadenome, mit die häufigsten Herdbefunde der Mamma [88], weisen eine erhebliche Variationsbreite in ihrer morphologischen Struktur auf und wechseln diese sowohl hormon- als auch altersabhängig [92]. Entsprechend verschieden ist ihr Vaskularisationsgrad [155]. Trotzdem sind sie histologisch anhand charakteristischer Merkmale zu erkennen. Für die Differenzierung zwischen Fibroadenomen und malignen Befunden mit der MRM werden von Arbeitsgruppen unterschiedliche Kriterien in unterschiedlicher Wertigkeit als wichtig erachtet. Neben der Anreicherung (und seiner Kinetik) von Gadolinium kommt der intra-tumorösen Septierung und der Gestalt der Außengrenzen (regelmäßig oder unregelmäßig begrenzt) Bedeutung zu [24]. Dennoch scheinen die erarbeiteten Kriterien die Abgrenzung Fibroadenom/ Malignom noch nicht ausreichend zu ermöglichen [166, 105].

*Zusammenfassung: Die MRM ist kein geeignetes Verfahren zur Abklärung von Fibroadenomen.*

## Inflammatorisches Mamma-Ca/Mastitis

Die gesichteten Studien, die sich spezifisch mit dieser Problematik befaßten, konnten eine klare Differenzierung zwischen inflammatorischem Mamma-Ca und entzündlicher Mastitis durch die MRM nicht belegen [164,196(53)]. Es ergibt sich allenfalls eine Wertigkeit für die Verlaufsbeobachtung, wie beispielsweise der Kontrolle des Therapiefortschrittes bei antibiotischer oder chemotherapeutischer Behandlung.

*Zusammenfassung: Die MRM eignet sich nicht zur Differenzierung zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis.*

## Cancer of Unknown Primary (CUP)-Syndrom

In einer verhältnismäßig kleinen Zahl von Patientinnen (0,3-0,8% der operablen Karzinome [11,190]) macht sich das Karzinom zuerst durch histologisch bestätigte, axilläre oder Fern-Metastasen bemerkbar, ohne daß mammographisch, palpatorisch oder sonographisch ein Herdbefund in der Brust nachzuweisen ist. Solche okkulte Karzinome, bei der alle anderen klinischen wie bildgebenden Verfahren versagen, waren in Studien mit kleiner Fallzahl durch die Magnetresonanzmammographie in bis zu 75% der Fälle nachweisbar [193,125] und können eine Indikation für die MRM darstellen [40,146,25].

*Zusammenfassung: Die MRM ist von Nutzen als additives Verfahren zur Primär-Tumorsuche bei axillärer Metastase (CUP), deren histologische Morphologie ein Mamma-Ca nicht ausschließt und soweit dieses mit konventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Sonographie, Mammographie) in der Brust nicht nachweisbar ist.*

### **MRT gesteuerte Biopsie**

Verschiedene Arbeitsgruppen haben experimentelle Biopsie- [111,36,201,41,86,171, 185,151] und Markierungseinrichtungen [111,181] entwickelt, die eine hohe Treffer-rate ermöglichen, allerdings sehr zeitintensiv sind (Dauer ca. 60 min). Kommerziell entwickelte und regulär zu erwerbende Biopsieeinrichtungen sind angekündigt und als Prototypen auf dem Markt. Dies schränkt die Routine-Abklärung von Herden, die nur in der MRM festzustellen sind, erheblich ein [166].

*Zusammenfassung: Standardisierte Zusatzinstrumentarien, die die Biopsie gerade von mammographisch oder sonographisch nicht darstellbaren, also nur in der MRM auffälligen Herdbefunden, ermöglichen, sind in der Entwicklung und noch nicht für die Routine-Anwendung verfügbar.*

### **C.4.3 Entscheidungshilfe bei der Wahl des operativen Vorgehens (brusterhaltendes versus ablatives Vorgehen)**

Die Entscheidung für oder gegen ein brusterhaltendes Operationsverfahren bei gesichertem Karzinom hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Multi-Zentrität
- Multi-Fokalität
- Tumorausdehnung, auch hinblicklich Tumor/Brustgrößen-Verhältnis
- Brustwarzenbeteiligung
- Pectoralimuskelbeteiligung
- Ausgeprägte intraduktale Komponente

Zur Abklärung dieser Fragen sind bildgebende Verfahren unerlässlich. Die Mammographie als Standardverfahren unterschätzt häufig Tumorausdehnung und Multifokalität/-zentrität der Erkrankung [161, 133, 167, 150, 18, 70, 57, 106].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß die MRM einen wesentlichen Beitrag zur Therapieplanung leisten kann [123, 79, 70, 55, 103, 151, 76, 206]. Dies bezieht sich auf die bessere räumliche Abgrenzung (auch Pectoralis-Infiltration), die Multizentrität/-fokalität und auf das Aufspüren von Karzinomen in der kontralateralen Brust [161]. In der Studie von Mumtaz mit 90 Patientinnen war die MRM in der Einschätzung der intraduktalen Komponente (Sensitivität 81% vs. 62% Mammographie, Spezifität 93% vs. 74% Mammographie) der Mammographie überlegen [133]. Auch die Tumorausdehnung, das Auffinden multifokaler Herde und die Einschätzung des retromammillären Bezirkes gelang mit der MRM besser als mit der Mammographie. Diese Untersuchungsergebnisse werden von anderen Autoren [18,151] bestätigt.

Wir fanden keine Studie, in der die MRM den anderen etablierten Verfahren Mammographie und Sonographie in der Einschätzung der Tumorgröße und -Ausdehnung unterlegen war. Der potentielle Nutzen der Methode und die therapeutische Konsequenz ist in der adäquateren Indikationsstellung des gewählten Operationsverfahrens und damit zu erwartender, reduzierter Anzahl von Lokalrezidiven zu sehen um den Preis häufigerer Mastektomien. Bei einer retrospektiven Auswertung von 76 Patientinnen mit histologisch gesichertem Karzinom, die sich präoperativ einer MRM unterzogen, konnte Fischer nachweisen, daß die Wahl des operativen Verfahrens in 15 Fällen (51,5%) durch die MRM geändert wurde, darunter 7 zusätzliche Mastektomien [55]. Eine Änderung des ursprünglich geplanten Operationsverfahrens aufgrund des MRM-Befundes berichtet Greenstein-Orel für sieben von 64 Patientinnen (11%), die präoperativ untersucht wurden [151].

Welchen Einfluß allerdings die routinemäßige Integration der MRM in die präoperative Diagnostik auf die Rezidivrate oder Mortalität der behandelten Patientinnen nimmt, war bisher noch nicht Gegenstand einer Untersuchung und bleibt offen [45, 187, 39].

*Zusammenfassung: Die Wahl des adäquaten Operationsverfahrens wird durch die MRM unterstützt. Ihr Einfluß auf Rezidivraten und karzinombedingte Mortalität ist derzeit nicht bekannt.*

#### **C.4.4 Erfolgsbeurteilung neoadjuvanter Therapieverfahren**

Mit dem Überschreiten einer gewissen Größe können Mamma-Karzinome nur noch ablativ und nicht mehr brusterhaltend operiert werden. Mit Hilfe der prä-operativen, neoadjuvanter Chemotherapie können solche Karzinome, nachdem sie chemotherapeutisch behandelt wurden, in ihrer lokalen Ausdehnung verkleinert und schließlich brusterhaltend operiert werden. Der Erfolg der neoadjuvanter Therapie wurde zunächst mit der Sonographie und Mammographie beurteilt, mit der MRM steht jetzt ein weiteres hochsensitives Verfahren zur Verfügung.

In Studien mit bislang kleinen Fallzahlen (unter 50 Patienten) konnte mit Hilfe der MRM das Ansprechen auf die Therapie besser beurteilt werden als mit konventionellen bildgebenden Verfahren [165, 132, 114, 1,64]. Kontroversen bestehen jedoch hinsichtlich der richtigen Vorhersage verbliebener, kleiner Karzinomreste, da teilweise in der MRM keine Anreicherung, wohl aber histologisch noch Tumor nachweisbar war [165, 132, 114]. Die neoadjuvante Chemotherapie beeinflusst offensichtlich die Sensitivität der MRM.

*Zusammenfassung: Das Ansprechen der Patientin auf die neoadjuvante Chemotherapie läßt sich per MRM genauer beurteilen als mit konventionellen Methoden. Ihr derzeitiger Stellenwert steht noch nicht fest.*

#### **C.4.5 Rezidiv-Diagnostik**

Standard Therapie für das Mamma-Karzinom im Frühstadium ist die brusterhaltende Operation mit nachfolgender Bestrahlung (Brusterhaltende Therapie BET) [56]. Bei ca. 5% Patientinnen nach BET treten nach 5 Jahren und bei 10-15% nach 10 Jahren nach Behandlung loko-regionäre Rezidive auf bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für ein Zweitkarzinom in der kontralateralen Brust [134]. Die vorbehandelte Brust nach BET und insbesondere nach Wiederaufbau mit Silikonimplantaten ist dabei oft schwierig zu diagnostizieren aufgrund fibrotischer, narbiger Veränderungen, Granulationsgewebe und Fettnekrosen, die ein Rezidiv vortäuschen können. In derzeitigen Nachsorgeschemata ist die MRM nicht etabliert.

In 16 Studien mit insgesamt über 900 Patientinnen wurde die MRM zur Rezidiv-Diagnostik nach brusterhaltender Therapie, mit und ohne Nachbestrahlung [163, 131, 134, 145, 182, 136, 66, 87, 63, 37, 84, 118, 10, 123, 104], nach Brustwiederaufbau mittels Implantat [80, 20, 84] oder autologem Gewebe [115], eingesetzt. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Studien, aus denen die Sensitivität und die Spezifität der MRM in der Rezidiv-Diagnostik hervorgeht. Es zeigte sich in diesen Studien die bessere Sensitivität der MRM gegenüber der Sonographie und Mammographie in der Abgrenzung von Narben und Rezidiv insbesondere im thoraxwandnahen Bereich, der durch die konventionellen Methoden oft nur unvollständig erfaßt wird. Auch konnten mit Hilfe der MRM zusätzliche Herde in der gleichen wie auch in der kontralateralen Brust gefunden werden, die der konventionellen Diagnostik entgangen waren. Probleme mit der Spezifität wurden nur von einer Arbeitsgruppe dargestellt, die darin eine erhebliche Einschränkung sieht [32]. Die Untersuchungen beziehen sich auf Patientinnen, bei denen ein durch andere Untersuchungsmethoden begründeter Rezidiv-Verdacht abgeklärt wurde und bei denen die MRM nicht als Screening-Methode zum Einsatz kam. Die MRM der vorbehandelten Brust wird in Übersichtsarbeiten derzeit als häufigste Indikation angegeben [34, 148, 105, 68, 77, 100, 204, 90, 39]. Eine Schätzung geht davon aus, daß in 1-2% aller Mammographien für diese Patientengruppe eine MRM nötig sein wird [16].

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität der MRM in der Rezidivdiagnostik

Autor	Patientinnen	Sensitivität	Spezifität	Gold-Standard	Studienpopulation	Technik	Evidenz-Grad
Barkhausen [10] <sup>1</sup>	67	100	97	Biopsie/ Follow-Up (2 Jahre)	Z.n. BET incl. Z.n. Radiation, z.T. Chemotherapie	1,5T, 2D/3D, FLASH	III
Cohen [32] <sup>2</sup>	13	75	66	Biopsie	Z.n.BET		III
Dao [37] <sup>3</sup>	35	100	100	Histologie/ Follow-Up	Z.n. BET incl. Radiatio	0,5 T, STIR	III
Gilles [66] <sup>4</sup>	61	93	93	Histologie/ Follow up	Z.n.BET	1,5T, 3D	III
Heinig [80] <sup>5</sup>	169	93 (56)	83 (84)	Histologie/ Follow-Up	Z.n. Implantat	1T, 3D FLASH, wechselnde Pa- rameter	III
Heywang- Köbrunner [87] <sup>6</sup>	62	100 (64)	85 (77)	Histologie/ Follow-Up	Z.n. BET	1,0 T, 1,5T, 3D FLASH	III
Lewis-Jones [118] <sup>7</sup>	45	100	94	Histologie/ z.T. Follow-Up	Z.n. BET incl. Radiation, z.T. Z.n. Chemotherapie	1,5T, GRASS, ohne spez. Brustspule	III
Melani [123] <sup>8</sup>	20	100 (100)	92 (31)	Histologie/ Zytologie	Z.n. BET	0,5T, 2D	III
Mumtaz [131] <sup>9</sup>	30	93 (50)	88 (75)	Histologie/ FNAC	Z.n. BET	1 T, 3D	III
Rieber [163] <sup>10</sup>	140	100	96	Histologie/ Follow-Up	Z.n. BET	GRE, 3D	III
Soderstrom [182] <sup>11</sup>	19	100	71	Histologie/ Follow-Up	Z.n. BET	1,5T, RODEO, 3D	III

GRASS: Gradient echo images, BET: Brusterhaltende Therapie, STIR: short time inversion recovery

1. Retrospektiv, Rezidivabklärung mammographisch oder klinisch auffälliger Befunde., Follow up mindestens 24 Monate. Untersuchungen schon im ersten Jahr nach Abschluß der Therapie.
2. Mammographisch auffällige Befunde
3. Prospektiv, Abklärung bei klinischem Rezidiv-Verdacht, Untersuchung durchschn. 36 Monate nach Radiatio
4. Prospektiv, Abklärung bei klinischem Rezidiv-Verdacht, , Untersuchung durchschn. 72 Monate nach Operation.
5. Untersuchung ab 6 Monate nach OP, Sens. und Spez. für MRT und konventionelle Diagnostik, in Klammern nur konventionelle Diagnostik (Mammographie+Sonographie), auch asymptomatische Patientinnen.
6. Retrospektiv, Methodenwechsel (1,0; 1,5T-Gerät) Zeitpunkt der Untersuchung überwiegend länger als 18 Monate nach Operation. Untersuchung auch bei asymptomatischen Patientinnen., Sens. und Spez. für MRT und konventionelle Diagnostik, in Klammern: nur konventionelle Diagnostik (Mammographie+Sonographie) Follow up mind. 24 Monate
7. Prospektiv, Klinischer Rezidiv-Verdacht, Zeitpunkt der Untersuchung nicht festgehalten. Follow-Up mind. 12 Monate, max. 24 Monate.
8. Retrospektiv, Abklärung bei klinischem Rezidiv-Verdacht, in Klammern: Sens. und Spez. Mammographie, 18 Patientinnen Befund abgeklärt durch Histologie, 2 durch Feinnadelbiopsie.
9. Prospektiv, Abklärung bei klinischem Rezidiv-Verdacht, Untersuchung durchschn. 52 Monate nach Operation, in Klammern: Sens. und Spez. Mammographie.
10. Retrospektiv, Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 28,3 Monate nach Operation, Abklärung bei klinischem Rezidiv-Verdacht. Follow-Up 12-24 Monate.
11. Retrospektiv, bis zu 10 Monate nach Operation, Abklärung bei klinischem Rezidiv-Verdacht., Verdacht auf inkompletter Resektion nach BET, Verdacht auf Multizentrität. Histologische Abklärung bei 18 Patientinnen, Follow-Up bei einer Patientin (24 Monate).

*Zusammenfassung: Die Differenzierung Narbe/Rezidiv ist in vielen Fällen mit Hilfe der MRM besser möglich als mit konventionellen Methoden. Für die Beurteilung des verbliebenen Brustdrüsengewebes von Implantat-Trägerinnen erhöht die MRM als additive Methode die diagnostische Sicherheit. Es bleibt jedoch offen, welchen Einfluß eine frühere Erkennung des Lokalrezidives durch die MRM auf die Mortalität und das rezidiv-freie Überleben der Patientin nimmt.*

#### **C.4.6 Übergreifende Bewertung der MRM in Kontextdokumenten**

Die folgenden Dokumente von internationalen Fachgesellschaften betrachten kurzfristig die Magnetresonanztomographie. Da die Evaluation der MRM nicht Forschungsgegenstand dieser Dokumente ist und die Bewertung dieses Verfahrens nur in Form einer Anmerkung erfolgt, sind die Aussagen methodisch nicht robust. Zur Vervollständigung des Bildes über die MRM werden diese Dokumente dennoch in die Ergebnisdarstellung einbezogen.

##### *AHCPR-Agency for Health Care Policy and Research*

Im Rahmen der 1994 publizierte Leitlinie "Quality Mammography" [4] wird auch zur MRM Stellung bezogen innerhalb des Kapitels "Other Breast Imaging Modalities". Dabei wird die MRM als ungeeignet für die Verwendung als Screening-Methode angesehen. Eine mögliche Rolle wird ihr im diagnostisch-problemlösenden Einsatz zugesprochen, insbesondere bei Patientinnen mit Implantaten und klinischem Karzinom-Verdacht. Gleichwohl wird festgestellt, daß weitere Forschung nötig ist, um die Wertigkeit der MRM als diagnostische Ergänzung zur Mammographie einschätzen zu können<sup>1</sup>.

##### *ACR-American College of Radiology*

Das ACR hat eine "Task Force on Appropriateness Criteria" gebildet, die Kriterien für die angemessene Untersuchung von klinischen Fragestellungen erarbeitet. Diese Kriterien sind gedacht, Radiologen oder zuweisende Ärzte in ihrer Tätigkeit zu unterstützen und haben keinen verbindlichen Charakter.

Folgende Indikationen wurden bearbeitet:

*Mikrokalzifikationen:* Die Rolle des MR in der Abklärung von Mikrokalzifikationen ist nicht etabliert. Auf einer Skala von 1 (least appropriate) bis 9 (most appropriate) erhält MRM den Wert 2 [7].

---

<sup>1</sup> Im Wortlaut: "More research needs to be done before this method can be recommended as a diagnostic adjunct to mammography", wobei sich diese Aussage auf zwei Studien, publiziert 1985 und 1991, bezog.

*Non-palpable Breast Mass*: Für die Abklärung des nicht-palpablen Herdbefundes wird für die MRM ebenfalls der Wert 2 zugeordnet und als nicht angemessen definiert [6].

#### *Canadian Medical Association*

Die Canadian Medical Association (CMA) hat im Februar 1998 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Mamma-Karzinoms veröffentlicht, die ausdrücklich die MRM als noch nicht etabliertes diagnostisches Verfahren ansehen<sup>1</sup> [191].

#### *Verfahrensbewertungen (HTA)*

Zwei HTA-Institutionen haben sich 1997 mit der Magnet-Resonanz-Tomographie als diagnostischem Verfahren beschäftigt. Im Rahmen der Bewertung der Indikationen zur MRT wird auch auf die MRM eingegangen, allerdings nur in kurzer Form und in Kapiteln, die experimentelle MRT-Anwendungen zum Inhalt haben.

Das **Australian Health Technology Advisory Committee** hat 1997 die Kernspintomographie als diagnostisches Verfahren bewertet und dabei den Stellenwert der MRM in der additiven Diagnostik für gezielte Indikationen (Rezidiv-Abklärung, Implantat-Integrität, Diagnostik der bestrahlten Brust) gesehen [5]<sup>2</sup>.

Die baskische HTA-Einrichtung **OSTEBA** veröffentlichte 1997 ebenfalls eine Übersicht über die kernspintomographische Diagnostik. Die MRM wird in diesem Zusammenhang als additives Verfahren angesehen, das ebenfalls nur für gezielte Indikationen in Frage kommt (Rezidiv-Abklärung, Implantat-Integrität, Diagnostik der bestrahlten Brust, Abklärung multi-fokaler und multi-zentraler Herde) [8].

---

<sup>1</sup> Im Wortlaut: "Magnetic resonance imaging takes advantage of the contrast provided by the zone of neovascularisation that surrounds growing tumours. Contrast enhancement is necessary to visualize small lesions. The technique is still cumbersome, slow and expensive, and its application is currently confined to research" [191].

<sup>2</sup> Im Wortlaut: "Breast – MRI has a complementary role in a number of limited situations such as the assessment of recurrent tumour, implant integrity and follow-up post-radiotherapy. Its role is still evolving."

## C.5 Diskussion

Die MR Mammographie ist ein relativ neues Diagnoseverfahren, das in seinem Lebenszyklus, der je nach Technologie-Lebensdauer in seinen Anteilen verschieden zusammengesetzt ist, noch am Anfang steht. Dies spiegelt sich auch in der Qualität der Publikationen wider: Es sind keine aggregierte Informationen wie Systematic Reviews oder Meta-Analysen verfügbar. Übersichtsarbeiten erfüllen zumeist die Kriterien eines unsystematischen, narrativen Überblicks. Die klinischen Studien selbst entsprechen überwiegend Beobachtungsstudien und erfüllen nicht die Anforderungen des Evidenz-Niveaus Ia oder Ib.

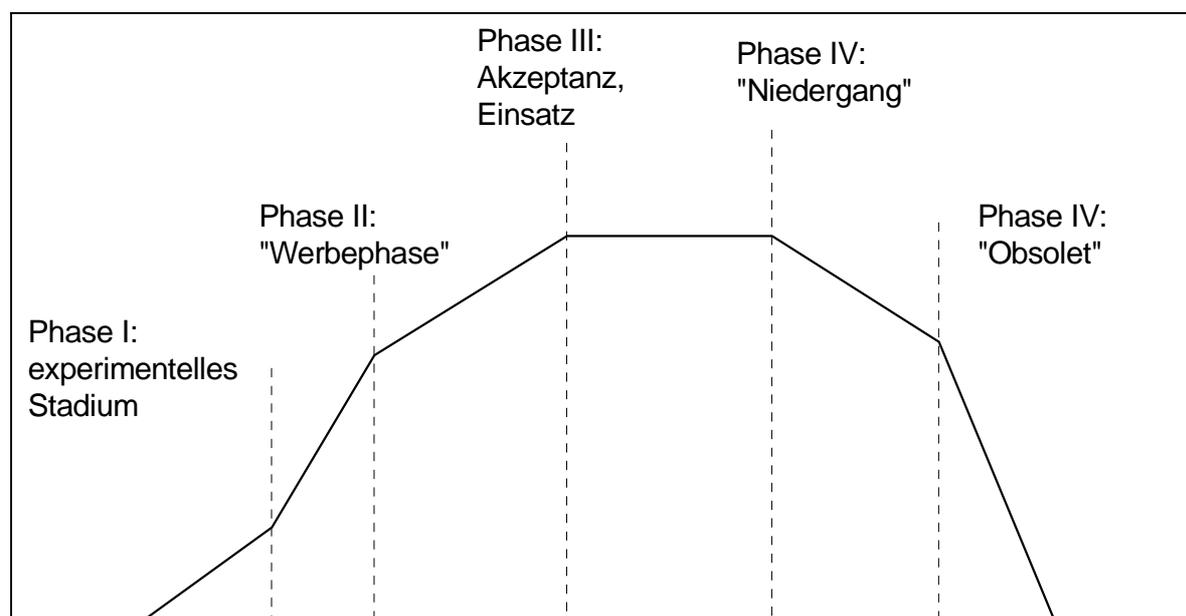


Abbildung 2: *Technology Life Cycle* [122]

Dem "Lebenszyklus" (Abbildung 2) entsprechend hat die MRM offenkundig teilweise das Stadium der "Werbephase" erreicht: Für die Überwindung des experimentellen Stadiums sprechen die Standardisierungsvorschläge, wie sie für die apparative Ausstattung und für die Qualifikation der Durchführenden erarbeitet wurden. Dem entgegen steht die fehlende Standardisierung der Auswertungskriterien<sup>1</sup> und die erst langsam auf den Markt kommenden kommerziellen Biopsieeinrichtungen, die für die Verifizierung von ausschließlich in der MRM gefundenen Herden essentiell sind<sup>2</sup>.

Die MRM ist ein weitgehend nebenwirkungsfreies, für Patienten gut zu tolerierendes Verfahren, das auf die Verwendung von Röntgenstrahlen verzichtet. Zwar ist die Kontrastmittelgabe prinzipiell als Nachteil zu sehen, doch ist das Nebenwirkungspro-

<sup>1</sup> Gleichwohl ist zu bedenken, daß nicht für alle verwendeten bildgebenden Technologien standardisierte Auswertungskriterien vorliegen.

<sup>2</sup> Es ist auch die Abklärung mit Hilfe von kontrastmittelgestützten Spiral-CT möglich, jedoch ist unklar, ob alle MRM-entdeckten Herde mit dieser Methode darstellbar sind.

fil von Gd-DTPA unproblematisch. Damit erfüllt es Voraussetzungen für eine hohe Patientenakzeptanz. Der Haupt-Nachteil für die Patienten ist in der schlechten Spezifität der Methode zu sehen, die falsch-positive Befunde und die Notwendigkeit der operativen Abklärung nach sich zieht. Der Versuch hingegen, durch Anpassung der Methodik Steigerungen der Spezifität zu erreichen (durch Änderung der Auswertungskriterien, Änderung technischer Parameter), geht unweigerlich zu Lasten der Sensitivität.

Nach Sichtung der Literatur kommen für die Anwendung der MRM folgende Indikationen in Frage:

- Als additives Verfahren zur Primär Tumorsuche bei axillärer Metastase, deren histologische Morphologie ein Mamma-Ca nicht ausschließt und soweit ein Mamma-Ca mit konventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Sonographie, Mammographie) nicht nachweisbar ist und
- zur Diagnostik der voroperierten Brustdrüse bei Verdacht auf Rezidiv nach Ausschöpfung der konventionellen Verfahren bei:
  - Zustand nach brusterhaltender Therapie (ab sechs Monaten nach Operation) mit und ohne anschließender Radiatio (ab 12 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie) und
  - Zustand nach karzinom-bedingter Mamma-Wiederaufbauplastik (ab sechs Monaten nach Operation)

Für diese Indikationen konnte unter Studienbedingungen ein Informationszugewinn durch die MRM belegt werden. Gerade bei der vorbehandelten Brust sind postoperative und/oder radiogene Narbenzüge für das Vortäuschen eines Rezidives verantwortlich. Hier ist die Core-Biopsie in ausgedehnten fibrotischen Narbenarealen oft schwierig durchzuführen und die MRM wird deshalb als Alternative diskutiert [25].

Für die oben genannten Indikationen ist jedoch anzumerken, daß Wirksamkeitsstudien, die einen positiven Effekt hinsichtlich der Überlebenszeit oder Lebensqualität durch den zusätzlichen Einsatz der MRM belegen, fehlen.

Eine weitere (stationäre), jedoch nicht unumstrittene Indikation ergibt sich für die präoperative Abklärung beider Mammae auf Multifokalität, -zentrität und Malignome in der kontralateralen Brust [166, 73, 100, 204].

Die Studien, die diese Indikation unterstützen, befinden sich auf dem Evidenz-Niveau III (siehe C.2). Qualitativ bessere Studien werden derzeit begonnen und laufen über 3-5 Jahre. Studien, die im klinischen Alltag entstanden und deren Ergebnisse übertragbar sind auf einen möglichen Routine-Gebrauch, fehlen weitgehend. Die MRM hat in den gesichteten (nordamerikanischen) Leitlinien noch keinen Stellenwert und wird als experimentelle Methode gesehen.

Verglichen mit den etablierten Verfahren Mammographie und Sonographie ist die MRM mit erheblich höherem Aufwand belastet [207]. Die Geräte (Kosten pro Gerät)-, Personal (inklusive Wartung)- und Sachkosten (Kontrastmittel, Anzahl der Aufnahmen, ggf. Speicherung) sind, verglichen mit dem der beiden anderen Verfahren, ungleich höher.

Dies wird durch die Vergütung gemäß GOÄ widergespiegelt. Tabelle 8 zeigt die derzeitige Vergütung für die Verfahren Sonographie, Mammographie und MRM, wobei die MRM bisher nicht als kassen-vertragsärztliche Leistung nach einer EBM-Position abgerechnet werden kann (Stand März 1998):

Tabelle 8: Punktzahlen zur Abrechnung von Verfahren zur Mammadiagnostik

Art der Untersuchung	EBM			GOÄ			
	Ziffer		Punkt-zahl	Ziffer		Punkt-zahl	DM
Sonographie	377	Untersuchung beider Mammae	300	418	Untersuchung einer Brustdrüse	210	23,94
Mammographie	5091	Darstellung einer Ebene (pro Brustdrüse)	280	5265	Darstellung einer Ebene (pro Brustdrüse)	300	34,20
	5092	Darstellung in zwei Ebenen (pro Brustdrüse)	450	5266	Darstellung in zwei Ebenen (pro Brustdrüse)	450	51,30
	5093	Vergrößerungsaufnahme	180	5267	Spezialprojektion	150	17,10
MRM				5721	Magnetresonanztomographie	4000	456,00
				5733	Computergesteuerte Analyse	800	91,20
				5731	Kontrastmitteleinbringung	1000	114,00

Im DKG-NT I [42] werden als Vollkosten 724,-DM für eine Untersuchung aufgeführt (zuzüglich Beratung, systembezogener Untersuchung und paramagnetischen Kontrastmittels). In einer 3x3 Matrix haben O'Brien et al. eine Beschreibung von Gesundheitsinterventionen vorgenommen, die deren Kosten/Nutzenrelation abwägt [147]. Der additive Gebrauch der MRM neben den konventionellen bildgebenden Verfahren gehört danach für die oben benannten Indikationen in die Kategorie "g": Einer größeren Effektivität verglichen mit den etablierten Verfahren stehen höhere Kosten gegenüber (Anhang 5). Die Autoren fordern für dieses Szenario die weitere Evaluation des Problems mit Hilfe einer Kosten-Nutzwert-Analyse. Über die Wirtschaftlichkeit der Abklärung eines klinisch auffälligen Befundes durch die MRM liegen zwei Untersuchungen vor. Eine günstige Kosten/Nutzenrelation aus der Sicht der Kostenträger bilanzierte Reuther [160], der bei einer Untersuchung von 80 Patientinnen mit klinisch auffälligem Mamma-Befund 1993 ein ausgewogenes Kosten-

verhältnis zwischen MRM-Untersuchung und ansonsten zusätzlichen Biopsien und Follow-Up Mammographien ohne Einsatz der MRM fand. Die Vermeidung von Biopsien, die ihrerseits mit Folgekosten behaftet sein können (Hämatom, Sekundärheilung etc.), könnte so zu Einsparungen für die Versicherungsgemeinschaft führen. Das Ergebnis dieser Studie wäre idealerweise unter den Bedingungen einer Multi-Center-Studie zu verifizieren, um den Einfluß lokaler Gegebenheiten kontrollieren zu können.

Kosten/Nutzenabschätzungen können mit Hilfe der Entscheidungsanalyse durchgeführt werden [157]. Eine Arbeitsgruppe (Kongreß-Abstract) führte mit Hilfe einer Markov-Modell-Simulation (1997) für eine hypothetische Patientin von 55 Jahren mit klinischem Mamma-Karzinom-Verdacht einen Vergleich von drei Abklärungs-Strategien durch: 1) MRM, 2) Core-Biopsie und 3) offen-chirurgischer Biopsie [95]. Die Kalkulation der (qualitätsadjustierten) Lebenserwartung war dabei für alle drei Verfahren annähernd gleich, bei leichten Kostenvorteilen der MRM und der Core-Biopsie gegenüber der offenen Biopsie. Die Autoren schlußfolgern, daß der präoperative Einsatz der MRM zu Kosteneinsparungen führen kann, und stellen gleichwohl fest, daß die Ergebnisse sehr von der diagnostischen Genauigkeit der MRM abhängen: Genauere Angaben sind nötig um den Stellenwert der MRM exakter bestimmen zu können. Diese Daten basieren zudem auf nordamerikanischen Kosten- und Therapieverhältnissen und sind nur bedingt übertragbar auf die deutsche Situation.

Da Studien über die Effektivität der MRM als Screening-Methode nicht vorliegen, muß derzeit eine Schätzung der Kosten-Nutzenabwägung in Bezug auf den einzelnen, gesunden Patienten ungenau bleiben. Prinzipiell ist zu befürchten, daß jedem zusätzlich entdeckten Karzinom eine hohe Zahl falsch-positiver Befunde gegenübersteht.

Ob für umschriebene Patientengruppen die Kosten-Nutzenabwägung potentiell zugunsten des Nutzens verlagert sein kann, ist zu vermuten, kann aber derzeit nicht beantwortet werden. Mit Hilfe einer Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse, die eine solche Kalkulation im deutschen Kontext zum Inhalt hat, wäre eine genauere Bilanzierung der eingesetzten Ressourcen und des erzielten Nutzens möglich. Sub-Analysen aus verschiedenen Blickwinkeln (Gesellschaft, Patientinnen oder Versicherungsgemeinschaft) erlauben dann eine detaillierte Einschätzung, welche Kosten und welcher Nutzen auf die Beteiligten des Gesundheitssystems zukommen.

Überlegungen zur Einführung einer neuen diagnostischen Methode erfordern neben der exakten Indikationsstellung und der Beachtung der Wirtschaftlichkeit die gleichzeitige Konzeption einer struktur-, prozeß- und ergebnisorientierten Qualitätssicherung [44].

Die Strukturqualität umfaßt die Rahmenbedingungen für das ärztliche Handeln wie:

- Regelung der apparativen Voraussetzungen
- Regelung der Ausbildungsvoraussetzungen für ärztliches und nicht-ärztliches Personal

Die Prozeßqualität ist stark von der Individualität des Arztes abhängig und umfaßt unter anderem:

- Befundauswertung
- Diagnosestellung

In der Ergebnisqualität sind die Endpunkte des diagnostischen Verfahrens zusammengefaßt, z.B.

- Zahl der tatsächlich malignen Befunde (Histologieabgleich)
- Zahl der MRM-induzierten Biopsien

Ein Programm zur Qualitätssicherung der MRM sollte alle drei Ebenen umfassen und mit der Einführung der Methode bereits entwickelt sein. Grundlagen hierfür können die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft MRM der Radiologischen Gesellschaft darstellen. Neben Anforderungen an die apparative Ausstattung scheint wichtig zu sein, daß mögliche Anwender alle Methoden der konventionellen Mamma-Diagnostik (Mammographie und Sonographie) beherrschen und das Ergebnis der MRM im Kontext mit diesen betrachten. In diesen Kontext sind auch die Ergebnisse der Deutschen Mammographie Studie einzubeziehen, in der für die Mammographie Konzepte zur Qualitätssicherung erprobt und validiert wurden [60].

Grundsätzlich bieten sich drei Lösungsmöglichkeiten zur Einführung der MRM in die ambulante Versorgung an:

- Nicht-Einführung des Verfahrens
- Einführung als ambulantes Verfahren für definierte Indikationen
- Einführung als zentren-gestütztes Verfahren unter Studienbedingungen

Argumente, die für und wider die derzeitige Einführung des Verfahrens sprechen, sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9: Argumente für und gegen die Einführung der MRM

Pro Einführung	Kontra Einführung
Zunehmende wissenschaftliche Evidenz für definierte Indikationen	Nicht durchgehende Standardisierung der Methode
Hohe Sicherheit/nebenwirkungsarm	Fehlende ökonomische Evaluation, Folgekosten nicht überschaubar
"Öffentliche Meinung" <sup>1</sup> ?	Fehlende internationale Akzeptanz
	Erfahrungen bislang nur aus universitären Zentren

Die Gegenargumente wiegen um so schwerer, als es sich bei der MRM um eine Großgeräte-Technologie handelt. Für die Diffusion von MR-Geräten ist bekannt, daß sie gerade in nicht zentral organisierten Gesundheitssystem einer schwer zu kontrollierenden Eigendynamik unterliegt [35]. So ist in Deutschland nach Zahlen der Deutschen Krankenhausgesellschaft im Zeitraum von 1990 bis 1997 die Anzahl der MRT-Geräte um 329% gestiegen. Mit der Abschaffung der Großgeräteverordnung durch das 2. GKV-NOG wurden zudem bisherige Prozeduren zur Standortplanung außer Kraft gesetzt. Tabelle 10 zeigt einen Vergleich der Verbreitung von Magnetresonanztomographen und Computertomographen in ausgewählten Staaten. Dabei nimmt Deutschland für die MRT-Gerätedichte den dritten Rang nach Japan und den USA ein.

Tabelle 10: MRT- und CT-Dichte in ausgewählten Ländern, 1996 [5]

Land	MRT/ Million Einwohner	CT/ Million Einwohner
Australien	2,8	24,2
Kanada	1,5	7,5
Deutschland	6,5	18,0
Niederlande	3,7	9,5
Japan	21,3	72,1
Großbritannien	2,7	12,5
USA	15,6	27,9

Zur Kontrolle dieser Eigendynamik stehen folgende Steuerungsinstrumente zur Verfügung.

- Mit der Festlegung von (wissenschaftlich gesicherten) Indikationen reduziert sich der Kreis von Patientinnen, die für die Untersuchung in Frage kommen.

<sup>1</sup> Frankfurter Rundschau vom 7.2.1998: Kampf ums Geld für die Krebspatienten. "Der früher gültige Grundsatz, Bild-Verfahren stufenweise nacheinander einzusetzen, sei heute 'dummes Zeug'. Sofort einen Kernspintomographen einzusetzen, sei oft sinnvoller. Während die Privatversicherungen dies bezahlen, werde 'es mit den Kassen aber zunehmend schwieriger'. Dabei sei der Abschied von der Stufendiagnostik volkswirtschaftlich billiger".

- Qualitätssicherungsmaßnahmen, die struktur- (Qualifikation des Untersuchers, Geräteanforderungen) und ergebnisorientierte (z.B. Abgleich der Diagnosen mit dem histologischen Korrelat) Voraussetzungen regeln, beschränken den zahlenmäßigen Kreis der Anwender.
- Mit der Höhe der Punktzahl kann eine mögliche angebotsinduzierte Nachfrage limitiert werden.

Eine weitere Option vor einer "breiten" Einführung der MRM ist in der Evaluation der Methode in ausgewählten Zentren zu sehen. Ergebnisse, die in solchen (ambulanten) Einrichtungen gewonnen werden, sollten einem Register zur Verfügung stehen, um Auswertungen hinsichtlich des Nutzen und der Wirtschaftlichkeit vornehmen zu können. Dieses Modell wird erfolgreich in der Schweiz praktiziert [35]. Mit der daraus resultierenden Verfügbarkeit von aktuellen Primärdaten, die die gegenwärtige hiesige Situation widerspiegeln, sollte der Nutzen und auch das Kosten/Nutzen-Verhältnis adäquater zu bestimmen sein.

## Literaturverzeichnis

1. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, Grant MD, Hampe DW, Savino DA, Harms SE. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996; 78(1): 91-100
2. Adalet I, Demirkol MO, Muslumanoglu M, Bozfakioglu Y, Cantez S. <sup>99</sup>Tcm-tetrofosmin scintigraphy in the evaluation of palpable breast masses. *Nucl Med Commun* 1997; 18(2): 118-121
3. Adler DD, Wahl RL. New methods for imaging the breast: techniques, findings, and potential. *Am J Roentgenol* 1995; 164(1): 19-30
4. AHCPR (Agency for Health Care Planning and Research). Quality Determinants of Mammography: Clinical Practice Guideline Number 13. AHCPR Publication No.95-0632; October 1994
5. AHTAC (Australian Health Technology Advisory Committee). Review of magnetic resonance imaging. National Health and Research Council, Canberra, October 1997
6. American College of Radiology Task Force on Appropriateness Criteria. Appropriate criteria for imaging and treatment decisions: nonpalpable breast mass. American College of Radiology, Reston VA/ USA, 1996
7. American College of Radiology Task Force on Appropriateness Criteria. Appropriate criteria for imaging and treatment decisions: Calcifications. American College of Radiology, Reston VA/ USA, 1996
8. Asua J, Baile A. Indicaciones de uso apropiado de resonancia magnetica. OSTEBA: Servicio de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias, Vitoria-Gasteiz/ Spanien, 1997: 123 Seiten
9. Australian Health Technology Unit. The use of gadolinium contrast material in MRI examinations. Hrsg.: Hailey D, Crowe BL. Australian Insitute of Health Canberra 1990, ISBN 0-642-15758-8
10. Barkhausen J, Muller RD, Bauermann T, Langer R, Sauerwein W. Magnetresonanz-Mammographie zur Diagnostik von Früh- und Spätrezidiven nach organerhaltender Brustkrebstherapie. *Tumor Diagnostik und Therapie* 1997; 18(3): 65-70
11. Baron PL, Moore MP, Kinne DW et al. Occult breast cancer presenting with axillary metastases: updated management. *Arch Surg* 1990;125: 210-215
12. Becker N, Wahrendorf J. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, 1981-1990. Springer Verlag, Heidelberg, 1997: 736 Seiten: ISBN 3-540-62914-9
13. Beckmann MW, Niederacker D, Goecke TO, Bodden-Heidrich R, Schnürch HG, Bender HG. Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94: A161- A167
14. Bernstein JR. Role of stereotactic breast biopsy. *Semin Surg Oncol* 1996; 12(5): 290-299
15. Bick U. Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. *Radiologe* 1997; 37: 591-593
16. Bieze J, Ward P. Breast MR needs data to soothe growing pains. *Diagnostic Imaging* 1995;11:33
17. Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, van-der-Sluis RF, van-Erning LJ, Hendriks JH, Holland R, Ruys SH. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994; 193(3): 777-81

18. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys S. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197(3): 743-747
19. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Sluis RF van der, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol.* 1997; 7(8): 1231-1234
20. Bone B, Aspelin P, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. *Acta Radiol* 1995; 36(2): 111-116
21. Bone B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiologica* 1996; 37: 208-213
22. Bone B, Pentek Z, Perbeck L, Veress B. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. *Acta Radiologica* 1997; 38: 489-496
23. Brezina A, Schwaighofer BW. Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma bei Problempatientinnen. *Wien. Klin Wochenschr* 1994; 106(18): 584-589
24. Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A, Grabbe E. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *Am J Roentgenol* 1997; 168(5): 1331-1334
25. Buchberger W, Koekkoek-Doll P de, Obrist P, Dunser M. Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund. *Radiologe* 1997; 37(9): 702
26. Buckley DL, Drew PJ, Mussurakis S, Monson JR, Horsman A. Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(3): 461-464
27. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß §135 Abs.1 i.V.m. §92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V. Köln 1997: 6 Seiten
28. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJE, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varrichio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to Cancer. II. BRCA 1 and BRCA 2. *JAMA* 1997; 277(12): 997-1003
29. Burns RP. Image-guided biopsy. *Am J Surg* 1997; 173(1): 9-11
30. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hilson AJW. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review. *Nuclear Medicine Communications* 1997; 18: 698-709
31. Buthiau D, Rixe O, Nizri D, Piette JC, Khayat D. [Breast cancer: role of MRI in follow-up of cases treated] *Cancer du sein: role de l'IRM dans le suivi des cas traites.* *Bull Acad Natl Med* 1995; 179(3): 693-705
32. Cohen EK, Leonhardt CM, Shumak RS, Soutar IC, Bukhanov K, Fishell EK, Plewes DB. Magnetic resonance imaging in potential postsurgical recurrence of breast cancer: pitfalls and limitations. *Can Assoc Radiol J* 1996; 47(3):171-6
33. Cook GJ, Maisey MN. The current status of clinical PET imaging. *Clin-Radiol.* 1996; 51(9): 603-13
34. Coons TA. MRI's role in assessing and managing breast disease. *Radiol-Technol.*1996; 67(4): 311-36
35. Cranovsky R, Racoveanu N. Policy Aspects of MRI Diffusion, Seite 87-103. In: Szczepura A, Kankaanpää J. *Assessment of Health Care Technologies.* John Wiley & Sons

- Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1996: 246 Seiten, ISBN: 0-471-96571-5
36. Daniel BL, Birdwell RL, Black JW, Ikeda DM, Glover GH, Herfkens RJ. Interactive MR-guided, 14-gauge core-needle biopsy of enhancing lesions in a breast phantom mode. *Acad Radiol* 1997; 4(7): 508-512
  37. Dao TH, Rahmouni A, Campana F, Laurent M, Asselain B, Fourquet A. Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 187(3): 751-755
  38. Davis MH, Khotanzad A, Flamig DP, Harms SE. A physics-based coordinate transformation for 3-D image matching. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16(3): 317-28
  39. Davis PL, McCarty KS. Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. *Eur Radiol* 1997; 7(Suppl.5): 289-298
  40. Den Boer JA, Hoenderop RK, Smink J, Dornseiffen G, Koch PW, Mulder JH, Slump CH, Volker ED, deVos RA. Pharmacokinetic analysis of Gd-DTPA enhancement in dynamic three-dimensional MRI of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(4): 702-15
  41. deSouza NM, Coutts GA., Puni RK, Young IR. Magnetic resonance imaging guided breast biopsy using a frameless stereotactic technique. *Clin Radiol* 1996; 51(6): 425-8
  42. Deutsche Krankenhausgesellschaft. DKG-NT I, 26.Auflage. Verlag W. Kohlhammer, Mainz 1997: ISBN 3-17-015028-6
  43. Deutsche Röntgengesellschaft: Empfehlungen des Ausschusses Magnetresonanzmammographie für Qualitätsanforderungen der MRT der Mamma. Jahresbericht 1995; 43: 59-61
  44. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fd Quart* 1966; 44(suppl): 166-206
  45. Drew P, Turnbull LW, Kerin MJ, Carleton PJ, Fox JN. Multicentricity and recurrence of breast cancer [letter]. *Lancet* 1997; 349: 208-209
  46. Duffy FJ, May JW. Tissue Expanders and Magnetic Resonance Imaging: The "Hot" Breast Implant. *Annals of Plastic Surgery* 1995; 35(6): 647-649
  47. Dzendrowskyj TE, Noyszewski EA, Beers J, Bolinger L. Lipid composition changes in normal breast throughout the menstrual cycle. *MAGMA* 1997; 5(2): 105-10
  48. Eeles R, Leach M, Padhani A, Pointon L. UK Study of MRI Screening for Breast Cancer. 1997. Section of Magnetic Resonance Imaging, The Royal Marsden NHS Trust, Sutton, Surrey SM2 5PT, United Kingdom
  49. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher W. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *NEJM* 1998; 338(16): 1089-1096
  50. Fenlon H M, Phelan NC, O'Sullivan P, Tierney S, Gorey T, Ennis JT. Benign versus malignant breast disease: comparison of contrast-enhanced MR imaging and Tc-99m tetrofosmin scintimammography. *Radiology* 1997; 205(1): 214-20
  51. Fischer U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 1997; 7(7): 1002-5
  52. Fischer U, Vosshenrich R, Kopka L, Kahlen O, Grabbe E. Kontrastmittelgestützte dynamische MR-Mammographie nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen an der Mamma. *Bildgebung*. 1996; 63(2): 94-100

53. Fischer U, Vosshenrich R, von Heyden D, Knipper H, Oestmann JW, Grabbe E. Entzündliche Veränderungen der Mamma-Indikation zur MR-Mammographie? RÖFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1994; 161(4): 307-11
54. Fischer U, Westerhof J P, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Das duk-tale In situ Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 15 T. RÖFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1996; 164(4): 290-4
55. Fischer U.: Vosshenrich R.: Probst A.: Burchhardt H.: Grabbe E. Präoperative MR-Mammographie bei bekanntem Mammakarzinom. Sinnvolle Mehrinformation oder sinnloser Mehraufwand? RÖFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1994; 161(4): 300-306
56. Fisher B, Anderson S, Redmond C, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. NEJM 1995; 333(22): 1456-1461
57. Flanagan FL, Murray JG, Gilligan P, Stack JP, Ennis JT. Digital subtraction in Gd-DTPA enhanced imaging of the breast. Clinical Radiology 1995; 50(12): 848-854
58. Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH, Santoro EL. Breast MR Imaging with Commercially Available Techniques: Radiologic-Pathologic Correlation. Radiology 1995; 196:143-152
59. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, Schneidau A. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. Clin Radiol 1997; 52(11): 854-861
60. Frischbier HJ, Hoeffken W, Robra BP. Mammographie in der Krebsfrüherkennung. Qualitätssicherung und Akzeptanz. Enke Verlag, Stuttgart 1994: ISBN 3-432-26241-8
61. Funke M, Fischer U, Grabbe E. MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven. Aktuelle Radiol 1996; 6(3): 130-5
62. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF, Tardivon A, Masselot J, Vanel D. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging [published erratum in Radiology 1994; 193(1): 285]. Radiology. 1994; 191(3): 625-31
63. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, Lesnik A, Contesso G, Sarrazin D, Masselot J, Vanel D. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. Radiology 1993; 188(2): 473-478
64. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J, Vanel D. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. Radiology 1994; 191(3): 633-638
65. Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretiere JM, Tardivon AA, Le Gal M, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. J Comput Assist Tomogr 1996; 20(1): 9-14
66. Gilles R, Thiollier S, Guinebretiere JM, Petit JY, Contesso G, Rochard F, Tardivon AA, Bittoun J, Arriagada R, Vanel D. Diagnostic des recidives locales du cancer du sein par imagerie par resonance magnetique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995; 24(8): 788-793
67. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. Radiology 1995; 196 (2): 415-419

68. Gilles R, Calafat JF, Tristant H. Imagerie du cancer du sein. Bull Cancer 1997; 84(1): 77-82
69. Goyen M, Rothschild PA, Heuser L. Angstbedingte Reaktionen im Zusammenhang mit Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchungen. Röntgenpraxis 1997; 50:63-66
70. Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne H, Fougner R, Haugen OA, Petersen SB, Rinck PA, Kvinnsland S. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Acta Oncol 1992; 31(8): 833-842
71. Hachiya J, Seki T, Okada M, Nitatori T, Korenaga T, Furuya Y. MR imaging of the breast with Gd-DTPA enhancement: comparison with mammography and ultrasonography. Radiat Med 1991; 9(6): 232-240
72. Hagay C, Cherel PJ de, Maulmont CE, Plantet MM, Gilles R, Floiras JL, Garbay JR, Pallud CM. Contrast-enhanced CT: value for diagnosing local breast cancer recurrence after conservative treatment. Radiology 1996; 200(3): 631-8
73. Hall-Craggs MA, Mumtaz H. Keeping abreast of magnetic resonance: developments in breast cancer imaging [editorial]. Clin Radiol 1997; 52(4): 253-257
74. Harms SE, Flamig DP, Evans WP, Harries SA, Brown S. MR imaging of the breast current status and future potential. Am J Roentgenol 1994; 163(5): 1039-47
75. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. Radiology 1993; 187(2): 493-501
76. Harms SE, Flamig DP. Staging of breast cancer with MR imaging. Magn-Reson-Imaging-Clin-N-Am. 1994; 2(4): 573-84
77. Harms SE. MRI in breast cancer diagnosis and treatment. Curr Probl Diagn Radiol 1996; 25(6): 193-215
78. Harris J, Lippman M, Veronesi U, Willet W. Breast Cancer (Second of three parts). N Engl J Med 1992; 327: 390-398
79. Heiberg EV, Perman WH, Herrmann VM, Janney CG. Dynamic sequential 3D gadolinium-enhanced MRI of the whole breast. Magn Reson Imaging 1996; 14(4): 337-48
80. Heinig A, Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Spielmann RP. Wertigkeit der Kontrastmittelmagnetresonanztomographie der Mamma bei Wiederaufbau mittels Implantat. Radiologe. 1997; 37: 710-717
81. Helbich TH, Becherer A, Trattng S, Leitha T, Kelkar P, Seifert M, Gnant M, Staudenherz A, Rudas M, Wolf G, Mostbeck GH. Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography. Radiology 1997; 202(2): 421-9
82. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Little, Brown and Company, Boston-Toronto 1987: 383Seiten, ISBN: 0-316-35636-0
83. Heywang SH, Fenzl G, Beck R, Hahn D, Eiermann W, Permanetter W, Lissner J. Anwendung von Gd-DTPA bei der kernspintomographischen Untersuchung der Mamma. RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgebenden Verfahren 1986; 145(5): 565-571
84. Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, Bauer WM, Eiermann W, Permanetter W. Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicon implants. J Comput Assist Tomogr 1990; 14(3): 348-356
85. Heywang-Köbrunner SH, Beck R. Contrast-enhanced MRI of the breast. Second Edition. Springer Verlag 1995: ISBN 3-540-58975-9

86. Heywang-Köbrunner SH, Huynh AT, Viehweg P, Hanke W, Requardt H, Paprosch I. Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(6): 876-881
87. Heywang-Köbrunner SH, Schlegel A, Beck R, Wendt T, Kellner W, Lommatzsch B, Untch M, Nathrath WB. Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(6): 891-900
88. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. *Diagnostic Breast Imaging*. Thieme Verlag Stuttgart 1997: 413 Seiten, ISBN: 3-13-102891-2
89. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Radiologische Diagnostik bei Mammakarzinomen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84(13): 361-365
90. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997; 24(2): 94-108
91. Heywang-Köbrunner SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 1994; 29(1): 94-104
92. Hochman MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA, White LN. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology* 1997; 204(1): 123-9
93. Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ. Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. *Magn Reson Med* 1995; 33(4): 506-514
94. Hölzel D, Klamert A, Schmidt M, Krebs. Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. Perspektiven für die Krebsregisterdiskussion und für eine quantitative klinisch-epidemiologische Onkologie aus Tumorregister München. W. Zuckerschwerdt, München 1996: ISBN 3-886003-575-1
95. Hrunig JM, Langlotz CP, Orel SG, Fox KR, Schnall MD, Schwartz JS. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging and needle core biopsy in the pre-operative workup of suspicious breast lesions. Abstract: Proceedings of the annual meeting of the American Radiologist Society 1997, Chicago. *Radiology* 1997; Supplement
96. Hulka CA, Smith BL, Sgroi DC, Tan L, Edmister WB, Semple JP, Campbell T, Kopans DB, Brady TJ, Weisskoff RM. Benign and malignant breast lesions: differentiation with echo-planar MR imaging. *Radiology* 1995; 197(1): 33-8
97. Junkermann H, Fournier D von. Bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Ansprechens des Mammakarzinoms auf eine präoperative Chemotherapie. *Radiologe* 1997; 37: 726-732
98. Kaiser WA, Diedrich K, Reiser M, Krebs D. Modern diagnosis of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53(1): 1-14
99. Kaiser WA, Mittelmeier O. MR-Mammographie bei Risikopatientinnen. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1992; 156(6): 576-581
100. Kaiser WA. MR-Mammographie - eine kritische Bestandsaufnahme. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165(5): 425-427
101. Kaiser WA. *MR-Mammography (MRM)*. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1993: ISBN 3-540-55083-6
102. Kanal E, Applegate GR, Gillen CP. Review of adverse reactions including anaphylaxis in 4260 intravenous bolus injections (Abstract 434). *Radiology* 1990; 177 (suppl): 159

103. Kerslake RW, Carleton PJ, Fox JN, Imrie MJ, Cook AM, Read JR, Bowsley SJ, Buckley DL, Horsman A. Dynamic gradient-echo and fat-suppressed spin-echo contrast-enhanced MRI of the breast [see comments]. *Clin-Radiol* 1995; 50(7): 440-54
104. Kerslake RW, Fox JN, Carleton PJ, Imrie MJ, Cook AM, Bowsley SJ, Horsman A. Dynamic contrast-enhanced and fat suppressed magnetic resonance imaging in suspected recurrent carcinoma of the breast: preliminary experience. *Br J Radiol* 1994; 67(804): 1158-68
105. Kessler M, Milz P, Sittek H, Reiser M. Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms. *Bildgebung* 1995; 62(3): 160-72
106. Kessler M, Milz P, Sittek H, Schnarkowski P, Schmidt D, Bredl T, Reiser M. Diagnosis and staging of carcinomas of the breast. *Aktuelle Radiologie* 1995; 5(1): 47-52
107. Kessler M, Sittek H, Reiser M. Magnetresonanz-Mammographie--offene Fragen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56(8): M107-M115
108. Kindermann G. Diagnostic value of galactography in the detection of breast cancer. In: Zander J, Baltzer J. *Early Breast Cancer*, Springer Verlag 1985, S. 136-139.
109. Küchler C, Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, Höfer H, Buchmann J, Lampe D. Vakuumstanzbiopsie der Mamma mittels stereotaktischem Zielgerät. *Radiologie* 1997;37:621-628
110. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kref BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH. Healthy Premenopausal Breast Parenchyma in Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging of the Breast: Normal Contrast Medium Enhancement and Cyclical-Phase Dependency. *Radiology* 1997; 203: 137-144
111. Kuhl CK, Elevelt A, Leutner CC, Gieseke J, Pakos E, Schild HH. Interventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization and biopsy device. *Radiology* 1997; 204(3): 667-75
112. Kuhl CK, Leutner C, Gieseke MS, Schild HH. Breast compression interferes with lesion enhancement in contrast-enhanced breast MR-imaging. Abstract. Proceedings of the annual meeting of the American Radiologist Society 1997, Chicago, in *Radiology* 1997, Supplement
113. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kref B, Gieseke J, Schild HH. Fokale und diffuse Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie gesunder Probandinnen. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1995; 163(3): 219-224
114. Kurtz B, Achten C, Audretsch W, Rezai M, Urban P, Zocholl G. MR-mammographische Beurteilung des Tumoransprechverhaltens nach neoadjuvanter Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Mammakarzinome. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 164(6): 469-74
115. Kurtz B, Audretsch W, Rezai M, Achten C, Zocholl G. Erste Erfahrungen mit der MR-Mammographie in der Nachsorge bei lappenunterstützter operativer Behandlung des Mammakarzinoms. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 164(4): 295-300
116. Kurtzman SH, Macgillivray DC, Deckers PJ. Evolving strategies for the management of non-palpable breast abnormalities. *Surgical Oncology* 1995; 4: 1-14
117. Lalle P, Latour M de, Rio P, Bignon YI. Detection of allelic losses on 17q12-q21 chromosomal region in benign lesions and malignant tumors occurring in a familial context. *Oncogene* 1994; 9: 437-442

118. Lewis-Jones HG, Whitehouse GH, Leinster SJ. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. *Clin Radiol* 1991; 43(3): 197-204
119. Lind P, Umschaden HW, Forsthuber E, Oman J, Kerschbaumer K, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Molnar M, Gomez I. Scintimammography using Tc-99m tetrofosmin. *Acta Med Austriaca* 1997; 24(2): 50-54
120. Lindfors KK, Rosenquist CJ. Needle core biopsy guided with mammography: as study of cost-effectiveness. *Radiology* 1994; 190: 217-222
121. Lucas Quesada FA, Sinha U, Sinha S. Segmentation strategies for breast tumors from dynamic MR images. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6(5): 753-63
122. Matuszewski KA, Burnett DA (United Health Care Services Corporation). A guide to published technology assessments. Oak Brook, Illinois, USA: 1996, 132 Seiten
123. Melani E, Sardanelli F, Ottonello C, Parodi RC, Castaldi A, Succi S. La mammografia con Risonanza Magnetica nelle sospette recidive tumorali [Magnetic resonance mammography in suspected tumor recurrences]. *Radiol Med Torino* 1995; 89(3): 219-24
124. Morgan DE, Kenney PJ, Meeks MC, Pile NS. MR Imaging of Breast Implants and Their Complications. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 1271-1275
125. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, Zee KJ van, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology*. 1997; 205(2): 437-440
126. Morrison AS. Screening for Cancer of the Breast. *Epidemiological Reviews* 1993; 15:1-25
127. Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. In situ carcinomas. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven 1996, pp. 355-368
128. Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Claussen C. Einfluß von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie *Radiologe* 1997; 37: 718-725
129. Müller-Schimpfle M, Rieber A, Kurz S, Stern W, Claussen CD. Dynamische 3-D-MR-Mammographie mit Hilfe einer schnellen Gradienten-Echo-Sequenz. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1995; 162(1): 13-19
130. Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F, Claussen CD. Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *Am J Roentgenol* 1997; 168(5): 1323-1329
131. Mumtaz H, Davidson T, Hall Craggs MA, Payley M, Walmsley K, Cowley G, Taylor I. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84(8): 1147-51
132. Mumtaz H, Davidson T, Spittle M, Tobias J, Hall-Craggs MA, Cowley G, Taylor I. Breast surgery after neoadjuvant treatment. Is it necessary? *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(4): 335-41
133. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997; 169(2): 417-424
134. Murray AD, Redpath TW, Needham G, Gilbert FJ, Brookes JA, Eremin O. Dynamic magnetic resonance mammography of both breasts following local excision and radiotherapy for breast carcinoma. *Br J Radiol* 1996; 69(823): 594-600
135. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MRI of invasive breast cancer: assessment of three region-of-interest analysis methods. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(3): 431-8

136. Mussurakis S, Buckley DL, Bowsley SJ, Carleton PJ, Fox JN, Turnbull LW, Horsman A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast combined with pharmacokinetic analysis of gadolinium-DTPA uptake in the diagnosis of local recurrence of early stage breast carcinoma. *Invest Radiol* 1995; 30(11): 650-662
137. Mussurakis S, Buckley DL, Coady AM, Turnbull LW, Horsman A. Observer variability in the interpretation of contrast enhanced MRI of the breast. *Br J Radiol* 1996; 69(827): 1009-1016
138. Mussurakis S, Buckley DL, Drew PJ, Fox JN, Carleton PJ, Turnbull LW, Horsman A. Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours. *Clin Radiol* 1997; 52(7): 516-26
139. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MRI of invasive breast cancer: assessment of three region-of-interest analysis methods. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(3): 431-438
140. Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A. Primary breast abnormalities: selective pixel sampling on dynamic gadolinium-enhanced MR images. *Radiology* 1998; 206(2): 465-473
141. National Cancer Institute (NCI). Breast Cancer, Cancer Net Information 1998. [http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/soa/Breast\\_cancer\\_Physician.html](http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/soa/Breast_cancer_Physician.html)
142. Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S, Kim A, Wang H, Barsky SH, Love S, Bassett LW. An update on core needle biopsy for radiologically detected lesions. *Cancer* 1996; 78(11): 2340-2345
143. Niendorf HP, Brasch RC. Gd-DTPA Tolerance and Clinical Safety. In: Brasch RC et al.. *MRI Contrast Enhancement in the Central Nervous System: A Case Study Approach*. RC Brasch Raven Press, New York 1993
144. Noguchi M, Katev N, Miyazaki I. Clinical and histologic determinations of adequate breast resection in breast-conserving surgery. A review. *Int Surg* 1996; 81(3): 309-315
145. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D, Muenz LA, Reynolds CA, Torosian MH. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 1997; 169(2): 409-415
146. Obdeijn IM, Kuijpers TJ, van Dijk P, Wiggers T, Oudkerk M. MR lesion detection in a breast cancer population. *J-Magn-Reson-Imaging* 1996; 6(6): 849-854
147. O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients. *JAMA* 1997; 277(22): 1802-1806
148. Orel SG, Hochman MG, Schnall MD, Reynolds C, Sullivan DC. High-resolution MR imaging of the breast: clinical context. *Radiographics* 1996; 16(6): 1385-1401
149. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1997; 202(2): 413-420
150. Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Fraker DL, Sullivan DC. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 1997; 205(2): 429-436
151. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH, Rosato EF. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy [see comment in: *Radiology* 1995; 196(1): 16-8]. *Radiology* 1995; 196(1): 115-22
152. Pabst T, Kenn W, Kaiser WA, Hahn. Darf man dynamische MR-Mammographie-Untersuchungen miteinander vergleichen? (Kongreß-Abstract) *RöFo Fortschr Geb*

- Neuen Bildgebenden Verfahren Röntgenstr Neuen Bildgebenden Verfahr 1996; 164: 83
153. Palmedo H, Grunwald F, Bender H, Schomburg A, Mallmann P, Krebs D, Biersack HJ. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(8): 940-6
  154. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, Mallmann P, Krebs D, Biersack HJ. Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med* 1996; 37(4): 626-30
  155. Passe TJ, Bluemke DA, Siegelman SS. Tumor angiogenesis: Tutorial on implications for imaging. *Radiology* 1997; 203(3): 593-600
  156. Persönliche Kommunikation (email), Dipl. Ing. Nemeth, Siemens-AG
  157. Petitti DB. Meta-Analysis, Decision Analysis, Cost-Effectiveness Analysis. Methods for quantitative Synthesis in Medicine. In: *Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Band 23*; Hrsg.: KelseyJF, Marmot MG, Stolley PD, Vessey MP. Oxford University Press, New York-Oxford 1994: 245 Seiten, ISBN: 0-19-507334-7
  158. Potterton AJ, Latimer J, Coulthard A. Magnetic resonance mammography: acceptability to patients. *British Society of Radiologists: Programme and abstracts book of the roentgen centenary congress 1995*, pp. 249-250
  159. Potterton AJ, Coulthard A. Value of magnetic resonance imaging of the breast as a screening tool remains uncertain [letter]. *BMJ* 1997; 314(7079): 521
  160. Reuther G. Stellenwert der MR-Mammographie in der Problemfalldiagnostik unklarer Mammabefunde. *Fortschr Diagn* 1993; 4(3): 24-27
  161. Rieber A, Merkle E, Bohm W, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(5): 773-9
  162. Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Adler S, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. Der unklare Mamma-Befund - Wert der negativen MR-Mammographie zum Tumorauschluss. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgebenden Verfahr* 1997; 167(4): 392-398
  163. Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(5): 780-784
  164. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(1): 128-132
  165. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70(833): 452-458
  166. Rieber A, Tomczak R, Nussle K, Brambs H. Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma--Gegenwartiger Stand. I. *Röntgenpraxis* 1997; 50: 290-294
  167. Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, Farrell RS Jr, Evans WP, Copit DS, Krakos PA, Flamig DP. MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *Am J Roentgenol* 1996; 167(6): 1415-1419
  168. Rosenberg R, Cambron LD, Williamson MR. Magnetic resonance imaging of the breast. *West J Med* 1996; 165(1-2): 58-9
  169. Säbel M, Aichinger H. Recent developments in breast imaging. *Phys Med Biol* 1996; 41(3): 315-68

170. Schilling K, Love N. Screening and diagnostic breast imaging procedures. *Breast Imaging* 1998; 98(4): 44-56
171. Schmitt R, Helmberger T, Fellner F, Obletter N. Markierung nicht-palpabler Mammatumoren in der MRT. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgebenden Verfahr* 1993; 159(5): 484-486
172. Schorn C, Fischer U, Döler W, Funke M, Grabbe E. Compression Device to Reduce Motion Artifacts at Contrast-enhanced MR Imaging in the Breast. *Radiology* 1998; 206: 279-282
173. Schwartz FW. Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen. Hrsg. Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J. Urban&Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1998: 702 Seiten, ISBN: 3-541-17441-2
174. Sciacero P, La Porta MR, Munoz Hernandez F, Ozzello F, Pasquino M, Gastaldi L, Grosso PA. L'importanza dell'utilizzazione delle scansioni con Tomografia Computorizzata nell'irradiazione della mammella dopo trattamento conservativo [The importance of using computed tomographic scanning in breast irradiation after conservative treatment]. *Radiol Med Torino* 1996; 91(4): 448-451
175. Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadijuana J, Blohmer JU, Taupitz M, Felix R, Hamm B. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 1997; 205(1): 209-213
176. Sickles EA, Ominsky SH, Sollitto RA, Galvin HB, Monticciollo DL. Medical audit of a rapid throughput mammography screening practice: methodology and results of 27144 examinations. *Radiology* 1990; 175: 323-327
177. Siewert C, Oellinger H, Sherif HK, Blohmer JU, Hadijuana J, Felix R. Is there a correlation in breast carcinomas between tumor size and number of tumor vessels detected by gadolinium-enhanced magnetic resonance mammography? *MAGMA* 1997; 5(1): 29-31
178. Silverstein MJ. Diagnosis and treatment of early breast cancer. Recent advances. *BMJ* 1997; 314: 1736-1739
179. Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Kunzer I, Lebeau A, Untch M, Reiser M. Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktales In situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,0 T. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgebenden Verfahr* 1997; 167(3): 247-251
180. Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Lebeau A, Kohnert M, Untch M, Bohmert H, Reiser M. Dynamische MR-Mammographie: Ist der Verlauf der Signalintensitätszunahme zur Differenzierung unterschiedlicher Formen der Mastopathie geeignet? *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165(1): 59-63
181. Sittek H, Kessler M, Muller Lisse U, Untch M., Bohmert H, Reiser M. Techniken der praoperativen Markierung nicht-palpabler Mammalasionen in der MRT. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165(1): 84-7
182. Soderstrom CE, Harms SE, Farrell RS Jr, Pruneda JM, Flamig DP. Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery. *Am J Roentgenol* 1997; 168(2): 485-488
183. Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, Evans WP, Savino DA, Krakos PA, Farrell RS Jr, Flamig DP. Three-dimensional RODEO breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1996; 201(2): 427-432
184. Sommer H, Tiling R, Pechmann M, Kindermann G, Kress K, Moser R, Tatsch K, Hahn K, Pfluger T, Assemi C. Evaluation of mammographic breast lesions with Tc-99m se-

- stamibi scintimammography and contrast enhanced MRI. Zentralbl Gynakol 1997; 119(1): 6-11
185. Souza NM de, Kormos DW, Krausz T, Coutts GA, Hall AS, Burl M, Schwieso JE, Puni R, Vernon C. MR-guided biopsy of the breast after lumpectomy and radiation therapy using two methods of immobilization in the lateral decubitus position. J Magn Reson Imaging 1995; 5(5): 525-8
186. Statistisches Landesamt Saarland. Krebsregister Saarland. Morbidiät und Mortalität an Bösartigen Neubildungen im Saarland 1993. Sonderheft 186. Statistisches Landesamt Saarland 1996: ISBN 3-88718-130-1
187. Stelling CB. Breast cancer staging with contrast material-enhanced MR Imaging: Should it change patient treatment? Radiology 1995; 196: 16-18
188. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazurchuk RV, Blumenson LE. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology 1995; 197(2): 387-395
189. Stomper PC, Margolin FR. Ductal carcinoma in situ: the mammographer's perspective. Am J Roentgenol 1994; 162: 585-591
190. Svastics E, Ronay P, Bodo M. Occult breast cancer presenting with axillary metastasis. European Journal of Surgical Oncology 1993; 19(Suppl 1): 575-580
191. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. Can Med Assoc J 1998; 158(3 Suppl): 3-8
192. Threatt B, Norbeck JM, Ullman NS, Roselle P. Thermography and breast cancer: an analysis of blind reading. Ann N Y Acad Sci 1980; 335: 501-519
193. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bontenbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 1997; 44(2): 179-82
194. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, Moser R, Meyer G, Willemsen F, Pfluger T, Tatsch K, Hahn K. Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. Eur J Nucl Med 1997; 24(10): 1221-1229
195. Tiling R, Sommer H, Pechmann M, Moser R, Kress K, Pfluger T, Tatsch K, Hahn, K. Comparison of technetium-99m-sestamibi scintimammography with contrast-enhanced MRI for diagnosis of breast lesions. J Nucl Med 1997; 38(1): 58-62
196. Tomczak R, Rieber A, Zeitler H, Rilinger N, Kreienberg R, Brambs HJ. Der Wert der MR-Mammographie in der Differentialdiagnostik von non-puerperaler Mastitis und inflammatorischem Mammakarzinom bei 1,5 Tesla. RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfah 1996; 65(2): 148-51
197. Uematsu T, Shiina M, Kobayashi S, Shimizu K, Sano M, Makino H, Homma K. Helical CT of the breast: detection of intraductal spread and multicentricity of breast cancer. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1997; 57(3): 85-88
198. Unz F. Deutsche Forschungs- und Versuchsanstalt für Luft- und Raumfahrt e.v.(DFVLR). Kernspintomographie: Bericht über Stand und Ergebnisse von Forschungs- und Entwicklungsvorhaben des Bundesministers für Forschung und Technologie. Bundesminister für Forschung und Technologie, 1984; ISBN 3-88135-144-2

199. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, van den Bosch LMC, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, Wagner A, van den Ouweland A, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JGM. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA 1. *Lancet* 1998; 351: 316-321
200. Viehweg P, Heywang-Köbrunner SH. MRI and microcalcifications. *Sein* 1996; 6(2): 116-117
201. Vosshenrich R, Fischer U, Grabbe E. MRT-gezielte Intervention suspekter Herdbefunde der Mamma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56(4): 173-176
202. Waxman AD. The role of (99m)Tc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27(1): 40-54
203. Weinreb JC, Newstead G. Controversies in breast MRI. *Magn Reson Q* 1994; 10(2): 67-83
204. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995; 196(3): 593-610
205. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization, Genf 1968
206. Yang TW, Wai Man Lam W, Cheung H, Suen M, King WWK, Metreweli C. Sonographic, Magnetic Resonance Imaging, and Mammographic Assessment of Preoperative Size of Breast Cancer. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 791-797
207. Youssefzadeh S, Eibenberger T, Helbich T, Dorffner K, Dantendorfer K, Breitenseher M, Wolf G. Reduction of adverse events in MRI of the breast by personal patient care. *Clinical Radiology* 1997; 52: 862-864
208. Zuo SC, Jiang A, Mahon TG, Wong TZ. Automatic motion correction for breast MR imaging. *Radiology* 1996; 198(3): 903-906

## Anhang 1 Beurteilungskriterien für MRM-Befunde

### A Malignitätsscore (UK-Study of MRI Screening for Breast Cancer) [48]

Tabelle 11: Malignitätsscore, der eine hohe Sensitivität erzielen soll

Morphologie	räumliches Anreicherungsverhalten	Anreicherungsmaximum	Anreicherungsdynamik <sup>1</sup> (MITR) %/min	Auswaschverhalten <sup>2</sup> des Kontrastmittels
gut abgrenzbar (0)	keine Anreicherung, von der Mitte ausgehend (0)	<40% (0)	<25% (0)	gutartig (0)
	schwache, homogene Anreicherung (0)			
schlecht abgrenzbar (5)	heterogene Anreicherung (3)	40-60% (2)	25-49% (4)	verdächtig (4)
Ausstrahlungen (10)	ringförmige Anreicherung (5)	> 60% (4)	> 50% (8)	maligne (8)

Tabelle 12: Auswertung (zu Tabelle 11)

Malignität	Punkte
Sehr wahrscheinlich	22-35
unbestimmt	14-21
unwahrscheinlich	0-13

<sup>1</sup> Anreicherungsdynamik (MITR) bezieht sich auf die Signalintensität nach Kontrastmittelgabe im Verhältnis zur Anreicherungsgeschwindigkeit

<sup>2</sup> Auswaschverhalten: 1) Gutartig: monotoner Anstieg des Kontrastmittels in der Läsion über 7 Minuten, 2) Maligne: Nach Erreichen des Signalmaximums kommt es unmittelbar danach zu einem Nachlassen der Signalintensität und 3) Verdächtig: Maximum der Signalintensität ist erreicht nach 3 Minuten und verbleibt auf diesem Niveau während der Nachbeobachtung

Tabelle 13: Malignitätsscore, der eine hohe Spezifität erzielen soll

<b>Morphologie</b>	<b>räumliches Anreicherungsverhalten</b>	<b>Anreicherung innerhalb der ersten 60 Sekunden</b>	<b>Anreicherungsdynamik (MITR) %/min</b>	<b>Auswaschverhalten des Kontrastmittels</b>
gut abgrenzbar (0)	keine Anreicherung oder von der Mitte ausgehend (0)  schwache, homogene Anreicherung (0)	< 70% (0)	< 40% (0)	gutartig (0)
schlecht abgrenzbar (5)	heterogene Anreicherung (3)	70-100% (5)	40-60%(3)	verdächtig (4)
Ausstrahlungen (10)	ringförmige Anreicherung (5)	> 100% (10)	> 60%(5)	maligne (8)

Tabelle 14: Auswertung (zu Tabelle 13)

<b>Malignität</b>	<b>Punkte</b>
Sehr wahrscheinlich	32-46
unbestimmt	20-31
unwahrscheinlich	0-19

## B Leitlinien der Universität Halle zur Beurteilung der MRM [90]

### 1. Spärliche Anreicherung

Keine sternförmige Architekturstörung, keine Mikrokalzifikationen. Malignitätsverdacht sehr gering (<1%)

Sternförmige Architekturstörung ohne Bezug zu Narbengewebe oder verdächtigen Mikrokalzifikationen: MRI nicht zuverlässig, weitere Abklärung nötig

### 2. Verdächtige fokale Anreicherung (starke, frühe Anreicherung mit oder ohne frühem Wash Out, ringförmige Anreicherung, unregelmäßige Konturen, duktale Anreicherung, eng umschriebene Anreicherung mit frühem Wash Out)

Weitere Abklärung nötig (Biopsie), außerhormonale Einflüsse machen ein falsch positives Ergebnis wahrscheinlich (Wiederholung ohne Hormoneinnahme oder mittzyklisch). Falls die Läsion nur auf der MRM gesehen wird, MR-gesteuerte Markierung oder Biopsie

### 3. Unbestimmte fokale Anreicherung (umschriebene Läsion mit oder ohne frühem Signal-Anstieg, aber ohne Wash Out und ohne ringförmige Anreicherung, jede fokal verzögerte oder mäßige Anreicherung)

Wenn verdächtig oder unbestimmt mit konventionellen Methoden (Mammographie, Sonographie, Palpation): weitere Abklärung nötig (Biopsie)

Unverdächtig oder nicht darstellbar mit konventionellen Methoden: keine weitere Abklärung

### 4. Diffuse Anreicherung (milchige oder fleckige Anreicherung größerer Areale)

Die weitere Abklärung hat durch konventionelle Methoden zu erfolgen, da die MRM hier unzuverlässig ist.

## Anhang 2 Literaturrecherche

5 Feb 1998

Databases searched:

File(s) searched:

File 155	MEDLINE(R)_1966-1998/Mar W4 (c) format only 1998 The Dialog Corp
File 151	HealthSTAR_1975-1997/Dec format only 1997 The Dialog Corporation
File 159	Cancerlit_1975-1998/Jan (c) format only 1998 Dialog Corporation
File 35	Dissertation Abstracts Online_1861-1998/Mar (c) 1998 UMI
File 144	Pascal_1973-1998/Jan (c) 1998 INIST/CNRS
File 5	BIOSIS PREVIEWS(R)_1969-1998/Feb W1 (c) 1998 BIOSIS
File 434	Scisearch(R) Cited Ref Sci_1974-1998/Jan W4 (c) 1998 Inst for Sci Info
File 73	EMBASE_1974-1998/Jan W1 (c) 1998 Elsevier Science B.V.

Keywords used

Sets selected

Set	Items	Description
1	499636	(BREAST NEOPLASMS OR BREAST OR MAMMA? OR SEIN)/TI,DE,SH,ID AND (CANCER? OR NEOPLASM? OR TUMOR? OR TUMOUR?)/TI, DE, SH, ID
2	479263	(MRI OR MAGNETIC(W)RESONANCE OR MAGNETIC RESONANCE IMAGING)/TI, DE, ID, SH
3	103221	(GADOLINIUM OR CONTRAST(W)MEDIA)
4	1053	S1 AND S2 AND S3
5	958	S4/HUMAN
6	887	S5/1990.1998
7	368	RD S6 (unique items)

Date range: 1990-1998

Limits: human studies

## Zusätzliche Literatur-Recherche medline:

- #1 'MAGNETIC RESONANCE IMAGING' / all subheadings AND ( PY=1994-1995) (11726 records)
  - #2 'NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE' / all subheadings AND ( PY=1994-1995) (6930 records)
  - #3 'MAGNETIC RESONANCE IMAGING, CINE' / all subheadings AND ( PY=1994-1995) (33 records)
  - #4 BREAST MR AND ( PY=1994-1995) (10 records)
  - #5 MRI and ( PY=1994-1995) (4928 records)
  - #6 MR IMAGING AND ( PY=1994-1995) (1954 records)
  - #7 NRM and ( PY=1994-1995) (21 records)
  - #8 NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE AND ( PY=1994-1995) (7245 records)
  - #9 MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND ( PY=1994-1995) (13016 records)
  - #10 TOMOGRAPHY and ( PY=1994-1995) (17182 records)
  - #11 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10) and ( PY=1994-1995) (33343 records)
  - #12 (#11 not (CASE-REPORT in TG)) and ( PY=1994-1995) (22793 records)
  - #13 (#12 not (ANIMAL in TG)) and ( PY=1994-1995) (19050 records)
  - #14 'BREAST NEOPLASMS' / all subheadings AND ( PY=1994-1995) (8466 records)
  - #15 MAMMA CARCINOMA AND ( PY=1994-1995) (7 records)
  - #16 MAMMA CANCER AND ( PY=1994-1995) (1 records)
  - #17 MAMMA CA AND ( PY=1994-1995) (1 records)
  - #18 BREAST CANCER AND ( PY=1994-1995) (5910 records)
  - #19 (BREAST near CANCER) and ( PY=1994-1995) (6343 records)
  - #20 (#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19) and ( PY=1994-1995) (9500 records)
  - #21 (#20 not (CASE-REPORT)) and ( PY=1994-1995) (9500 records)
  - #22 (#20 not (CASE-REPORT in TG)) and ( PY=1994-1995) (8717 records)
  - #23 (#22 not (ANIMAL in TG)) and ( PY=1994-1995) (7798 records)
  - #24 #23 and (FEMALE in TG) and ( PY=1994-1995) (6513 records)
  - #25 #13 and #24 and ( PY=1994-1995) (0 records)
  - #26 #13 and ( PY=1994-1995) (19050 records)
  - #27 #13 and #24 and ( PY=1994-1995) (175 records)
  - #28 #27 and COST (5 records)
  - #29 #27 and GUIDELINE (0 records)
  - #30 #27 and EFFECTIV\* (7 records)
  - #31 #27 and EFFICAC\* (4 records)
  - #32 #27 and INDICATION (5 records)
  - #33 #27 and OVERVIEW (0 records)
  - #34 #27 and METAANALY\* (0 records)
  - #35 #27 and META-ANALY\* (0 records)
  - #36 #27 and (META near ANALY\*) (0 records)
  - #37 #27 and (RANDOMIZED near TRIAL) (0 records)
  - #38 #27 and SENSITIV\* (41 records)
  - #39: #28 or #30 or #31 or #32 or #38 (58 records)
- 
- #1 'MAGNETIC RESONANCE IMAGING' / all subheadings AND ( PY=1996-1997) (11652 records)
  - #2 'NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE' / all subheadings AND ( PY=1996-1997) (5790 records)
  - #3 BREAST MR AND ( PY=1996-1997) (17 records)
  - #4 MRI and ( PY=1996-1997) (4797 records)
  - #5 MR IMAGING AND ( PY=1996-1997) (1930 records)

#6 MRM and ( PY=1996-1997) (23 records)  
#7 NMR and ( PY=1996-1997) (3664 records)  
#8 NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE AND ( PY=1996-1997) (6040 records)  
#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 (19205 records)  
#10 MAGNETIC RESONANCE IMAGING (37316 records)  
#11 #9 or #10 (44438 records)  
#12 #11 not (CASE-REPORT in TG) (29679 records)  
#13 #12 not (ANIMAL in TG) (25253 records)  
#14 'BREAST NEOPLASMS' / all subheadings (23818 records)  
#15 MAMMA CARCINOMA (15 records)  
#16 MAMMA CANCER (1 records)  
#17 MAMMA CA (2 records)  
#18 BREAST CANCER (16837 records)  
#19 BREAST near CANCER (18087 records)  
#20 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 (26786 records)  
#21 #20 not (CASE-REPORT in TG) (24583 records)  
#22 #21 not (ANIMAL in TG) (22098 records)  
#23 #22 and (FEMALE in TG) (18864 records)  
#24 TOMOGRAPHY (50078 records)  
#25 (#24 not (ANIMAL in TG)) and ( PY=1996-1997) (15498 records)  
#26 #1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6 and #7 and #8 and #9 and #10 and #11 and  
#12 and #13 and #14 and #15 and #16 and #17 and #18 and #19 and #20 and #21 and  
#22 and #23 and #24 and #25 (0 records)  
#27 #10 and ( PY=1996-1997) (12822 records)  
#28 #11 and ( PY=1996-1997) (19944 records)  
#29 #12 and ( PY=1996-1997) (14559 records)  
#30 #13 and ( PY=1996-1997) (11602 records)  
#31 #14 and ( PY=1996-1997) (7704 records)  
#32 #15 and ( PY=1996-1997) (7 records)  
#33 #16 and ( PY=1996-1997) (0 records)  
#34 #17 and ( PY=1996-1997) (0 records)  
#35 #18 and ( PY=1996-1997) (5599 records)  
#36 #19 and ( PY=1996-1997) (6022 records)  
#37 #20 and ( PY=1996-1997) (8781 records)  
#38 #21 and ( PY=1996-1997) (8122 records)  
#39 #22 and ( PY=1996-1997) (7236 records)  
#40 #23 and ( PY=1996-1997) (6353 records)  
#41 #24 and ( PY=1996-1997) (16254 records)  
#42 (#25 not (CASE-REPORT in TG)) and ( PY=1996-1997) (9075 records)  
#43 (#42 or #30) and ( PY=1996-1997) (18379 records)  
#44. #43 and #40 and ( PY=1996-1997) (257 records)

## **Anhang 3 Fragenkatalog des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Magnet Resonanz Tomographie der Mamma (MRM)**

### *Fragen zur medizinischen Notwendigkeit*

- 1 Welche Methoden zur Diagnose des Mammakarzinomes stehen grundsätzlich zur Verfügung?
- 2 Bei welchen speziellen Indikationen bzw. diagnostischen Problemstellungen, ggf. auch der Nachsorgen, ist die MRM ggf. zusätzlich zu anderen Vorbefunden notwendig?

### *Fragen zum diagnostischen Nutzen*

1. Welche diagnostischen Aussagen der MRM sind bei welchen spezifischen Indikationen (nach 2.) gesichert?
2. Wie ist die MRM hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?
3. Wie ist die diagnostische Wertigkeit der MRM (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert), bezogen auf die unter 2. genannten Indikationen im Vergleich zu anderen Methoden?
4. Ist ein besonderer Nutzen quantifizierbar, wenn die MRM zusätzlich zu etablierten Methoden eingesetzt wird?
5. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
6. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Methode verbunden?
7. Welche Untersuchungsfrequenzen werden bei den unter 2. genannten spezifischen Indikationen für notwendig gehalten und wie sind diese konsentiert?
8. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter, nach Teilresektion der Mamma)

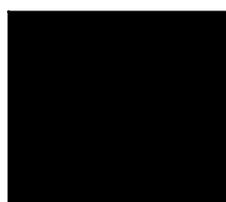
### *Fragen zur Wirtschaftlichkeit*

1. Wie ist die Inzidenz der Erkrankungen an Mammakarzinomen in Deutschland?
2. Wie hoch sind die Kosten einer MRM?
3. Wie sind die Kosten der MRM im Vergleich zu anderen Methoden?
4. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der MRM früher eingeleitete Therapie vermieden?
5. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

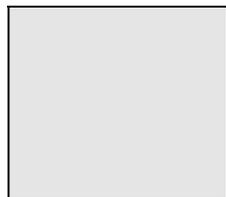
## Anhang 4 3x3-Matrix zur Beschreibung von Gesundheitsinterventionen, nach O'Brien et al. [147]

Inkrementale Effektivität des diagnostischen Verfahrens, verglichen mit der konventionellen Technik

		mehr	gleich	weniger
Inkrementale Kosten, verglichen mit der konventionellen Technik	mehr	<b>g</b>	<b>d</b>	<b>b</b>
	gleich	<b>c</b>	<b>i</b>	<b>e</b>
	weniger	<b>a</b>	<b>f</b>	<b>h</b>



Starke Dominanz zur Entscheidung  
 a = neue Technologie einführen  
 b = neue Technologie ablehnen



Schwache Dominanz zur Entscheidung  
 d = Technologie ablehnen  
 e = Technologie ablehnen  
 f = Technologie einführen



Fehlende Dominanz  
 g = Rechtfertigt der zusätzliche Nutzen die zusätzlichen Kosten?  
 h = Rechtfertigen die reduzierten Kosten den reduzierten Nutzen?  
 i = Neutral für Kosten und Nutzen - andere Gründe, die neue Technologie anzunehmen?