

Diplomarbeit

**Nationales Brustkrebs-Früherkennungsprogramm
in
Österreich**

Stellenwert der zusätzlichen Mammasonographie

eingereicht von

Eva Maria Frisch

geboren am 11.04.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik

unter Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Michael Fuchsjäger

und

Dr. med. univ. Emina Talakič

Graz, 18.12.2013

Eva Maria Frisch

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.12.2013

Eva Maria Frisch

Anmerkung:

Auf eine geschlechterspezifische Formulierung wurde in dieser Diplomarbeit aufgrund der besseren Lesbarkeit verzichtet. Die bei Personen verwendete maskuline Form ist für beide Geschlechter zu verstehen.

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuern, **Herrn Prof. Dr. Michael Fuchsjäger** und **Frau Dr. Emina Talakič** für die Mühe, Arbeit und Zeit, die sie in mich und die Erstellung dieser Arbeit investiert haben. Beide sind mir stets mit Rat und Tat sowie unverzichtbar guten Ratschlägen zur Seite gestanden. Ohne diese Hilfestellung wäre die Fertigstellung meiner Diplomarbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank für die ausgezeichnete Betreuung!

Außerdem sollen meine Eltern, **Dr. Christian und Dr. Karin Frisch**, hier dankend erwähnt werden. Vielen Dank für die Unterstützung und Liebe während meines gesamten Lebenswegs und die Ermöglichung meines Medizin-Studiums. Ihr beide seid ein großes Vorbild für mich.

Ebenso möchte ich auch meiner Großmutter, **Frau Hannelore Reiter**, und meiner Schwester, **Christina Frisch**, für den guten Zuspruch danken.

Eine unverzichtbar große Hilfe war meine gute Freundin, **Frau Denise Pichler**, die mich stets an ihrem Wissen über Windows Word teilhaben lies und so manche Nacht in die Erklärung von Formatierungen investierte, sowie ihr Partner, **Herr Philip Stecher**. Danke für deine Freundschaft.

Abschließend bedanke ich mich noch bei dem Mann an meiner Seite, meinem Partner und treuen Freund, **Herr Andreas Kulmer**, der es mit mir während des Studienabschluss-Stresses nicht immer einfach hatte. Vielen Dank für deine Gelassenheit, Unterstützung und dein Verständnis. Ohne dich hätte ich das niemals geschafft.

Zusammenfassung

Brustkrebs stellt mit über 5.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Österreich, das am häufigsten auftretende Malignom der Frau dar. Trotz guter Therapieoptionen liegt die Sterblichkeitsrate zurzeit bei 19 pro 100.000 Frauen.

Zur Senkung der Brustkrebs-Mortalität und -Morbidität, ist es von großer Bedeutung, Mammakarzinome von kleiner Größe und geringem Tumorstadium zu entdecken und rechtzeitig zu behandeln.

Um dieses Ziel erreichen zu können, haben sich viele europäische Länder, darunter auch Österreich, zur Einführung eines flächendeckenden, bevölkerungsbezogenen Früherkennungsprogramms entschlossen.

Das österreichische Screeningsystem beinhaltet neben der Mammographie, als wichtigste Untersuchungsmethode, noch eine zusätzliche Mammasonographie für Frauen mit dichtem Brustgewebe.

Da die Sensitivität der Mammographie bei zunehmender Gewebsdichte deutlich sinkt und so Karzinome übersehen werden können, ist die additive Sonographie eine gute Möglichkeit auch bei hohen Dichtekategorien eine gute Screening-Qualität zu gewährleisten.

Als alleinige Screeningmethode hat die Mammasonographie jedoch keinen Stellenwert und der Hauptpfeiler jedes Brustkrebs-Früherkennungsprogramms sollte die Mammographie bleiben.

Abstract

Due to about 5.000 new cases per year only in Austria breast cancer represents the most common malignancy of women. Despite good treatment options the mortality rate is currently at 19 per 100,000 women.

To reduce breast cancer mortality and morbidity it is important to diagnose malignancies at small size and low tumor stage, and to treat them in time.

Out of this reason many European countries, including Austria, have decided to implement a nationwide, population-based screening program.

The Austrian screening system includes, in addition to mammography, as the main examination, an additional mammasonography for women with dense breast tissue. The sensitivity of mammography significantly decreases with increasing tissue density and because of that cancers may not be recognized. The additive sonography is a good option to ensure high screening quality, even for women with dense breast tissue.

However, the replacement of mammography by sonography has no value and the main element of any breast cancer screening program should remain the mammography.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1. Grundlagen des Mammakarzinoms	1
1.1. Häufigkeit und Vorkommen	1
1.2. Risikofaktoren	2
1.3. Histologische Subtypen	4
2. Radiologische Methoden der Mammadiagnostik	5
2.1. Mammographie	5
2.1.1. Durchführung	5
2.1.2. Indikation	7
2.1.3. Beurteilung	8
2.1.4. Grenzen der Methode	10
2.2. Sonographie	11
2.2.1. Durchführung	11
2.2.2. Indikation	12
2.2.3. Beurteilung	12
2.2.4. Sonographische Kriterien zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen	13
2.2.5. Grenzen der Methode	15
2.3. Magnetresonanztomographie (MRT)	15
2.3.1. Indikation	16
2.3.2. Beurteilung	16

3. Grundlagen des Screenings	18
3.1. Definition	18
3.2. Richtlinien und Anforderungen	18
3.2.1. Kriterien nach Wilson und Jungner	19
3.2.2. UK-NSC Kriterien	19
3.2.3. USPSTF-System	22
3.3. Eignungskriterien eines Screeningtests	23
3.3.1. Sensitivität	24
3.3.2. Spezifität	24
3.3.3. Positiver Vorhersagewert	24
3.3.4. Negativer Vorhersagewert	25
3.4. Mögliche Nebeneffekte des Screenings	25
4. Brustkrebscreening in der Europäischen Union	27
4.1. Eckpunkte der „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“	27
4.2. Umsetzung der „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“	29
4.3. Brustkrebsfrüherkennung in Schweden	30
4.4. Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland	31
4.4.1. Struktureller Aufbau und Organisation	32
4.4.2. Ablauf	32
4.4.3. Screeningeffekte	33
5. Brustkrebscreening in Österreich	35
5.1. Ausgangslage und momentaner Stand	35
5.2. Ziele	36
5.3. Ablauf	36
5.4. Übergeordnete Organisationsstruktur	38
5.5. Qualitätssicherung und Evaluierung	39
5.5.1. Personenbezogene Qualitätserfordernisse: ÖAK Zertifikat „Mammadiagnostik“	40

5.5.2. Standortbezogene Qualitätserfordernisse der radiologischen Einheit	42
5.5.3. Standortbezogene Qualitätserfordernisse der Assessment Einheit	43
5.6. Übersicht über die Eckpunkte des Programms	43
6. Stellenwert der Mammasonographie innerhalb des Screenings	45
6.1. Studie 1	46
6.2. Studie 2	47
6.3. Studie 3	58
6.4. Zusammenfassung der Studien	49
7. Diskussion	51
Literaturverzeichnis	XIII

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	Breast Cancer
CC	craniocaudal
cm	Zentimeter
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EUREF-Ö	European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services - Österreich
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
inkl.	inklusive
IR	erwartete Brustkrebsinzidenz ohne Durchführung eines Screenings
L	links
MHz	Mega Hertz
MLO	mediolateral – oblique
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ÖAK	Österreichische Ärztekammer
OBL	oblique
ÖGUM	Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
PGMI	perfekt, gut, mittelmäßig, inadäquat
PVA	Programmverantwortlicher Arzt

R	rechts
SE	Screeningseinheit
Tab.	Tabelle
U.S.	United States
UK	United Kingdom
UK-NSC	United Kingdom - National Screening Comitee
USPSTF	United States Preventive Service Task Force
wd	Werktag
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbilungsverzeichnis

Abbildung 1: Mammakarzinom - Inzidenz und Mortalität	2
Abbildung 2: Quadrantenlokalisierung	4
Abbildung 3: Mammographie-Strahlengang	6
Abbildung 4: Mammographie	7
Abbildung 5: Sonographische Formbeschreibung	14

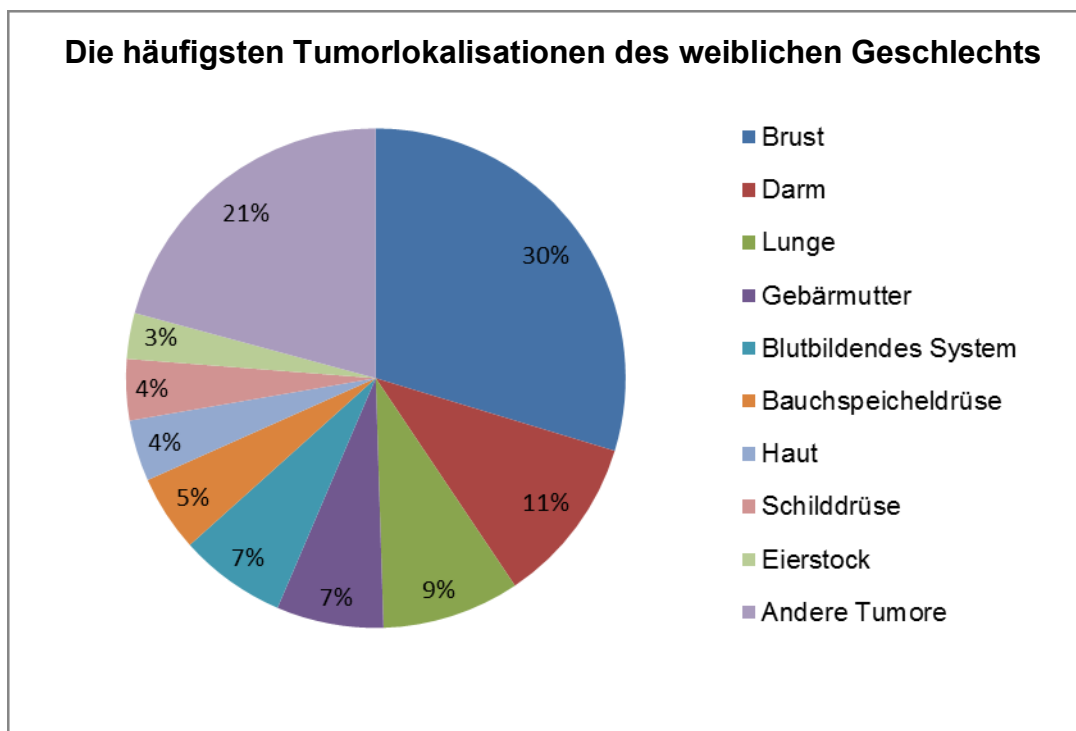
Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorlokalisation	1
Tabelle 2: BI-RADS	9
Tabelle 3: ACR	10
Tabelle 4: Sonographie-Kriterien	14
Tabelle 5: USPSTF-Empfehlungsgrade	22
Tabelle 6: Screening-Eignungskriterien	24
Tabelle 7: Europäische Screening-Richtlinien	29
Tabelle 8: EU-Länder	29
Tabelle 9: Abklärungsschema	33
Tabelle 10: Kolb et al. 1	46
Tabelle 11: Kolb et al. 2	46
Tabelle 12: Kolb et al. 3	47

1 Grundlagen des Mammakarzinoms

1.1 Häufigkeit und Vorkommen

Das Mammakarzinom stellt mit einem Anteil von 30% mit Abstand die häufigste Krebserkrankung, gefolgt von Lungen- und Darmkrebs, der weiblichen Bevölkerung in Österreich dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und damit um 7 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. 40% aller Brustkrebsfälle treten vor dem 60. Lebensjahr auf. ^(1,2)



Tab. 1 ⁽³⁾

Das kumulierte Erkrankungsrisiko lag zuletzt bei 8%. Das heißt, eines von 13 im Jahr 2011 neugeborenen Mädchen entwickelt bis zum 75. Lebensjahr bösartigen Brustkrebs unter der Annahme, dass die altersspezifischen

Erkrankungsverhältnisse von 2011 gelten. Insgesamt gab es 2011 in Österreich 5.434 Neuerkrankungen.

Die altersstandardisierte Inzidenz lag 2000 bei 70,7 pro 100.000 Österreicherinnen. Im europäischen Vergleich zeigt sich bezüglich Brustkrebsinzidenz ein deutliches Nord-Süd-Gefälle. Mit Werten von 82 pro 100.000 Frauen ist die altersstandartisierte Inzidenz in den Niederlanden fast doppelt so hoch wie in südlichen Ländern, wie Spanien, Portugal und Griechenland mit einer Inzidenz von circa 50 pro 100.000.

Im letzten Jahrzehnt kam es zu einem Abfall der altersstandartisierten Mortalitätsrate um 21%, in erster Linie bedingt durch vermehrte Vorsorge, Früherkennung und bessere Therapieoptionen. Aktuell liegt die Sterbeziffer bei 19 pro 100.000 Frauen. (1,4,5)

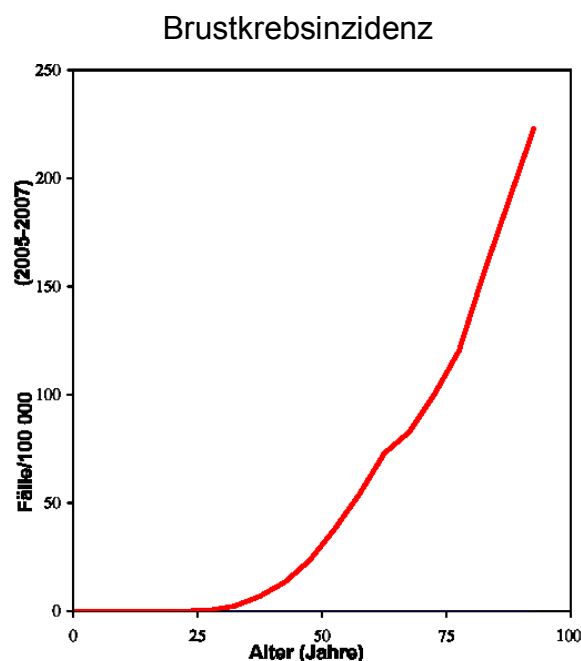


Abb. 1 (6)

1.2 Risikofaktoren

- **Alter:** Die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, nimmt mit dem Alter deutlich zu. Während das Risiko einer 30-34 Jahre alten Frau innerhalb

eines Jahres ein Mammakarzinom zu entwickeln bei 1:5.000 liegt, beträgt das Ein-Jahres-Erkrankungsrisiko in der Altersgruppe von 75-79 Jahren 1:300. ⁽⁵⁾

- **Familien- und Eigenanamnese:** Sind Verwandte ersten Grades, wie Mutter, Schwester oder Tochter, an Brustkrebs erkrankt, kann sich das eigene Risiko auf das Dreifache, bei histologisch gesicherter atypischer Hyperplasie oder Carcinoma in situ in der Eigenanamnese, auf das 12-Fache erhöhen. ⁽⁷⁾
- **Genetische Risikofaktoren:** 5-10% aller Mammakarzinome entstehen aufgrund einer genetischen Prädisposition bei Vorkommen von zwei Genen, BRCA 1 und BRCA 2. Bei Störung dieser Tumorsuppressor-Gene kann die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Mammakarzinoms bis zum 70. Lebensjahr bei circa 80% liegen. Zusätzlich kommt es auch zu einem gesteigerten Risiko für ein Ovariakarzinom. ⁽⁸⁾
- **Alkohol:** Beobachtungen zeigen, dass vermehrter Alkoholkonsum zu einem gesteigerten Brustkrebsrisiko führt. Schon 35-44 g Alkohol pro Tag erhöht das Risiko um 1,3%. Weitere 10 g täglich steigern die Wahrscheinlichkeit um 7,1%. ⁽⁹⁾
- **Geburten:** Nulliparität erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms um 30%.
Zusätzlich hat die frühe Geburt eines Kindes einen günstigen Einfluss auf die Vermeidung von Brustkrebs. Frauen, die erst nach dem 35. Lebensjahr das erste Mal gebären, haben im Vergleich zu Frauen, die bereits vor Vollendung des 20. Lebensjahres ein Kind zur Welt gebracht haben, ein um 40% höheres Brustkrebsrisiko. ⁽¹⁰⁾
- **Stillen:** Das relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken, verringert sich um 4,3% für jedes Jahr Stillen, zusätzlich zur Reduktion von 7% für jede Geburt. ⁽¹¹⁾
- **Adipositas:** Beobachtungen zeigen, dass übergewichtige Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für postmenopausalen Brustkrebs aufweisen. ⁽¹²⁾
- **Orale Kontrazeptiva:** Unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva besteht ein leicht erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Nach Absetzen des Präparates verringert sich die Wahrscheinlichkeit kontinuierlich und ist nach 10 Jahren mit dem Risiko von Frauen, die nie orale Kontrazeptiva erhalten haben, vergleichbar. ⁽¹³⁾

- **Hormon-Ersatz-Therapie:** Unter Durchführung einer Hormon-Ersatz-Therapie über einen Zeitraum von 5 Jahren, steigt das Brustkrebsrisiko um 35%. Nach Absetzen nähern sich die Werten, gleich wie nach dem Gebrauch von oralen Kontrazeptiva, wieder der Norm. (14,15)

1.3 Histologische Subtypen

Das duktale und das lobuläre Karzinom stellen die beiden Haupttypen des invasiven Mammakarzinoms dar.

Während das mit 60% am häufigsten vorkommende, duktale Karzinom vom Milchgangssystem ausgeht, hat das lobuläre Karzinom (circa 10-20%) seinen Ursprung innerhalb der Drüsenläppchen.

Weitere Sonderformen des Mammakarzinoms sind der Morbus Paget, ein duktales Karzinom mit Befall der Mamillenregion, das inflammatorische Karzinom mit diffuser Tumorzellausbreitung in der gesamten Brust und den subepidermalen Lymphspalten und Kapillaren.

Das Mammakarzinom metastasiert oft frühzeitig in die axillären und supraclavikulären, seltener in die retrosternalen Lymphknoten. Hämatogene Metastasen lassen sich vor allem im Skelettsystem, in Lunge, Leber und Gehirn finden.

Über die Hälfte aller Karzinome lassen sich im oberen äußeren Quadranten der Brust lokalisieren. (7,16)

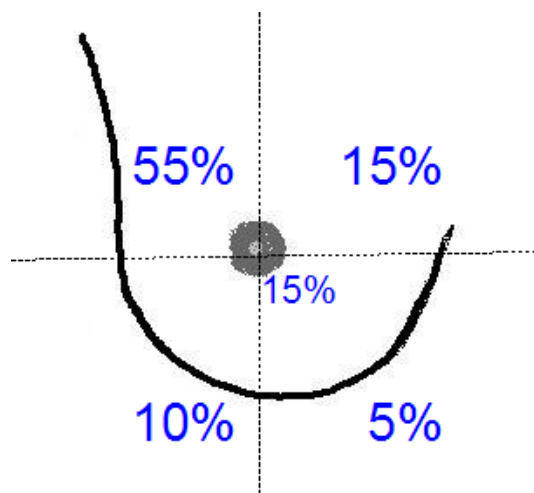


Abb. 2 (17)

2 Radiologische Methoden der Mammadiagnostik

2.1 Mammographie

Unter Mammographie versteht man die Abbildung von Brustgewebe mit Hilfe von Röntgenstrahlung. Die Anfänge dieser Methode reichen bis ins Jahr 1913 zurück, als man erstmals versucht hat mit Hilfe von Röntgenstrahlen Tumore in der Brust zu diagnostizieren.

Während der Aufnahme ist die Kompression der Brust von großer Bedeutung. Dadurch lässt sich einerseits die Dicke des zu durchstrahlenden Gewebes deutlich verringern und die Untersuchung kann mit einer deutlich geringeren Strahlendosis durchgeführt werden. Auf der anderen Seite ist die Brust während der Untersuchung gut fixiert, was sich positiv auf die Reduktion der geometrischen, sowie Bewegungsunschärfe auswirkt. Beides führt zu einer gesteigerten Bildqualität.

In den letzten Jahren haben sich zusehends digitale Mammographie-Aufnahmegeräte etabliert, die als kassettenbasierte Speicherfoliensysteme oder digitale Vollfelddetektorsysteme betrieben werden können. Die Vorteile der digitalen Mammographie gegenüber den Film-Folien-Systemen liegen in der einfacheren digitalen Bildarchivierung und – Kommunikation, sowie in der Möglichkeit der Bildnachbearbeitung. Dadurch wird die Anzahl an Wiederholungsaufnahmen reduziert.

Nederend et al. und Pisano et al. konnten in ihren Studien beide eine höhere Karzinom-Entdeckungsrate durch digitale Mammographiesystemen im Vergleich zu analogen Geräten feststellen. Besonders deutlich war dies für prä- und perimenopausalen Frauen mit dichtem Brustgewebe. (16,18-22)

2.1.1 Durchführung

Grundsätzlich erfolgt die Untersuchung im Stehen und es werden beidseits jeweils zwei Aufnahmen in unterschiedlichen Einstellungen durchgeführt, auch als 2-Ebenen-Mammographie bezeichnet.

Dadurch entstehen zweidimensionale Röntgenbilder vom Brustgewebe aus verschiedenen Perspektiven. Durch den Abgleich der beiden Bilder kann der Arzt sich einen räumlichen Eindruck von der Lage einzelner Strukturen, auch möglicher Veränderungen, in der Brust verschaffen.

Dem Standard entsprechen folgende Ebenen:

- Mediolaterale Schrägaufnahme (MLO): Der Strahlengang verläuft im 45°-Winkel parallel zum Verlauf des Musculus pectoralis.
- Kraniokaudale Aufnahme (CC): Senkrecht verlaufender Strahlengang.

(16,18,19,23)

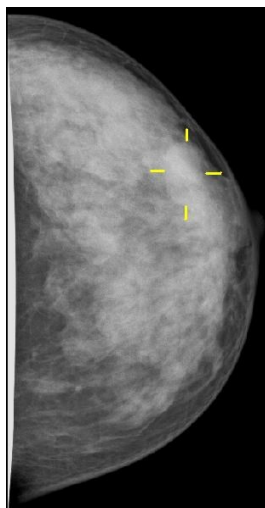


Abb. 3 (24)

Von der Deutschen Röntgengesellschaft wurden die sogenannten PGMI-Kriterien (perfekt, gut, mäßig, inadäquat) zu Beurteilung der Einstelltechnik ausgearbeitet.

Folgende Kriterien müssen für eine perfekte Aufnahme erfüllt sein:

- MLO-Aufnahme: Brustparenchym vollständig, Pektoralismuskel bis in Höhe der Mamille abgebildet, Pektoralismuskel über einen Winkel von mindestens 20 Grad abgebildet, Mamille im Profil, inframammäre Falte entfaltet und klar abgebildet.
- CC-Aufnahme: Brustparenchym adäquat abgebildet, Pektoralisrand am hinteren Rand abgebildet, Mamille im Profil, medialer Rand der Brust abgebildet, axillärer Drüsenkörperanteil komplett abgebildet. (16)



Kreuz markiert Läsion Abb. 4 (25)

Ergänzend können noch weitere mammographische Spezialaufnahmen angefertigt werden, wie zum Beispiel streng seitliche Aufnahmen, Vergrößerungsaufnahmen zur besseren Beurteilung von Mikrokalzifikationen oder Spot-Kompressionsaufnahmen bei Überlagerungsphänomenen. (16)

2.1.2 Indikation

Das Einsatzgebiet der Mammographie beschränkt sich im Grunde auf folgende Gebiete:

a. Abklärung auffälliger klinischer Befunde:

Bei suspekten Tastbefunden, Haut- oder Areolenveränderungen, pathologischer Mamillensekretion, sowie einseitigem Brustschmerz sollte zum Ausschluss einer Pathologie eine Mammographie durchgeführt werden. Grundsätzlich gilt jedoch, je jünger die betroffene Patientin ist, desto zurückhaltender sollte man mit dem Einsatz dieser Untersuchung sein, um besonders junge Frauen nicht leichtsinnig den Risiken ionisierender Strahlung auszusetzen.

b. Früherkennung des Mammakarzinoms im Sinne des Screenings:

Untersuchung von asymptomatischen Frauen in einer zuvor festgelegten Altersgruppe mit dem Ziel Brustkrebs in einem frühen, leichter zu behandelnden Stadium zu entdecken.

c. Im Rahmen der Tumor-Nachsorge:

Bei Zustand nach brusterhaltender Therapie oder nach Ablatio werden üblicherweise regelmäßige Mammographie-Kontrolluntersuchungen zum Rezidiv- und Zweit-Karzinom-Ausschluss durchgeführt.

d. Einsatz in der interventionellen Mammadiagnostik im Rahmen der Biopsiesteuerung. (16,18,19)

2.1.3 Beurteilung

Anfänglich muss die Bildqualität und Vollständigkeit der durchgeführten Aufnahme überprüft werden, um anschließend, am besten im Vergleich zu Voruntersuchungen, das abgebildete Gewebe auf pathologische Veränderungen zu inspizieren. Sollte eine Läsion gefunden werden, muss diese in Hinblick auf Größe, Lokalisation, Form, Begrenzung und Dichte genau beschrieben werden.

Zusätzlich sollte die Brustparenchymdichte nach den Richtlinien des American College of Radiology (ACR) kategorisiert und festgehalten werden.

Abschließend wird der Befund nach den BI-RADS-Kriterien bezüglich der Karzinomwahrscheinlichkeit eingeschätzt. (16,18)

2.1.3.1 BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

Aufgrund der großen Variationsbreite der Qualität von Mammographie-Befunden entwickelte das American College of Radiology unter Mitarbeit zahlreicher Organisationen wie dem National Cancer Institute oder den Centers for Disease Control and Prevention im Jahr 1986 das Breast Imaging Reporting and Data System, kurz BI-RADS. Dieses System ermöglicht die Standardisierung der Befunderhebung, in dem es klare und prägnante Befundung anregt und keinen Platz für zweideutige Beschreibungen lässt. Es beinhaltet einerseits eine klare terminologische Übersicht, andererseits Richtlinien für eine strukturierte Befunderhebung sowie ausgearbeitete Beurteilungskriterien zur Einordnung des vorliegenden Befundes in eine von sechs Kategorien und die damit verbundene Empfehlung. (26)

BI-RADS Kategorien				
	Bewertung	Beschreibung	Empfehlung	Karzinom-wahrscheinlichkeit
0	Inkomplett	Befund nicht näher zu klassifizieren	Zusätzliche Diagnostik, wie Spot-Kompressions-Aufnahmen, Vergrößerungsaufnahmen, Sonographie, etc.	/
1	Negativ	Normales Erscheinungsbild	Routine-Screening	0%
2	Gutartiger Befund	Mammographisch erkennbare Veränderung ohne Hinweis auf das Vorliegen einer malignen Läsion	Routine-Screening	0%
3	Wahrscheinlich gutartiger Befund	Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gutartige Veränderung	Follow-up mit kurzem Intervall, um Stabilität der Veränderung sicherzustellen	$\leq 2\%$
4	Suspekte Veränderung	Kein charakteristischer, aber möglicher Hinweis auf Malignität	Biopsie sollte in Erwägung gezogen werden	3-95%
5	Hochgradiger Verdacht auf Bäsartigkeit	Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms	Indikation für Intervention	$>95\%$

Tab. 2 (26,27)

2.1.3.2 ACR (American College of Radiology)

Neben den oben erwähnten BI-RADS-Kategorien, hat das American College of Radiology mit der ACR-Klassifikation ein weiteres wichtiges mammographisches Bewertungssystem geschaffen. Hierbei wird die Parenchymdichte der weiblichen Brust in Kategorien von I bis IV eingeteilt und man kann somit zeitgleich eine Aussage über die erwartete Sensitivität des Mammogramms treffen. Da Fettgewebe in der Mammographie-Aufnahme dunkel erscheint, ist es einfacher malignom-verdächtige Veränderungen bei Frauen mit niedriger Dichtekategorie zu entdecken, als bei jenen mit dichtem Brustgewebe, das annähernd die gleiche mammographische Dichte und somit Bildhelligkeit besitzt als die fragliche Läsion selbst.

Eine Studie von Mandelson et al. aus dem Jahr 2000 untersuchte innerhalb eines U.S.-amerikanischen Früherkennungsprogramms den Zusammenhang zwischen Brustdichte und dem Auftreten von Intervall-Karzinomen, das sind Karzinome die im Screeningintervall nach einer negativen Untersuchung symptomatisch werden und erst dadurch entdeckt werden. Als Resultat daraus ging hervor, dass Frauen mit sehr dichtem Brustgewebe ein bis zu 6-fach erhöhtes Risiko haben ein Intervall-Karzinom zu entwickeln. Als Hauptursache wird hierfür angenommen, dass die Genauigkeit der Mammographie mit zunehmender Dichte sinkt und so kleine Tumore leicht übersehen werden. Die mammographische Sensitivität in dieser Studie lag bei Parenchymdichte ACR I bei 80%, bei ACR IV aber nur mehr bei 30%. (28,29)

ACR-Klassifikation		
	Beschreibung	Anteil des Drüsenparenchym am Gesamtvolumen
ACR I	Die Brust besteht nahezu ausschließlich aus Fettgewebe	< 25%
ACR II	Verstreute fibroglanduläre Verdichtungen.	25-50%
ACR III	Überwiegend dichte Brust	51-75%
ACR IV	Extreme Dichte	> 75%

Tab. 3 (28,30)

2.1.4 Grenzen der Methode

Die Sensitivität der Mammographie liegt laut Kolb et al. bei circa 77%. Je dichter das Brustgewebe jedoch wird, desto mehr verringert sich diese auf Werte unter 50% bei Gewebedichte der Klassifikation ACR IV.

Da sich niedere ACR-Klassen grundsätzlich eher bei älteren Frauen finden, bei denen es postmenopausal zu einer physiologischen Involution des Drüsengewebes durch Fettgewebe kommt, hat somit auch das Alter einen Einfluss auf die Genauigkeit der Mammographie. (16,18,31)

2.2 Sonographie

Die Sonographie ist ein Schnittbildverfahren, das auf der Aussendung von Ultraschallwellen und dem Empfang der im Gewebe reflektierten Schallwellen (Echos) basiert. Beim Durchtritt durch biologisches Gewebe unterschiedlicher Dichte werden die Schallwellen aufgrund von Absorption, Streuung, Brechung und Divergenz abgeschwächt und zu einem gewissen Teil reflektiert, was die Grundlage der Bildgebung darstellt. Die Amplitudendifferenz zwischen ausgesandter Welle und Echo und die Laufzeit, darunter versteht man die Dauer zwischen Aussenden und Empfangen, geben Rückschlüsse auf die Dichte des durchstrahlten Gewebes, beziehungsweise dessen Lage innerhalb des Körpers.

Bei der Mammasonographie liegt die Schallwellenfrequenz bei über 10 MHz.

Diese Methode hat ihren Ursprung in den 1950er Jahren, als man erstmals versuchte den Körper mittels weiter entwickelter Radarverfahren der U.S. Navy zu untersuchen. Erst in den letzten 20 Jahren hat die Sonographie Dank des technischen Fortschritts und der Entwicklung hochauflösender Schallköpfe sowie leistungsfähiger Computersysteme innerhalb der Mammadiagnostik an Bedeutung gewonnen. Heute zeigt sich der hohe Stellenwert dieser Methode besonders bei Frauen mit mammographisch dichtem Brustparenchym, bei denen die diagnostische Sicherheit der Mammographie abnimmt. (16,18,32)

2.2.1 Durchführung

Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonographie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammae möglichst unter Einbeziehung der Axilla.

Die Untersuchung wird in Rückenlage mit über dem Kopf gehaltenen Armen durchgeführt. Bei der so vorgegebenen Positionierung spannt sich die Brust optimal vor der Thoraxwand aus, was eine ungewünschte Mobilität des Organs während der Untersuchung sowie auch dessen Schichtdicke reduziert.

Der Schallkopf wird senkrecht zur Haut positioniert und unter leichtem Auflagedruck werden das komplette Parenchym, sowie die Axilla, radiär- oder

mäanderförmig inspiziert. Bei der Untersuchungstechnik ist besonders auf überlappende Schnittebenen zu achten, sodass eine lückenlose Durchuntersuchung der gesamten Brust gewährleistet werden kann. (16,33)

2.2.2 Indikation

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sehen zurzeit folgende Einsatzgebiete für die Mammasonographie:

- die weitere Abklärung auffälliger Tastbefunde,
- die weitere Abklärung klinisch okkulten Mammographie- oder MRT-Befunde,
- die zusätzliche Beurteilung mammographisch dichter Drüsenkörper,
- eine Durchuntersuchung bei Hochrisiko-Situation,
- die Unterstützung interventioneller Techniken in der Mammadiagnostik.

(33,34)

2.2.3 Beurteilung

Gleich wie die Befundung der Mammographie hat die Beurteilung der Sonographie ebenfalls in einer geordneten Reihenfolge zu erfolgen.

Findet sich eine suspektere Läsion, muss diese in zwei Ebenen durch Drehung des Schallkopfes um 90 Grad dargestellt und in Hinblick auf Größe, Lokalisation, Form, Begrenzung und Dichte genau beschrieben werden. Die Lokalisation beinhaltet Seitenangabe, Angabe des Quadranten, am besten in Form einer Uhrzeit auf einem gedachten Ziffernblatt auf der Brust und des Abstandes zur Haut/Mamille.

Die Einschätzung des Befundes, beziehungsweise die Empfehlung einer Intervention erfolgt analog des mammographischen BI-RADS-Systems. (16,18,33,35)

2.2.4 Sonographische Kriterien zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen

- **Form:** Das American College of Radiology (ACR) regt mit seinem BI-RADS-System für Sonographiediagnostik eine Unterteilung der Formbeschreibung in rund, oval, lobuliert oder irregulär an.
- **Orientierung:** Gibt die Ausrichtung des längsten Querdurchmessers einer Läsion im Vergleich zur Brustwand an. Bei antiparalleler Tumorausrichtung ist das Risiko für Malignität um das Vierfache erhöht.
- **Ränder:** Es empfiehlt sich die Unterscheidung zwischen scharf und unscharf begrenzt, wobei sich eine unscharfe Begrenzung noch weiter in angulär, mikrolobuliert und spikuliert einteilen lässt. Bei über 90% aller Mammakarzinome finden sich unscharf konfigurierte Ränder.
- **Echogenität:** Die Echogenität beschreibt die sonographische Dichte einer Läsion im Vergleich zum benachbarten Gewebe.
Mit einer Odds-Ratio von 0,45 stellt sie keinen verlässlichen diagnostischen Parameter dar, ist aber bei der Lokalisation von Läsionen hilfreich.
- **Posteriore Phänomene:** Diesbezüglich wird zwischen dorsaler Schallverstärkung und Schallabschwächung unterschieden. Zystische Strukturen gehen in erster Linie mit einer dorsalen Schallverstärkung einher, weil beim Durchtritt der Schallwellen durch eine mit Flüssigkeit gefüllte Zyste weniger Energie verloren geht, als beim Durchtritt durch das Umgebungsgewebe.
Bei Auftreten einer dorsalen Schallabschwächung ist die Wahrscheinlichkeit für Malignität leicht erhöht. Jedoch weisen auch viele benigne Läsionen, wie Fibrose, eine dorsale Schallabschwächung, auch Schallschatten genannt, auf
- **Komprimierbarkeit/Verschiebbarkeit:** Während der Untersuchung lässt sich mit dem Schallkopf Druck auf die fragliche Läsion ausüben und sich so ihre Komprimierbarkeit und Verschiebbarkeit beurteilen. Nicht komprimierbare, unverschiebbare Befunde weisen ein 31-fach erhöhtes Malignitätsrisiko auf.
- **Veränderung der Umgebungsarchitektur:** Durch infiltratives Wachstum und Unterbrechung der sogenannten Cooper-Ligamente kommt es bei knapp 90% der Mammakarzinome zu einer veränderten Umgebungsarchitektur. (18,30)



Abb. 5 (36)

Hong et al. beschrieben 2004 eine spikuliert Begrenzung, irreguläre Form und eine antiparallele Tumorausrichtung mit positiven Vorhersagewerten von 86%, 62% und 69%, als Kriterien mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für Malignität. Eine scharfe Begrenzung und eine parallele Ausrichtung sprechen dagegen für benigne Läsionen. (37)

Bei Buchberger et al. sind die zuverlässigsten sonographischen Kriterien für Malignität unscharfe Begrenzung, antiparallele Tumorausrichtung und Spikulierungen. Diese Kriterien weisen mit einer Odds-Ratio von über 6,3, eine Wahrscheinlichkeit größer 50% für das Vorhandensein eines Karzinoms auf (Tab. 5). (38)

	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert	Odds-Ratio
Spikulierung	42,8%	96,6%	52,2%	95,2%	6,6
unscharfe Begrenzung	28,6%	99,4%	80,0%	94,1%	10,1
antiparallele Tumorausrichtung	14,3%	99,7%	80,0%	93,1%	10,1
Hypoechogenität	67,9%	91,7%	41,3%	94,0%	5,2
Mikrolobulierung	71,4%	90,8%	40,0%	97,4%	5,1
Schallschatten	64,3%	86,2%	28,6%	96,6%	3,6

Tab. 4 (38)

Bei Fehlen aller in Tab. 5 beschriebenen Charakteristika, beträgt die Wahrscheinlichkeit für Benignität 99,2%. (38)

Die Verlässlichkeit aller oben diskutierten Parameter nimmt bei kleiner Tumorgöße und tiefem Tumorsitz deutlich ab. Chen et al. konnten zeigen, dass die Begrenzung das einzig signifikante diagnostische Kriterium für Läsionen kleiner gleich 1 cm Größe darstellt. (18,39)

2.2.5 Grenzen der Methode

Trotz der Weiterentwicklung von Ultraschallgeräten und hochauflösenden Schallköpfen ist es bis heute nicht möglich mittels Sonographie eine zuverlässige Aussage über mammographisch beschriebene Mikroverkalkungen zu treffen. Da sich diese besonders bei In-situ-Karzinomen finden, ist eine Detektion solcher Malignom-Frühsstadien sehr schwierig. (18)

2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Das MRT ist ein Verfahren, das mit Hilfe eines starken Magnetfelds und Hochfrequenzimpulsen die Bildgebung ermöglicht und somit auf den Einsatz von ionisierender Strahlung verzichtet.

Das Hauptaugenmerk bei der Bilderzeugung liegt auf den Wasserstoffprotonen, die in gebundener Form sehr häufig im Körper vorkommen und sich dort durch ihren Eigenimpuls kreiselähnlich und die eigene Achse bewegen, der sogenannte Kernspin. In einem starken Magnetfeld richten sich die Kernspins entlang den Feldlinien dieses Magnetfelds in paralleler oder antiparalleler Richtung aus. Durch das Einstrahlen von elektrischen Hochfrequenzwellen ist eine Energieübertragung auf die Protonen möglich, das bedeutet sie werden angeregt. Nach Abschalten des Impulses kehren die Protonen wieder in ihren Grundzustand zurück und die zuvor aufgenommene Energie wird in Form eines magnetischen Impulses wieder abgegeben. Dieser wird gemessen und kann dargestellt werden und ist so die Grundlage aller später daraus errechneten Bilder.

Jede MRT-Untersuchung der Brust ist auf die intravenöse Injektion von paramagnetischem Kontrastmittel angewiesen. So werden die Durchblutungsverhältnisse im Brustparenchym dargestellt und Tumore, die meist eine gesteigerte Angiogenese aufweisen und deshalb besser durchblutet sind als das übrige Gewebe, hervorgehoben. (16,18,40,41)

2.3.1 Indikation

- Früherkennung bei Frauen mit einem erhöhten familiären Brustkrebsrisiko, wie zum Beispiel Mutationen des BRCA 1- oder BRCA 2-Gens.
Als alleinige Screeningmethode eignet sich die MRT aufgrund der hohen Untersuchungskosten und vermehrt falsch-positiven Befunde, die zu einer deutlichen Steigerung der Biopsierate führen würden, nicht.
- ergänzende Bildgebung bei mammo- und sonographisch unklaren Befunden
- Rezidivdiagnostik: Mittels MRT-Mammographie kann gut zwischen einem Tumorrezidiv und einer Narbe nach der Operation unterschieden werden.
- präoperatives lokales Staging, besonders zum Ausschluss eines multizentrischen/multifokalen Wachstums bei bestätigtem Karzinom
- Abklärung bei bestätigter axillärer Lymphknotenmetastase und unauffälliger Mammographie
- Karzinom-Verlaufskontrolle unter Chemotherapie
- weiterführende Implantatdiagnostik (16,18,42,43)

2.3.2 Beurteilung

Die Befundung der MRT-Mammographie sollte immer in Zusammenschau mit der vorangegangener Mammographie und Sonographie erfolgen um ein falsch-negatives oder falsch-positives Gesamtergebnis zu vermeiden.

Herdbefunde müssen in Bezug auf ihre Größe, Lokalisation, Form, Begrenzung und ihr Verhalten gegenüber dem Kontrastmittel beschrieben werden. Die Kontrastmittel-Anreicherung des Tumors ist abhängig von der Vaskularisationsdichte und der mikrovaskulären Permeabilität. Die Beschreibung sollte einerseits das Muster der Anreicherung (homogen, inhomogen, randständig

in Form eines Ringenhancements) sowie die Kontrastmittel-Verteilung im zeitlichen Verlauf (zentrifugal, zentripetal, gleichbleibend) beinhalten.

Als abschließende Beurteilung werden auch für die MRT die BI-RADS-Kategorien herangezogen. (18)

3 Grundlagen des Screenings

3.1 Definition

Unter dem Begriff Screening oder Vorsorge versteht man eine organisierte Serviceleistung an einer zuvor definierten Personengruppe, die sich subjektiv guter Gesundheit erfreut. Die Untersuchung von Menschen mit bestimmten individuellen Beschwerden auf mögliche vorhandene Erkrankungen, sowie die kurative Behandlung von Einzelpersonen gilt in diesem Sinne nicht als Screeningmaßnahme. Generelles Ziel aller Vorsorge-Programme ist es, die Gesundheit der Bevölkerung zu verbessern, das heißt Morbidität und Mortalität einer bestimmten Erkrankung zu senken.

Um dies zu erreichen, wird versucht mit Hilfe festgelegter Test- und Diagnoseverfahren Krankheiten in einem Frühstadium zu identifizieren, um dadurch in weiterer Folge der Krankheitsprogression oder einzelner Komplikationen innerhalb des Krankheitsverlaufs entgegenwirken zu können. ⁽⁵⁾

3.2 Richtlinien und Anforderungen:

Screeningmaßnahmen haben sich, wie andere medizinische Interventionen auch, an definierte Prinzipien und ethische Richtlinien zu halten, um möglichen von ihnen ausgehenden Schaden zu minimieren. Vor allem da augenscheinlich gesunde Menschen daran teilnehmen, sollte man noch strenger auf die Einhaltung dieser Kriterien achten und stets Nutzen gegen Risiko abwägen.

Wilson und Jungner haben bereits 1968 in einem umfangreichen WHO-Bericht 10 Entscheidungskriterien über die Angemessenheit eines Screening-/Präventionsprogramms definiert. Diese Kriterien wurden 2003 vom UK-National-Screening-Committee (UK-NSC) weiterentwickelt und dienen der Beurteilung eines Screeningprogramms hinsichtlich Durchführbarkeit, Effektivität und Angemessenheit für bestimmte Krankheiten. ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

3.2.1 Kriterien nach Wilson und Jungner

1. Die Erkrankung soll ein bedeutsames Gesundheitsproblem sein.
2. Die Biologie, der natürliche Verlauf der Erkrankung von der latenten Phase bis zur manifesten Erkrankung muss weitgehend verstanden sein.
3. Die Erkrankung muss eine identifizierbare Frühphase haben.
4. Die Behandlung im Frühstadium muss wirksamer sein als im Spätstadium.
5. Es muss einen geeigneten Test für die Entdeckung der Frühphase geben.
6. Der Test muss für die Bevölkerung annehmbar sein.
7. Die Untersuchungsintervalle des Screening-Tests müssen im vor hinein bekannt sein.
8. Einrichtungen (Ressourcen) müssen a priori verfügbar sein, die den erhöhten Versorgungsbedarf, der durch bevölkerungsbasierte Screening-Programme anfällt (wie z.B. definitive diagnostische Untersuchung, Folgebehandlungen), abdecken.
9. Das Risiko eines mit den Screening-Maßnahmen assoziierten physischen und psychischen Schadens muss bewiesenermaßen geringer sein als der Nutzen (substantieller/moderater Nettonutzen).
10. Die Kosten müssen in einem annehmbaren Verhältnis zum Gesundheitsnutzen des Programms stehen. ⁽⁴⁵⁾

3.2.2 UK-NSC Kriterien

3.2.2.1 Krankheit:

- Die Krankheit soll ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellen.
- Die Epidemiologie und Biologie der Erkrankung einschließlich der Entwicklung vom latenten zum Manifesten Erkrankungsstadium soll ausreichend verstanden sein.
- Es sollen Risikofaktoren oder Erkrankungsmarker sowie Latenzperiode oder frühes symptomatisches Stadium bekannt sein.

- Die kosteneffektiven primären präventiven bevölkerungsbasierten Interventionen sollten – sofern praktikabel – implementiert sein (z.B. Antirauchkampagne). ⁽⁴⁶⁾

3.2.2.2 Test:

- Der Screeningtest soll einfach, sicher und genau sein.
- Die Verteilung der Testmessergebnisse in der Zielpopulation soll bekannt sein und ein adäquater Cut-off-Wert definiert und festgesetzt sein.
- Der Test soll für die Bevölkerung annehmbar sein.
- Es soll eine allgemein akzeptierte Vorgangsweise (agreed policy) für weitere diagnostische Untersuchung(en) von Personen mit positivem Testergebnis geben. ⁽⁴⁶⁾

3.2.2.3 Behandlung:

- Es soll eine wirksame Behandlung oder Intervention für Patienten geben, die durch Früherkennung der Krankheit identifiziert wurden. Die Behandlung im Frühstadium der Krankheit muss erwiesenermaßen von höherem Nutzen sein als in der Spätphase.
- Es soll Evidenz-basierte, allgemein akzeptierte Vorgangsweisen geben, die empfehlen, welchen Personen eine Behandlung – und in welcher Form - anzubieten ist.
- Die Behandlung (clinical management) der Krankheit und deren Ergebnis (outcome) sollte durch alle Leistungserbringer des Gesundheitssystems vor Aufnahme in ein Screening-Programm optimiert werden. ⁽⁴⁶⁾

3.2.2.4 Screening-Programm:

- Es müssen gesicherte Ergebnisse von randomisiert kontrollierten klinischen Studien guter Qualität vorliegen, welche nach dem „intention to treat“-Prinzip analysiert wurden, die belegen, dass das vorgeschlagene Screening-Programm Morbidität und /oder Mortalität der Zielkrankheit reduziert.

- Wo Screening darauf ausgerichtet ist, eine informierte Entscheidungsfindung bei der Zielperson zu ermöglichen (z.B. Screening nach Down Syndrom oder genetischer Anlage für zystische Fibrose), muss Evidenz von qualitativ hochwertigen Studien vorliegen, welche die Genauigkeit des Tests belegen. Die Informationen über den Test und dessen Ergebnis muss für den Betroffenen wertvoll und leicht verständlich sein.
- Es soll Evidenz dafür vorhanden sein, dass das komplette Screeningprogramm (Screeningtest, definitive diagnostische Untersuchung(en), Beratung, Behandlungseingriffe/Intervention) klinisch, gesellschaftlich und ethisch sowohl allen Beteiligten des Gesundheitssystems als auch von der Öffentlichkeit akzeptiert wird.
- Der Nutzen des Screening-/Präventionsprogramms soll den psychischen und physischen Schaden, verursacht durch Screeningtest bzw. dessen Ergebnisse, definitive diagnostische Untersuchung(en) und Behandlungseingriffe, überwiegen.
- Opportunitätskosten des Screening/Präventionsprogramms (inkl. Kosten für Screeningstest, diagnostische Untersuchung(en), Administration, Training und Qualitäts(sicherungs)management) sollen in einem ökonomisch annehmbaren Verhältnis zu den Ausgaben der gesamten medizinischen Versorgung stehen.
- Das Vorliegen eines Plans für das Management wie auch für das Monitoring des Screening-Programms ist unerlässlich. Vereinbarte qualitätssichernde Maßnahmen haben vorab beschlossen zu sein.
- Personalressourcen sowie Einrichtungen für Screeningtests, definitive Diagnose (Referenztests), Behandlung und Programmmanagement sind vor Beginn des Screening-Programms in ausreichender Form zur Verfügung zu stellen.
- Alle anderen Optionen zur Erkrankungsbehandlung sollten bereits berücksichtigt worden sein (z.B. Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen, Alternativleistungen, etc.) um zu gewährleisten, dass keine weiteren Kosten verursachenden Interventionen eingeführt oder laufende Interventionen innerhalb der verfügbaren Ressourcen erhöht werden.
- Evidenz-basierte Informationen mit Aufklärung über die Konsequenzen des Tests, der definitiven diagnostischen Untersuchung(en) und der Behandlung ist

den potentiellen Teilnehmern zur Verfügung zu stellen, um sie bei ihrer informierten Entscheidungsfindung zu unterstützen.

- Ein Druck der Öffentlichkeit auf Verkürzung des Screeningintervalls und Erhöhung der Sensitivität des Testvorgangs ist zu erwarten. Entscheidungen über diese Parameter sind gegenüber der Öffentlichkeit wissenschaftlich zu rechtfertigen. (46)

3.2.3 USPSTF System

Ein weiteres System zur Überprüfung von Screening-Programmen wurde von der „U.S. Preventive Service Task Force“ (USPSTF), einer Einrichtung des U.S. Public Health Service (Gesundheitsverwaltung der U.S. Bundesregierung) entwickelt.

Hierbei arbeitet man mit dem analytischen „framework“, der für alle in einem Screening relevante Kriterien ein logisches Gesamtkonstrukt aus Kausalketten baut. Dieser „framework“ erlaubt anschließend die Beurteilung der Qualität (Verlässlichkeit) aller bekannten Studien (Evidenz) im Gesamtzusammenhang des Vorsorge-Programms nach einem 3-Kategorien-Schema in gut, befriedigend oder schwach. Durch die Kenntnis der einzelnen Qualitäten der Evidenzen gemeinsam mit dem Netto Nutzen der Intervention, darunter versteht man das Ausmaß des möglichen Nutzens in Beziehung zum möglichen Schaden, kann im nächsten Schritt der Gesamtempfehlungsgrad (strenght of recommendation) ermittelt werden. (47)

	Stärke (Ausmaß) des Netto Nutzen			
Stärke/Qualität der Evidenz	substanziell	moderat	gering	null/negativ
gut	A	B	C	D
befriedigend	B	B	C	D
schwach	I	I	I	I

Tab. 5 (47)

3.2.3.1 Definition der Empfehlungsgrade:

- A Die USPSTF spricht eine starke Empfehlung für die Einführung eines Screening-Präventionsprogramms aus. Es wurde gute Evidenz für den Gesundheitsnutzen gefunden und der Nutzen überwiegt substantziell den Schaden.
- B Die USPSTF spricht eine Empfehlung für die Einführung eines Screening-Präventionsprogramms aus. Es wurde mindestens befriedigende Evidenz für den Gesundheitsnutzen gefunden und der Nutzen überwiegt entweder substantziell oder moderat den Schaden.
- C Die USPSTF gibt weder eine Empfehlung für noch gegen die Einführung eines Screening-Präventionsprogramms ab. Es wurde mindestens befriedigende Evidenz für den Gesundheitsnutzen gefunden, aber die Nutzen/Schadensbilanz ist zu ungünstig, um eine allgemeine Empfehlung zu rechtfertigen.
- D Die USPSTF spricht eine Empfehlung gegen die Einführung eines Screening-Präventionsprogramms aus. Es wurde zumindest befriedigende Evidenz für den fehlenden Gesundheitsnutzen gefunden, oder der Schaden überwiegt den Nutzen.
- I Die USPSTF stellt fest, dass die Stärke/Qualität der Evidenz unzureichend ist, um eine Empfehlung für oder gegen die Einführung eines Screening-Präventionsprogramms auszusprechen. Es fehlt die Evidenz für bzw. gegen den Gesundheitsnutzen; oder die Evidenz ist von minderer Qualität; oder die Evidenz ist widersprüchlich und der Netto Nutzen kann nicht bestimmt werden. (47)

3.3 Eignungskriterien eines Screeningtests

Die Gültigkeit eines Testverfahrens wird in erster Linie über die Begriffe Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert bestimmt. Diese Parameter liefern eine Aussage darüber, wie genau das Verfahren im Stande ist, gesunde von kranken Teilnehmern des Vorsorgeprogramms zu trennen. (5)

		Krankheit	
		Positiv	Negativ
Test	Positiv	Richtig-Positiv a	Falsch-Positiv b
	Negativ	Falsch-Negativ c	Richtig-Negativ d

Tab. 6 ⁽⁵⁾

3.3.1 Sensitivität

Unter Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass der Screeningtest tatsächlich „Kranke“ als krank erkennt, das heißt den „wahren Positiven“ ausfindig macht.

$$\text{Sensitivität} = a / [a + c] \text{ (5)}$$

3.3.2 Spezifität

Spezifität ist die Fähigkeit den „wahren Negativen“, also „Gesunde“ als gesund, zu erkennen.

$$\text{Spezifität} = d / [b + d] \text{ (5)}$$

3.3.3 Positiver Vorhersagewert

Darunter versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass der Untersuchte auch tatsächlich krank ist, wenn der Test ein positives Ergebnis liefert.

$$\text{Positiver Vorhersagewert} = a / [a + b] \text{ (5)}$$

3.3.4 Negativer Vorhersagewert

Analog dazu gibt der negative Vorhersagewert die Wahrscheinlichkeit an, dass der Untersuchte gesund ist, wenn der diagnostische Test negativ ausfällt.

$$\text{Negativer Vorhersagewert} = d / [c + d] \text{ (5)}$$

3.4 Mögliche Nebeneffekte des Screenings

Wie bei nahezu allen medizinischen Interventionen, sind auch mit einer Screeninguntersuchung gewisse Nachteile und Schadenspotenziale verbunden.

Eine Fehlinterpretation, zum Beispiel, ist der sogenannte lead-time bias. Darunter versteht man die fälschlicherweise angenommene Überlebenszeitverlängerung, ohne dabei zu berücksichtigen, dass der Diagnosezeitpunkt der Krankheit durch die Screeningmaßnahme vorverlegt wurde.

Innerhalb der meisten Krankheitsbilder gibt es unterschiedliche Verlaufsformen, von langsam fortschreitend bis schnell, aggressiv wachsend. Durch ein Vorsorgeprogramm werden besonders die langsamen, weniger aggressiven Verläufe entdeckt, was zu einer möglichen Überschätzung des Screening-Nutzens führen kann (length time bias). Zusätzlich kann es so zur Behandlung von Erkrankungen, besonders von Tumoren, die sich nie klinisch geäußert hätten, und Therapie-assoziierten Risiken kommen.

Jede medizinische Intervention, so auch eine Screeninguntersuchung, kann Spezifität und Sensitivität nie zu 100% erfüllen, das heißt, es kommt immer auch zu falsch-positiven und damit verbundener zusätzlicher Abklärung und psychischer Belastung des Patienten, sowie falsch-negativen Befunden, die fälschlicherweise ein Sicherheitsgefühl vermitteln und die Krankheitsdiagnose unnötig verzögern.

Zusätzlich kann auch von der Screeninguntersuchung selbst ein gewisses Risikopotential ausgehen. Ein Beispiel hierfür bietet die Darmkrebsvorsorge, in der ab dem 50. Lebensjahr die Durchführung einer regelmäßigen Coloskopie empfohlen wird, mit dem Ziel Karzinomvorstufen frühzeitig zu erkennen und abzutragen, bevor ein invasives Colon-Karzinom überhaupt entstehen kann. Verbunden mit dieser Untersuchungsmethode ist aber auch eine gewisse Rate an

Komplikationen. Bei 0,3% aller Coloskopien kommt es zu einer schweren Blutung, bei 0,1% zu einer Darmperforation und 0,02% aller untersuchten Patienten sterben bedingt durch die oben genannten Untersuchungskomplikationen. (5,48,49)

4 Brustkrebsscreening in der Europäischen Union

Im Juni 2003 hat das Europäische Parlament alle Mitgliedstaaten dazu angehalten, einheitliche, flächendeckende Brustkrebs-Früherkennungsprogramme zu organisieren, in der Hoffnung die Brustkrebsmortalität zukünftig europaweit um bis zu 25% zu reduzieren und Unterschiede bezüglich der Überlebensrate zwischen den einzelnen Staaten zu minimieren.

Hierfür wurden die „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ von einer internationalen Expertengruppe ausgearbeitet, um den einzelnen Staaten Richtlinie für die Implementierung der einzelnen Systeme zu schaffen. ⁽⁵⁰⁾

4.1 Eckpunkte der „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“

- Brustkrebsscreening ist ein multidisziplinärer Prozess, mit dem Ziel Mortalität und Morbidität der Erkrankung zu senken, ohne die Gesundheit der Teilnehmerinnen zu gefährden.
- Teilnahmeberechtigt sollten nur asymptomatische Frauen sein.
- Die Zielgruppe sollte ausreichend Information erhalten, die sich möglichst Evidenz-basiert, verständlich und auf die einzelnen Ansprüche der Teilnehmerinnen zugeschnitten zu präsentieren hat.
- Brustkrebsscreeningmaßnahmen sollten seitens der Gesundheitspolitik öffentlich direkt für 50- bis 69-jährige Frauen im 2-Jahres-Intervall angeboten werden.
- Mammographie bleibt der Hauptfeiler der Screeningmaßnahmen.
- Regelmäßige technische Überprüfung aller für das Screening verwendeter Geräte, um eine konstant hohe Bildqualität bei möglichst niedriger Strahlendosis zu gewährleisten. Empfehlenswert sind digitale Mammographiegeräte.

- Gewissenhafte Durchführung der Mammographie, um die Rate an Neuaufnahmen zu verringern und eine möglichst hohe Bildqualität zu erreichen.
- Alle beteiligten Screeningstandorte sollten nach einem einheitlichen, europaweit gleichen Protokoll vorgehen.
- Alle am Früherkennungsprogramm beteiligten Personen müssen über eine geeignete Grundausbildung, eine Spezialisierung in Richtung Brustkrebscreening sowie fortlaufende Weiterbildungen verfügen.
- Qualitätssicherung sollte für alle beteiligten Standorte verpflichtend sein.
- Fortlaufende Evaluierung der Programmeinführung, der Zielpopulation, des Screeningtests und dessen Resultate sowie des Outcome bezüglich Brustkrebsdiagnosen und deren Behandlung sollten durchgeführt werden. (50)

Die unten angeführte Tabelle enthält eine Zusammenfassung weiterer Parameter, die als Richtwerte für die nationalen Früherkennungsprogramme dienen sollen.

	toleriert	empfohlen
Verhältnis aller teilnehmenden zu allen eingeladenen Frauen	> 70%	> 75%
Anzahl der radiologisch-korrekt durchgeführten Untersuchungen	97%	> 97%
Anzahl der Teilnehmerinnen, die über das weitere Vorgehen und die Dauer bis zum Erhalt des Ergebnisses, informiert werden	100%	100%
Anzahl der Teilnehmerinnen, die aufgrund eines technischen Fehlers erneut untersucht werden müssen	< 3%	< 1%
Anzahl der Teilnehmerinnen, die zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung eine zusätzliche Bildgebung benötigen, um den Mammographie-Befund weiter zu klassifizieren	< 5%	< 1%
Anzahl der gescreenten Frauen, die vorzeitig nachkontrolliert werden müssen	< 1%	0%
Krebserkennungsrate, als Vielfaches der erwarteten Brustkrebsinzidenz ohne Durchführung eines Screenings (IR)		
- bei Erstuntersuchungen	3 x IR	> 3 x IR
- bei Folgeuntersuchungen	1,5 x IR	> 1,5 x IR
Anzahl der im Screening entdeckten invasiven Karzinome	90%	80-90%
Anzahl der Lymphknoten-negativen Tumore		
- bei Erstuntersuchungen	keine Angabe	>70%
- bei Folgeuntersuchungen	75%	>75%

Anzahl der invasiven, im Screening entdeckten Karzinome mit einem Durchmesser <= 10 mm		
- bei Erstuntersuchungen	keine Angabe	>= 25%
- bei Folgeuntersuchungen	>= 25%	>= 30%
Zeitspanne, gemessen in Werktagen (wd) zwischen:		
- Mammographiescreening und Resultat	15 wd	10 wd
- Mammographiescreening-Resultat und Besprechen weiterer Therapieoptionen	5 wd	3 wd
- Entscheidung für eine Operation und frühesten angebotenen OP-Termin	15 wd	10 wd

Tab. 7 (50)

4.2 Umsetzung der „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“

2007 gab es über 59 Millionen Frauen in der empfohlenen Alters-Zielgruppe zwischen 50 und 69 Jahren innerhalb der Europäischen Union, wovon weniger als die Hälfte, circa 41%, zur Teilnahme in Staaten mit bereits fertig ausgeführten Programmen berechtigt war. 44% lebten in Staaten, in denen die Implementierung noch nicht abgeschlossen werden konnte und 7% in Ländern mit Früherkennungssystemen in der Pilot-, oder Planungsphase. (51,52)

EU-Staaten mit einem bevölkerungsbezogenem Brustkrebs-Früherkennungsprogramm im Jahr 2007			
Implementierung abgeschlossen	Implementierungs-Phase	in der Pilotphase	in Planung
Belgien	Dänemark	Österreich	Malta
Estland	Deutschland		Rumänien
Finnland	Irland		Slowenien
Frankreich	Italien		
Luxemburg	Polen		
Niederlande	Portugal		
Schweden	Tschechische Republik		
Spanien			
Ungarn			
United Kingdom			
Zypern			

Tab. 8 (51)

Mittlerweile wurden bereits in vielen Ländern die eingeführten Früherkennungsprogramme evaluiert mit durchwegs sehr zufriedenstellenden Ergebnissen. Zum Beispiel kam es in den Niederlanden 11 Jahre nach Implementierung des Screenings zu einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um 19,9% bei Frauen zwischen 55 und 74 Jahren. ⁽⁵²⁾

Obwohl von beinahe allen EU-Staaten die Forderung nach einem organisierten, bevölkerungsbezogenen Brustkrebscreening unterstützt wird, unterscheiden sich die einzelnen Programme deutlich voneinander. Besonders anschaulich ist dies in Bezug auf die Altersbeschränkung der Zielpopulation. Die weiteste Spanne, zum Beispiel, wiesen 2007 einige schwedische Regionen mit Screeningberechtigung für Frauen von 40 bis 74 Jahren auf. Währenddessen in Estland, weiten Teilen Finnlands und geplant in Malta nur 50- bis 59-Jährige teilnahmeberechtigt sind. Zusätzlich herrscht auch bezüglich des Screeningintervalls Uneinigkeit. Der Großteil aller Mitgliedstaaten hat das in den „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ empfohlene 2-Jahres-Intervall übernommen. Malta und UK betreibt Systeme mit 3-jährigen Abständen zwischen den Vorsorgeuntersuchungen. ⁽⁵¹⁾

4.3 Brustkrebs-Früherkennung in Schweden

Bereits 1985 hat das Swedish Board of Health and Welfare die Einführung eines landesweiten bevölkerungsbezogenen Früherkennungsprogramms empfohlen, das in den Jahren von 1985 bis 1997 flächendeckend implementiert wurde. ⁽⁵³⁾

Zurzeit werden alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zur Screeninguntersuchung eingeladen. In weiten Teilen des Landes sind zusätzlich auch 40- bis 49-Jährige beziehungsweise 70- bis 74-Jährige anspruchsberechtigt. Die Untersuchung beinhaltet eine Mammographie beider Brüste in zwei Ebenen. Zusätzliche Methoden wie eine Sonographie, zum Beispiel, sind nicht Bestandteil des Screenings.

Mit einer Teilnahmerate zwischen 75-85% rangiert das schwedische Programm unter den am besten etablierten Screeningsystemen weltweit. (53)

Auch vor der offiziellen Empfehlung 1985 gab es in Schweden seit den späten 70er-Jahren in vielen Bezirken Pilotprojekte zum Thema Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammographie. Diese bevölkerungsbasierten Projekte verglichen zum Screening eingeladene Frauen mit nicht eingeladenen Frauen bezüglich Brustkrebsmortalität. (54,55)

Der Swedish Two-County Trial zum Beispiel, ein Pilotprojekt in Dalarna und Östergötland, konnte als erste Studie überhaupt eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch Mammographiescreening zeigen. Frauen zwischen 40 und 74 Jahren wurden von 1977/1978 bis 1985 in Intervallen zwischen 24 und 33 Monaten mittels Mammographie in einer Ebene untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Es ergab sich eine um bis zu 30% verringerte Mortalität in der Screening-Gruppe, die auch nach knapp 30 Jahren noch konstant blieb. Auch bei anderen Projekten, wie dem Malmö oder Stockholm Trail, zeigten sich bei ähnlichem Studiendesign Reduktionsraten von circa 21%. (54,56,57)

4.4 Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

Deutschland verfügt bereits seit 2005 über ein qualitätsgesichertes, bevölkerungsbezogenes Screening-Programm, an dem symptomfreie Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren in zweijährigen Intervallen teilnehmen können. Ähnlich dem geplanten Österreichischen Vorsorge-Programm erhalten anspruchsberechtigte Frauen alle zwei Jahre einen Einladungsbrief, der sie ohne weitere ärztliche Überweisung zur Teilnahme am Programm berechtigt. Weiter können auch Frauen außerhalb der vorgegebenen Altersgrenzen von sich aus um Einladung ansuchen. Der Anteil dieser Selbsteinladerinnen gemessen an der Gesamtanzahl aller am Screening teilnehmenden Frauen beträgt in Deutschland durchschnittlich 5%. (52,58,59)

4.4.1 Struktureller Aufbau und Organisation

Die erste Anlaufstelle für die bundesweit circa 10 Millionen anspruchsberechtigte Frauen ist eine von insgesamt 94 „Screeningeinheiten“, im Weiteren als SE bezeichnet. Diese SE wird von einem Programmverantwortlichen Arzt (PVA) geleitet, der ein Team von Ärzten (Befunder) und Radiologietechnologen koordiniert und für die vorgeschriebenen Qualitätssicherungsmaßnahmen verantwortlich ist. Eine SE muss aus mindestens einer Mammographie-Einheit, in der die Röntgenaufnahmen der Brust erstellt werden, und aus mindestens einer Abklärungseinheit bestehen, in der bei Bedarf etwaige Auffälligkeiten am Screeningmammogramm durch den PVA genauer untersucht werden können.

Zuständig für das Einladungssystem sind die 13 „Zentralen Stellen“, die mit Hilfe der Adresdaten, bereitgestellt durch die Meldeämter, Einladungen generieren und sie an alle anspruchsberechtigten Frauen versenden.

Die „Kooperationsgemeinschaft Mammographie“ gemeinsam mit ihren 5 überregionalen Referenzzentren ist verantwortlich für die Screeningorganisation und –koordination auf Bundesebene sowie für die Überwachung des Früherkennungsprogramms. Im Speziellen obliegt ihr die Zertifizierung/Rezertifizierung der einzelnen SE und aller beteiligten Befunder und Radiologietechnologen, deren Fortbildung und die Evaluation der Screening-Effektivität und der Qualitätssicherungsmaßnahmen. (52,58,59)

4.4.2 Ablauf

Jede teilnahmeberechtigte, beziehungsweise jede selbsteinladende Frau erhält mit ihrem Einladungsbrief einen Termin in einer SE, in der von einem Radiologietechnologen je zwei Mammographie-Aufnahmen (craniocaudal und mediolateral – oblique) pro Brust angefertigt werden. Anschließend werden die Aufnahmen von zwei Ärzten getrennt voneinander befundet, auch Doppelbefundung, oder Vier-Augen-Prinzip genannt.

Wenn mindestens ein Befunder eine Auffälligkeit entdeckt, wird der Fall in einer Konferenz vorgestellt und eine weitere Abklärung diskutiert.

Die Abklärung selbst wird nach einem Stufenschema gehandhabt, bei dem die jeweils höhere Stufe nur bei (noch) nicht gesicherter Gutartigkeit der Läsion zum

Einsatz kommt. Mit steigender Stufe nimmt auch die Belastung der Frau potenziell zu. (52,58,59)

Stufe I	Ergänzende Bildgebung: mammographische Spezialaufnahmen, Sonographie, MRT
Stufe II	Minimalinvasive Verfahren: Stanzbiopsie (Sonographie- oder Mammographie-gezielt), Vakuumbiopsie
Stufe III	Offene Biopsie (nur sehr selten)

Tab. 9 (58,59)

4.4.3 Screeningeffekte

Eine Studie von Braisch et al. aus dem Jahr 2012 hat die Effektivität des deutschen Brustkrebsscreenings im Bundesland Bayern bestätigt. Ausgewertet wurden hierbei Brustkrebsdiagnosen zwischen 2002 und 2008 aus dem bayrischen Raum, in dem vor bundesweiter Einführung des Früherkennungsprogramms bereits eine landesweite Pilotstudie unter denselben Screeningbedingungen gelaufen ist. Braisch et al. konnten einen starken Anstieg von Frühstadien der duktaalen Mammakarzinome, wie in situ Karzinome oder invasiven Tumore unter 1 cm Durchmesser, in der Screeningpopulation, sowie eine signifikante Korrelation zur Teilnehmerrate aufzeigen. Für lobuläre Karzinome, die hinter duktaalen Karzinomen mit 15% am zweithäufigsten auftreten, konnte keine Veränderungen der Inzidenz beschrieben werden. Als Ursache hierfür wird in erster Linie die bei lobulären Mammakarzinomen häufig fehlenden Mikroverkalkungen angesehen. Dies beeinträchtigt die mammographische Detektion.

Jedoch zeigt diese Studie deutlich, dass das mit 75% am häufigsten auftretende Mamma-Malignom, das duktaale Karzinom, durch die Screeninguntersuchung frühzeitig entdeckt werden kann und so bessere Heilungschancen und schonendere Therapiemöglichkeiten bestehen.

Biesheuvel et al. konnten auch im Raum Nordrhein-Westfalen die korrekte Implementierung des deutschen Screenings nach Empfehlung der „European

guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“
bestätigen. (52,60)

5 Brustkrebsscreening in Österreich

5.1 Ausgangslage und momentaner Stand

Bereits vor der geplanten Einführung des neuen Screeningprogramms gab es in Österreich seit circa 30 Jahren die Möglichkeit der Brustkrebsfrüherkennung, die seit 1988 von der Sozialversicherung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung übernommen wird. Frauen konnten auf eigenen Wunsch oder Empfehlung ihrer Ärzte weitgehend unkoordiniert daran teilnehmen. Eine einheitliche Organisation, Evaluierung oder Qualitätssicherung gab es bis jetzt nicht. Diese Art des Brustkrebsscreenings nennt man auch „graues“ oder „opportunistisches“ Screening.

Laut Angaben der österreichischen Gesellschaft für Senologie wurden diese Art der Früherkennung nur von circa 40% aller Frauen in der Zielgruppe der 45- bis 69-jährigen regelmäßig genutzt.

Seit 2006 gibt es in mehreren Bundesländern Pilotprojekte eines organisierten, populationsbezogenen Screening. Die Erfahrung aus diesen Projekten, die Einhaltung der europäischen Leitlinien, sowie die Beschlüsse der Bundesgesundheitskommission vom 22. Juni 2009 und vom 20. November 2009 waren die Basis des in den Jahren 2010 und 2011 geschaffenen Umsetzungskonzepts für ein neues österreichisches Brustkrebsvorsorgeprogramm. An diesem Prozess waren Bund, Länder, Ärzteschaft sowie die Sozialversicherungsträger beteiligt.

Programmstart des neuen österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms ist der 1. Jänner 2014. An diesem Tag werden die ersten Einladungsschreiben verschickt werden.

Bis dahin wird das vorbestehende „opportunistische“ Screeningsystem weitergeführt. ⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾

5.2 Ziele

Das Hauptziel des österreichischen Brustkrebscreening liegt in der Senkung der Brustkrebssterblichkeit. Durch Erkennung von Malignomen in einem sehr frühen, eventuell nicht-invasiven beziehungsweise metastasen-freien Stadium erhofft man sich verbesserte Heilungschancen und Anwendungsmöglichkeit von schonenderen Therapieverfahren, sowie vermehrt brusterhaltende Operationen. Dadurch sollen Brustkrebsmorbidity und –Mortalität künftig gesenkt werden.

Zusätzlich soll das Vorsorgeprogramm die teilnahmeberechtigte Zielgruppe informieren und zur Teilnahme anregen.

Dadurch wird eine Verbesserung der Lebensbedingungen von Frauen durch ein standardisiertes und qualitätsgesichertes Abklärungsverfahren erwartet, in dem unnötige medizinische Eingriffe minimiert werden. Der hohe Qualitätsstandard sowie fortlaufende Evaluierung sichern den Nutzen der Brustkrebsfrüherkennung gegenüber den gleichzeitig möglichen Schäden. ⁽⁶¹⁾

5.3 Ablauf

Durch das neu eingeführte österreichische Brustkrebs-Vorsorgeprogramm werden subjektiv gesunde Frauen im Alter zwischen 45 und 69 Jahren alle 2 Jahre zur Screeninguntersuchung eingeladen. Genetisch vorbelastete Frauen und Frauen mit spezifischen Symptomen, sowie Frauen nach einer durchgemachten Brustkrebserkrankung werden nach wie vor außerhalb des Screening betreut. Zusätzlich können Frauen zwischen 40 und 44 Jahren, beziehungsweise zwischen 70 und 74 Jahren auf eigenen Wunsch eine Einladung über eine kostenlose Telefonhotline anfordern und so am Programm teilnehmen. ^(61,66)

Die Einladung funktioniert mittels personalisiertem Einladungsschreiben, das zugleich zur Teilnahme im Vorsorgeprogramm berechtigt. Ein zusätzlicher Überweisungsschein ist nicht mehr von Nöten. Der Einladungsbrief enthält neben dem oben beschriebenen Einladungsschreiben eine Informationsbroschüre sowie eine Liste der teilnahmeberechtigten radiologischen Standorte im

Wohnbundesland. Außerdem sind alle Informationen mehrsprachig aufbereitet um die Chancengleichheit aller Frauen in der Zielpopulation zu gewährleisten.

Nach dem Erhalt ihrer Einladung, vereinbart die Frau einen Untersuchungstermin mit der gewünschten Untersuchungseinrichtung innerhalb eines im Schreiben angegebenen achtwöchigen Zeitraums. Nur Frauen, die innerhalb des definierten Zeitintervalls die Untersuchung durchführen lassen, gelten als Programmteilnehmerinnen, später teilnehmende Frauen sind Selbsteinladerinnen. Das Einlademanagement ist zentral für ganz Österreich und obliegt der Wiener Gebietskrankenkasse. Die Daten hierfür werden von den Sozialversicherungen und dem zentralen Melderegister, um nicht sozialversicherte Frauen nicht zu übergehen, bereitgestellt.

Bei Ablehnen der Programmteilnahme kann eine Widerrufserklärung abgegeben werden und man erhält auch zukünftig kein Einladungsschreiben.

Das Einladesystem soll einen niederschweligen, unkomplizierten und möglichst wohnortnahen Zugang ohne ärztliche Zuweisung ermöglichen und gleichzeitig die anspruchsberechtigten Frauen regelmäßig an die Untersuchung erinnern. (61,66)

Gescreent wird in Österreich mittels Mammographieaufnahmen beider Brüste in zwei Ebenen (craniocaudal und mediolateral-oblique). Anschließend wird künftig eine Doppelbefundung von zwei Radiologen unabhängig voneinander im Sinne des „Vier-Augen-Prinzips“ durchgeführt, um falsch-positive und falsch-negative Befunde zu vermeiden. Die Zweitbefundung hat ohne Kenntnis des Ergebnisses der Erstbefundung und ohne Kenntnis davon, ob eine Mammasonographie durchgeführt wurde, räumlich, oder zeitlich voneinander getrennt, zu erfolgen.

Bei divergierendem Befundungsergebnis findet auf Initiative des Erstbefunders eine Konsensusbefundung beider beteiligter Radiologen statt.

Bei sehr dichtem Brustgewebe der Kategorie ACR III oder IV, oder suspektem mammographischen Befund wird zusätzlich vom ersten Befunder unmittelbar nach der Mammographie eine Mammasonographie durchgeführt.

Das Befundungsergebnis sowie die einzelnen Schritte aller Brustuntersuchungen (Erstbefund der Mammographie, Mammasonographie, Zweitbefund der Mammographie, Konsensus) müssen unveränderbar elektronisch unter Angabe von Zeit, Ort und Befunder erfasst und für eine unabhängige Auswertung elektronisch zur Verfügung gestellt werden.

Innerhalb einer Woche erhält die Frau anschließend ihren Befund sowie die Möglichkeit zur weiteren Information und Rücksprache mit dem Arzt. (61,64,67)

Bei benignem Befund erfolgt eine reguläre Wiedereinladung der Frau nach 24 Monaten.

Wird die Screeninguntersuchung jedoch als BI-RADS IV oder V klassifiziert, das bedeutet, es besteht der dringende Verdacht auf Malignität, erfolgt die Überweisung zur weiteren Abklärung, dem sogenannten Assessment (MRT oder invasives Assessment, in erster Linie Biopsie) in ein kooperierendes Mammazentrum (Assessment-Einheit) durch die radiologische Einheit. Zeigt sich nach dem invasiven Assessment ein benignes Resultat, das heißt der Malignitätsverdacht konnte nicht bestätigt werden, wird die Frau wieder im vorgesehenen Intervall zur Untersuchung eingeladen. Bei histopathologisch gesicherter Malignität erfolgt die Zuweisung zur Planung und Durchführung aller weiteren therapeutischen Maßnahmen an ein zertifiziertes Brustgesundheitszentrum. (66)

5.4 Übergeordnete Organisationsstruktur

Die Steuerung des neuen österreichischen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms obliegt der **operativen Steuerungsgruppe** und dem **politischen Steuerungsgremium**. Beide Steuerungseinrichtungen sind mit Vertretern aus Bund, den Ländern, der Sozialversicherung, der Österreichischen Ärztekammer und der Patientenvertretung, sowie bei der operativen Steuerungsgruppe noch zusätzlich mit einem Vertreter der Gesundheit Österreich GmbH besetzt. In ihrem Verantwortungsbereich liegen die inhaltliche Aufbereitung aller programmrelevanten Themen, sowie die umfassende Steuerung und Beschlussfassung. (61)

Von zentraler Bedeutung ist die innerhalb der Wiener Gebietskrankenkasse angesiedelte **Koordinierungsstelle**. Sie ist zuständig für das laufende Programmmanagement, die Koordination und Unterstützung der einzelnen

Regionalstellen, die Unterstützung der Leistungserbringer, die Programmkostenabrechnung, für das Programmkostenmonitoring und -Controlling, sowie für die Öffentlichkeitsarbeit, das Berichtswesen und die Zusammenarbeit mit internationalen Experten. ⁽⁶¹⁾

Die primären Ansprechpersonen auf Bundesebene sind die sogenannten **Regionalstellen**, eingerichtet bei den jeweiligen Gebietskrankenkassen. Ihr Aufgabenbereich betrifft die regionale Programmumsetzung während der Implementierungsphase, sowie die Mithilfe bezüglich Qualitätssicherung und Evaluation, regionaler Öffentlichkeitsarbeit und Koordination mit dem Programmmanagement, beziehungsweise der Koordinierungsstelle und den einzelnen Untersuchungseinheiten während des laufenden Betriebs. ⁽⁶¹⁾

5.5 Qualitätssicherung und Evaluierung

Neu im Vergleich zum vorbestehenden „opportunistischen“ Screening sind auch strukturierte, einheitliche Qualitätssicherungsmaßnahmen, die allen teilnehmenden Frauen ein hohes Maß an Sicherheit und Qualität gewährleisten sollen.

Neben personen- und standortbezogenen Anforderungen ist auch eine fortlaufende Evaluierung von großer Bedeutung, um anhand zukünftiger Ergebnisse eine Weiterentwicklung der Screeningmaßnahmen zu ermöglichen.

Die medizinische Evaluierung wird durch das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Information der Medizinischen Universität Graz unter Beziehung eines von der österreichischen Ärztekammer nominierten Wissenschaftlers durchgeführt.

Zum Zweck der zeitnahen Qualitätssicherung werden periodische Feedback-Berichte mit Informationen bezüglich Untersuchungs-Inanspruchnahme, Bildqualität, Befundergebnis, histologische Ergebnisse von zum invasiven Assessment weitergeleiteten Frauen, sowie Daten zum Outcome wie Detektionsrate und Häufigkeit von Intervallkarzinomen, erstellt. Diese

Feedbackberichte sind vierteljährlich für die Leistungserbringer online verfügbar.

(61,64)

5.5.1 Personenbezogene Qualitätserfordernisse: ÖAK-Zertifikat „Mammadiagnostik“

Zur Teilnahme am Vorsorgeprogramm sind nur jene Radiologen mit bestandenem ÖAK-Zertifikat „Mammadiagnostik“ berechtigt. Dieses Zertifikat wurde vor Programmbeginn neu von der Österreichischen Ärztekammer unter Mitsprache des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger geschaffen und soll die Qualität der mammographischen Befundung aller teilnehmenden Radiologen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sicherstellen.

Mit diesem Zertifikat weisen Radiologen nach, dass sie vertiefte Kenntnisse und Fertigkeiten in der Erstellung und Befundung von Mammographien und Brustultraschall erworben haben. (61,64)

5.5.1.1 Zertifikatsvoraussetzungen

- Mindestfrequenz für den Radiologen von mindestens 2000 Mammographie-Befundungen pro Jahr. Erst- und Zweitbefundungen sind als gleichwertig anzusehen.
- Teilnahme an einem multidisziplinären Kurs im Ausmaß von einem Tag.
- Teilnahme an einem Befunderkurs im Ausmaß von 22 Einheiten, wobei davon 6 Einheiten der Mammasonographie zu widmen sind.
- Positive Absolvierung einer Fallsammlungsprüfung. (64)

5.5.1.2 Lehrinhalte des ÖAK Zertifikats „Mammadiagnostik“

Multidisziplinärer Kurs:

- Epidemiologie des Mammakarzinoms
- Grundlagen der medizinischen Statistik
- Grundlagen und Organisation des Brustkrebsfrüherkennungs-Programms (Organisationsstruktur, Abläufe, Begriffe, Aufgabenverteilung)

- Überblick Qualitätssicherungsmaßnahmen in allen Bereichen des Programms
- Grundlagen radiologischer Verfahren in der Brustkrebsfrüherkennung (Mammographie, Sonographie)
- Radiologische Verfahren im Assessment (MRT, Biopsien, Markierungen)
- Grundlagen der Behandlung gut- und bösartiger Brusterkrankungen
- Kommunikation in der Versorgerkette
- Psycho-onkologische Grundlagen
- Dokumentation in der gesamten Behandlungskette einschließlich Erläuterung der zu übermittelnden Datenfelder
- Evaluierung des Programms ⁽⁶⁴⁾

Befunderkurs:

- Radiologische Verfahren in der Brustkrebsfrüherkennung und im Assessment (Mammographie, Mammasonographie, MRT, Biopsie, Markierung)
 - physikalische Prinzipien
 - Einstelltechnik, Positionierungstechnik
 - Artefakte
 - Spezialaufnahmen (Vergrößerungen, Zielkompression, etc.)
 - Hard- und Software
- Pathologie, Klinik und Radiologie der normalen Brust, sowie gut- und bösartiger Erkrankungen
- Klassifikation der Mammographie (BIRADS- und ACR-Klassifikation)
- Klassifikation des Ultraschalls
- Differentialdiagnose herdförmiger Verdichtungen, Parenchymstrukturstörungen und asymmetrischer Verdichtungen, Mikroverkalkungen
- Untypische Zeichen des Mammakarzinoms
- Bedeutung der radiologischen-pathologischen Korrelation für die Diagnose und Behandlung
- Charakterisierung und Klassifikation der Intervallkarzinome
- Indikation für das Assessment auffälliger Mammographiebefunde
- Vorgehen bei der Doppelbefundung
- Simulation einer Konsensuskonferenz

- Datenerfassung im Brustkrebsfrüherkennungs-Programm
- Technische Qualitätssicherung / Strahlenschutz
- Neue Erkenntnisse in der Bildgebung
- Praktische Beispiele ⁽⁶⁴⁾

Fallsammlungsprüfung:

Die Fallsammlungsprüfung hat zum Ziel, die Qualität der mammographischen Befundung aller teilnehmenden Radiologen sicherzustellen. Erst nach erfolgreichem Bestehen dieser Prüfung ist man zur ärztlichen Teilnahme innerhalb des Früherkennungsprogramms berechtigt. Die Zusammenstellung der Fallsammlung hat den international üblichen wissenschaftlichen Standards zu entsprechen und soll das Spektrum der mammographisch relevanten Erkrankungen und das radiologische Entscheidungsspektrum widerspiegeln. ⁽⁶¹⁾

5.5.1.3 Zertifikatsgültigkeit

Das ÖAK-Zertifikat ist grundsätzlich unbefristet gültig, kann aber bei fehlendem Nachweis der vorgeschriebenen Weiterbildungsmaßnahmen beziehungsweise beim Unterschreiten der jährlichen befunderbezogenen Mindestfrequenz entzogen werden. ⁽⁶¹⁾

5.5.2 Standortbezogene Qualitätserfordernisse der radiologischen Einheit

Neben den beteiligten Radiologen, hat auch jeder Standort, an dem zukünftig Brustkrebscreening betrieben wird, spezielle Auflagen zu erfüllen:

- Mindestfrequenz für den Standort: Erstellung von mindestens 2000 Mammographien pro Jahr.
- Alle Mitarbeiter, die die Aufnahmen anfertigen, haben speziell für das Programm angebotene Fort- und Weiterbildungen zu absolvieren.
- Regelmäßige technische Überprüfung aller verwendeten Geräte. Die technische Qualitätssicherung der Mammasonographiegeräte basiert auf der „technischen Sonographie-Richtlinie für Ultraschall-Diagnostikgeräte

der ÖGUM“, jene der Mammographiegeräte auf der „EUREF-Ö Leitlinien für Mammographie-Screening“. Es sind nur digitale Mammographie-Geräte zugelassen. (61,66)

5.5.3 Standortbezogene Qualitätserfordernisse der Assessment-Einheit

In Anlehnung an die „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ und der darin beschriebenen „Certification category for diagnostic breast assessment units“ haben österreichische Assessment-Einheiten folgende Kriterien zu erfüllen:

- Die Befundung von Mammographien von mindestens 2000 Frauen pro Jahr ist empfohlen. Gegebenenfalls ist aufgrund von topographischen Besonderheiten ein Abweichen auf 1000 Untersuchungen möglich.
- Möglichkeit zu Durchführung von Röntgenuntersuchungen (auch MRT), ärztlichen Untersuchungen, Ultraschalluntersuchungen, Gewinnung von zytologischem Untersuchungsmaterial und Entnahme von Biopsien, präoperativen Lokalisationsmethoden.
- Als Zielwert ist die Durchführung von jährlich mindestens 100 invasiven Eingriffen (Biopsien oder präoperative Markierungen) anzustreben.
- Verfügbarkeit eines Facharztes für Pathologie (auch in unmittelbarer räumlicher Nähe, inklusive Telepathologie).
- Teilnahme an regelmäßigen interdisziplinären Tumorkonferenzen.
- Überwachung der Daten und Ergebnisse.
- Dokumentation der Befundungsverfahren sowie der Ergebnisse. (66)

5.6 Übersicht über die Eckpunkte des Programms

Chancengleichheit für alle Frauen der Zielgruppe:

- Persönliches schriftliches Einladungsschreiben.

- Alle Informationen sind mehrsprachig aufbereitet (Englisch, Türkisch, Serbisch, Kroatisch), auch die Telefon-Service Line berät in diesen Sprachen.

Niederschwelliger Zugang:

- Das Einladungsschreiben gilt als Berechtigungsschein und ersetzt die bisherige Zuweisung.

Zielgruppenorientiertes Vorgehen:

- Definierte Altersgruppe: 45 – 65-jährige Frauen
- 40 – 44 Jährige und 70 – 74 Jährige könne durch Selbsteinladung teilnehmen.
- Definiertes Untersuchungsintervall: 24 Monate

Hoher Qualitätsanspruch:

- Personenbezogener Qualifikationsnachweis (ÖAK-Zertifikat „Mammographie“, 2000 Mindestbefundungen jährlich, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen)
- Standortbezogener Qualifikationsnachweis (Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen für alle beteiligten Mitarbeiter, mindestens 2000 Mammographieaufnahmen am Standort jährlich, technische Qualitätssicherung)
- Hoher Standard bei technischer Ausstattung: ausschließlich digitale Mammographiegeräte.

Strukturierter Untersuchungsablauf:

- Sonographie bei dichtem Brustgewebe (ACR III und IV) und/oder suspektem Befund
- 100% unabhängige Doppelbefundung
- Bei divergierenden Befunden Konsensbefundung durch Erst- und Zweitbefunder.

Qualitätssicherung im Programm:

- Quartalsweise Feedback-Berichte an die Leistungserbringer (Radiologen)
- Laufende wissenschaftliche Evaluierung
- Vollständige, pseudonymisierte Dokumentation
- Bei nicht Vorliegen der Voraussetzungen endet die Programmteilnahme. (61)

6 Stellenwert der Mammasonographie innerhalb des Screenings

Bis Mitte der 1990er Jahre bezog sich das Einsatzgebiet der Mammasonographie alleinig auf die weitere Abklärung mammographischer oder palpabler Auffälligkeiten. Besonders zur Unterscheidung zwischen einer Zyste oder eines soliden Tumors, die mit der Mammographie nur schwer möglich ist, wurde die Sonographie herangezogen.

Im Rahmen eines Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes hatte die Sonographie keinen Stellenwert.

In einer prospektiven Studie mit 1000 asymptomatischen Teilnehmerinnen im Jahr 1983 konnten nur 58% aller histologisch gesicherten Karzinome durch die Mammasonographie erkannt werden, während die Sensitivität der Mammographie bei 97% lag.

Zusätzlich zeigten 1988 Rothschild et al., dass bei 796 asymptomatischen Frauen mit dichtem Brustparenchym und normalen mammographischen Befunden nur ein Karzinom zusätzlich durch die Sonographie diagnostiziert werden konnte. Somit war damals der Stellenwert der Sonographie innerhalb eines Screenings auch bei Teilnehmerinnen mit gesteigerter Brustdichte verschwindend gering. ⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾

Erst in den letzten 20 Jahren hat die Sonographie Dank des technischen Fortschrittes und der Entwicklung hochauflösender Schallköpfe sowie leistungsfähiger Computersystem innerhalb der Mammadiagnostik an Bedeutung gewonnen, so dass der Stellenwert dieser Methode innerhalb der Brustkrebsfrüherkennung erneut evaluiert werden musste. ⁽¹⁸⁾

Diesbezüglich werden nachfolgend drei große Studien, veröffentlicht zwischen 1999 und 2002, herangezogen und deren Ergebnisse miteinander verglichen.

6.1 Studie 1

Kolb et al. veröffentlichten im Jahr 2002 eine Arbeit, in der Mammographie, Sonographie und Palpation, beziehungsweise Kombinationen dieser Methoden, bezüglich Detektionssicherheit innerhalb eines Brustkrebs-Screeningsystems miteinander verglichen wurden. An 11.130 asymptomatischen Frauen wurde eine Screeninguntersuchung mittels Mammographie und Palpation durchgeführt. Bei jenen mit dichtem Brustparenchym, definiert als ACR II bis ACR IV, fand anschließend eine Mammasonographie statt.

Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass, verglichen mit der Gesamtpopulation, 15% aller Karzinome nur durch die zusätzlichen Sonographie entdeckt wurden. Die Prävalenz von Brustkrebs bei Frauen mit dichtem Gewebe lag somit bei 0,23%. Die nur in der Sonographie diagnostizierten Karzinome waren bezüglich Größe und Tumorstadium den mammographisch Entdeckten vergleichbar. Bei 70% lag der Durchmesser unter 10 mm und 89% wiesen keinen Lymphknoten-Befall auf. (31)

	Sensitivität	Spezifität	negativer Vorhersagewert	positiver Vorhersagewert
Mammographie	77,6%	98,8%	99,8%	35,8%
Palpation	27,6%	99,4%	99,4%	28,9%
Sonographie	75,3%	96,8%	99,7%	20,5%

Tab. 10 (31)

Zusätzlich konnte eine deutliche Abnahme der mammographischen Sensitivität bei zunehmender Gewebsdichte gezeigt werden. Dieser Effekt fand sich bei Palpation und Sonographie nicht (Tabelle 10). (31)

Sensitivität bei unterschiedlicher Parenchymdichte					
	ACR I	ACR II	ACR III	ACR IV	ACR II-IV
Mammographie	98,0%	82,9%	64,4%	47,8%	64,4%
Palpation	22,0%	31,7%	28,8%	34,8%	31,5%
Sonographie	/	65,9%	81,4%	76,1%	75,3%

Tab. 11 (31)

Die zusätzliche Sonographie bei Brustgewebe klassifiziert als ACR II oder dichter, zeigte sich sehr effektiv und erhöhte die Sensitivität der Screeninguntersuchung deutlich auf über 97% (Tab. 11).

Bei hohem Fettgewebsanteil im Parenchym, wie bei Klassifikation ACR I, ließ sich kein Mehrwert einer additiven Sonographie feststellen. Es zeigte sich kein zusätzlich entdecktes Karzinom in der ACR I - Gruppe, weshalb dieser Untersuchungsschritt nach 700 Teilnehmerinnen vorzeitig eingestellt wurde. ⁽³¹⁾

Sensitivität bei Kombination der einzelnen Methoden					
	ACR I	ACR II	ACR III	ACR IV	ACR II-IV
Mammographie + Palpation	100,0%	87,8%	74,6%	63,0%	74,7%
Mammographie + Palpation + Sonographie	/	100,0%	98,3%	93,5%	97,3%

Tab. 12 ⁽³¹⁾

Die additive Sonographie steigerte allerdings die Rate an negativen Biopsien, das sind Biopsien ohne histopathologischen Nachweis von Malignität. Konventionelles Screening durch Mammographie und Palpation hatte 65,9% negative Biopsien zur Folge. Durch die zusätzliche Sonographieuntersuchung erhöhte sich dieser Wert auf 74,6%. ⁽³¹⁾

6.2 Studie 2

Zwischen 1998 und 2000 wurde an 1.862 asymptomatische Frauen mit unauffälligem Mammographie-Befund und dichtem Brustgeweben, klassifiziert als ACR III und IV, eine zusätzliche Mammasonographie durchgeführt. Insgesamt

wurden 6 Karzinome bei 5 Patientinnen entdeckt, mit einem Durchschnittsdurchmesser von 9 mm. Alle waren bezüglich Lymphknoten-Befalls negativ.

Die Prävalenz des Mammakarzinoms bei Frauen mit Gewebsdichten von ACR III und IV betrug 0,3%.

Der positive Vorhersagewert für die Biopsie lag bei 11,8% und war somit deutlich geringer als jener für mammographisch entdeckte Läsionen (28-30%). (72)

6.3 Studie 3

An 6.800 Frauen mit dichtem Brustgewebe, definiert als ACR-Kategorie II bis IV, wurde eine Screeninguntersuchung, bestehend aus Mammographie und Palpation, durchgeführt. Je nach Ergebnis wurde die Gesamtpopulation in die „Screening-Gruppe“, mit unauffälligem Befund, oder die „symptomatische Gruppe“ unterteilt, bei der eine suspekte Läsion mammographisch oder im Tastbefund entdeckt wurde. Anschließend wurde bei allen Teilnehmerinnen eine Mammasonographie durchgeführt.

In der „Screening-Gruppe“, bestehend aus 6.113 Frauen, entdeckte die additive Sonographieuntersuchung bei 21 Patientinnen 23 Karzinome, deren Nachweis in der Mammographie nicht möglich war.

Auch in der „symptomatischen Gruppe“ wurden zusätzlich weitere 5 Malignome nur durch die Sonographie diagnostiziert. Diese fanden sich bei Patientinnen, die aufgrund einer anderen mammographischen oder palpablen Läsion auffällig geworden waren.

Diese insgesamt 26 Teilnehmerinnen mit den 28 alleinig in der Sonographie diagnostizierten Mammakarzinomen, stellten 27,1% aller Frauen dar, bei denen durch das Screening Brustkrebs festgestellt wurde und machen 0,31% gemessen an der Gesamtpopulation aus. Die zusätzliche Nutzung der Mammasonographie erhöhte die Anzahl der nicht tastbaren Karzinome um 37,3%.

Der maximale Durchmesser lag durchschnittlich bei 9,1 mm und 75% aller in der Sonographie entdeckten Karzinome waren kleiner gleich 10 mm. Dies entspricht in etwa den Werten, die durch die Mammographie erreicht wurden. (38)

6.4 Zusammenfassung der Studien

Die drei oben beschriebenen Studien zeigen deutlich, dass sich das Einsatzgebiet der Mammasonographie Dank technischer Weiterentwicklungen in den letzten Jahrzehnten vergrößert hat. (31,38,72)

Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich ein Einsatz als zusätzliche Screeningmethode, besonders für Frauen mit dichtem Brustgewebe, empfehlen. Da sich bei steigender Dichteklassifikation die Sensitivität der Mammographie bis auf die Hälfte reduzieren kann, sollte man diese Lücke mit einer additiven Sonographieuntersuchung füllen um ein gutes Screening-Outcome gewährleisten zu können. (31,38,72)

Auf der anderen Seite erhöht die zusätzliche Sonographie die Anzahl der negativen Biopsien, das sind Biopsien ohne histopathologischen Nachweis von Malignität. Ursache hierfür ist die deutlich geringere Erfahrung im Umgang mit suspekten Läsionen in der Sonographie, im Vergleich zu mammographisch auffälligen Befunden. Zusätzlich hat man bei malignitätsverdächtigen Läsionen in der Mammographie die Möglichkeiten diese mit Hilfe der Sonographie genau zu beurteilen und so eine Biopsie abzuwenden. Bei suspektem Sonographie-Befund nach unauffälliger Mammographie hat man nur eine radiologische Methode zur Verfügung um über die Notwendigkeit einer Biopsie zu entscheiden und ist dadurch eher versucht diese durchzuführen.

Die Rate an negativen Biopsien bedingt durch die Sonographie sollte sich mit der Zeit und steigender Erfahrung der Untersucher an jene der Mammographie annähern. (31,72)

Von einem generellen Einsatz der Sonographie, ungeachtet der Brustdichte, wird abgeraten, da diese Untersuchung bei Kategorie ACR I, das bedeutet sehr hohem Fettanteil im Brustgewebe, aufgrund der hohen mammographischen Sensitivität keinen zusätzlichen Nutzen mit sich bringt.

Kritisch zu beurteilen ist auch der Ersatz der Mammographie durch eine alleinige Mammasonographie. Der Hauptpfeiler eines jeden Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes sollte die Mammographie bleiben. (18,31)

Es konnte gezeigt werden, dass auch die Sonographie in der Lage ist, Karzinome von geringer Größe in einem frühen Stadium zu erkennen.

Durch die additive Sonographie erhofft man sich besonders bei jungen Frauen, die vermehrt von dichtem Brustgewebe betroffen sind, die Anzahl an Intervall-Karzinomen, das sind Karzinome die im Zeitraum zwischen zwei Screeninguntersuchungen symptomatisch werden, zu senken. Da Brustkrebs in dieser Altersgruppe häufiger ein aggressives und schnelles Wachstum aufweist, ist es von großer Bedeutung Karzinome in einem frühen Stadium zu entdecken und somit der Patientin eine höhere Heilungswahrscheinlichkeit und die Anwendungsmöglichkeit von schonenderen Therapieverfahren zu ermöglichen. Von der Sonographie selbst gehen dabei keine zusätzlichen Risiken aus.

(16,31,38,72,73)

7 Diskussion

Das Mammakarzinom stellt mit einer Inzidenz von 70,7 pro 100.000 in Österreich das häufigste Malignom der weiblichen Bevölkerung dar. Die damit verbundene Sterbeziffer hat sich in den letzten Jahrzehnten durch vermehrte Vorsorge, Früherkennung und bessere Therapieoptionen deutlich verringert und liegt aktuell bei 19 pro 100.000 Frauen. (1,4,5)

Um diesen Trend weiterhin positiv zu beeinflussen folgt Österreich mit der Einführung eines organisierten, bevölkerungsbezogenen Brustkrebs-Früherkennungsprogramms mit 1. Jänner 2014 der Empfehlung des Europäischen Parlaments aus dem Jahre 2003, mit dem Ziel die Brustkrebsmortalität zukünftig europaweit um bis zu 25% zu senken. (50,65)

Zur Umsetzung dieser Forderung nach einem einheitlichen, flächendeckenden Früherkennungsprogramm hat sich Österreich an die „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ gehalten, die bereits in anderen Staaten umgesetzt wurden und dort gute Resultate erzielt haben. In Schweden, zum Beispiel, als Land in dem das einheitliche Screening schon sehr früh etabliert wurde, konnte gezeigt werden, dass durch die regelmäßige Mammographieuntersuchung asymptomatischer Frauen die Brustkrebsmortalität um bis zu 30% reduziert werden konnte, ein Wert, der auch nach annähernd 3 Jahrzehnten stabil bleibt. (50,56)

Das zukünftige österreichische Früherkennungsprogramm besteht aus einer 2-Ebenen-Mammographie, sowie einer additiven Mammasonographie für Frauen mit dichtem Brustgewebe oder mammographisch auffälligem Befund. Die Untersuchung wird verpflichtend von zwei Radiologen unabhängig voneinander, im Sinne einer Doppelbefundung, bewertet.

Teilnahmeberechtigt sind alle Frauen zwischen 45 und 69 Jahren. Zusätzlich können 40- bis 44- und 70- bis 74-Jährige selbst um eine Einladung anfragen. Die

Screeninguntersuchung soll in einem Intervall von 24 Monaten regelmäßig durchgeführt werden.

Um einen möglichst niederschweligen Zugang zum Früherkennungsprogramm anbieten zu können, erhalten alle Frauen in der definierten Zielpopulation ein persönliches Einladungsschreiben, das sie direkt, ohne zusätzliche ärztliche Zuweisung, zur Teilnahme berechtigt.

Alle am Screening beteiligten Einrichtungen sind zu regelmäßigen Qualitätssicherungs- und Evaluierungsmaßnahmen verpflichtet um allen Teilnehmerinnen ein hohes Maß an Qualität gewährleisten zu können. ⁽⁶¹⁾

Das österreichische Programm orientiert sich in vielen Bereichen, wie den strengen technischen Anforderungen, den personen- und standortbezogenen Qualifikationsnachweisen, dem landesweit einheitlichen Durchführungsprotokoll, dem Untersuchungsintervall und der verpflichtenden Qualitätssicherungs- und Evaluierungsmaßnahmen, etc. strikt an den oben erwähnten „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“.

In Bezug auf die Altersgrenzen der künftigen Zielpopulation, weicht es aber von diesen ab. Während in den Richtlinien eine Teilnahmeberechtigung für alle 50- bis 69-jährigen Frauen empfohlen wird, werden in Österreich in Zukunft alle 45- bis 69 Jährigen aktiv eingeladen. Auch Frauen außerhalb dieser Altersbegrenzung können am Screening teilnehmen und selbst um eine Untersuchung ansuchen. Möglich ist dies für 40- bis 44- und 70- bis 74 Jährigen.

Österreich stellt aber mit diesen, anders als in den „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ festgelegten Altersgrenzen innerhalb der EU keine Ausnahme dar. Diesbezüglich herrscht im europäischen Raum eine große Vielfalt, von Ländern mit Berechtigung für Frauen von 50 bis 59 Jahren, wie Estland, bis hin zur weitesten Spanne von 40 bis 74 Jahren, in einigen schwedischen Regionen. ^(50,51,61)

Anders als bei vielen Screeningsystemen, inkludiert das österreichische Brustkrebs-Früherkennungsprogramm, neben der Mammographie als Hauptpfeiler der Untersuchung, eine zusätzliche Mammasonographie. Die Sonographie ist hierbei nicht Bestandteil der Abklärung auffälliger Mammographie-Befunde, wie in anderen Ländern, sondern wird bei Frauen mit dichtem Brustgewebe, klassifiziert

als ACR III und IV, auch nach einer unauffälligen Mammographie-Untersuchung im Rahmen des Screenings durchgeführt.

Eine Studie von Kolb et al. aus dem Jahr 2002 konnte zeigen, dass die mammographische Sensitivität mit steigender Brustparenchymdichte deutlich reduziert wird. Der Einsatz der zusätzlichen Sonographie gemeinsam mit der Mammographie und Palpation konnte die Sensitivität der Untersuchung bei Frauen mit dichtem Brustgewebe deutlich erhöhen. Aus diesem Grund ist der Einsatz der Sonographie innerhalb des Screeningprogramms in Österreich als sinnvoll zu werten.

Kolb et al. klassifizieren dichtes Gewebe jedoch als ACR II – ACR IV, während im zukünftigen österreichischen Früherkennungsprogramm nur Dichtekategorie ACR III und IV als dicht gelten und der additiven Sonographie zugeführt werden. Es bleibt nun zu überlegen, ob man diese Klassifikation in Österreich erweitern und Dichtegrad ACR II miteinbeziehen sollte.

In der oben erwähnten Studie lag die Sensitivität der Screeninguntersuchung durch Mammographie und Palpation bei Frauen mit einer Brustdichte von ACR I bei 100%, bei ACR II nur mehr bei knapp 88%. Die zusätzliche Mammasonographie bewirkt auch bei ACR II eine noch 100 prozentige Sensitivität.

Die additive Sonographie führt bei Frauen mit dichtem Brustgewebe (ACR II-IV) zu einer Screening-Sensitivität von 97%, während die Sensitivität ohne Sonographie nur bei circa 75% liegt.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Mammasonographie als Screening-Bestandteil auch für Frauen mit Dichtekategorie ACR II von Nutzen sein kann. Dies sollte in Bezug auf die Dichteklassifikation innerhalb der österreichischen Richtlinien erneut überlegt werden. (31,61)

Kritisch zu beurteilen ist der Ersatz der Mammographie durch eine alleinige Sonographieuntersuchung. Der Hauptfeiler eines jeden Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes sollte die Mammographie bleiben.

Auch führt die additive Mammasonographie bei Frauen mit geringer Brustdichte, wie bei ACR I, zu keinem zusätzlichen Mehraufwand, weshalb sich der Einsatz dieser Methode innerhalb der Früherkennung auf dichtes Brustparenchym beschränken sollte. (18,31)

Der Einsatz der additiven Mammasonographie führt allerdings auch zu einer deutlichen Zunahme der Rate an negativen Biopsien. Das heißt, es werden mehr Frauen durch invasive Methoden abgeklärt, ohne malignen Endbefund, als im alleinigen Mammographie-Screening.

Dies ist einerseits eine psychische und körperliche Belastung für die Patientin, auf der anderen Seite auch ein nicht unwesentlicher finanzieller Mehraufwand.

Wie hoch die Negativ-Biopsierate und die damit verbundenen Kosten schlussendlich in Österreich sind, bleibt abzuwarten. (31,38,72)

Abschließend bleibt zu sagen, dass der zusätzliche Einsatz der Mammasonographie innerhalb eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms zu einer erhöhten Detektionssicherheit des Mammakarzinoms, besonders bei Frauen mit sehr dichtem Brustgewebe, führt und diese Methode deshalb als sinnvoller Zusatz zum alleinigen Mammographie-Screening zu werten ist. (31,38,72)

Literaturverzeichnis

1. Available from:
URL:http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_ii_ueberblick/index.html [03.11.2013, 12:21]
2. Katalinic A, Bartel C. Epidemiologie Mammakarzinom. Lübeck: Institut für Krebsepidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck; 2006 Mar. Available from:
URL:<http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/Epidemiologie%20Mammakarzinom%202006.pdf> [03.11.2013, 16:04]
3. Available from:
URL:http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html [03.01.2013, 12:12]
4. Available from:
URL:http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/inind.html [03.11.2013, 12:10]
5. Püringer U. Vorsorgeuntersuchung Neu: Wissenschaftliche Grundlagen. Available from:
URL:http://www.sozialversicherung.at/mediaDB/MMDB89423_arztmanual_gesamt.pdf [07.07.2013, 15:04]
6. Available from:
URL:http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brustkrebs_01.svg?uselang=de-at
Benutzer: Kuebi [16.12.2013, 18:55]
7. Böcher W, Denk H, Heitz U. Repetitorium Pathologie. 2nd ed. München: Urban&Fischer; 2008. p. 406-13.
8. Available from: URL:http://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca1_2000/grischke.html [03.11.2013, 15:21]
9. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002 Nov 18;87(11):1234-45.

10. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*. 1990 Oct 15;46(4):597-603.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187-95.
12. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*. 2004 Apr;13(2):85-92.
13. Bjelic-Radisic V, Petru E. Hormonal contraception and breast cancer risk. *Wien Med Wochenschr*. 2010 Nov;160(19-20):483-6.
14. Jacobs HS. Postmenopausal hormone replacement therapy and breast cancer. *Medscape Womens Health*. 2000 Jul-Aug;5(4). Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/408925> [03.11.2013, 14:42]
15. Hayes J, Richardson A, Frampton C. Population attributable risks for modifiable lifestyle factors and breast cancer in New Zealand women. *Intern Med J*. 2013 Jul 30. Available from: URL:<http://han.medunigraz.at/han/pubmed/onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.12122/pdf> [03.11.2013, 14:50]
16. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Radiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2011.
17. Available from: URL:<://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brust.png?uselang=de-at>
Benutzer: File Upload Bot (Magnus Manske) [16.12.2013, 19:01]
18. Sohn C, Blohmer J-U. *Mammasonographie: Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
19. Available from: URL:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessiona/page5> [28.09.2013, 15:58].
20. Mercer CE, Hogg P, Lawson R, Diffey J, Denton ER. Practitioner compression force variability in mammography: a preliminary study. *Br J Radiol*. 2013 Feb;86(1022):1-9.
21. Nederend J, Duijm LE, Louwman MW, Coebergh JW, Roumen RM, Lohle PN, et al. Impact of the transition from screen-film to digital screening mammography on interval cancer characteristics and treatment - A population based study from the

- Netherlands. Eur J Cancer. 2013 Oct 25. Available from:
URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.018> [13.12.2013,09:29]
22. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. Radiology. 2008 Feb;246(2):376-83
23. Available from:
URL:<http://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/mammographie-durchfuehrung.php> [12.12.2013, 21:22]
24. Available from:
URL:<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mammography.jpg?uselang=de-at>
Benutzer: Fæ [16.12.2013, 19:07]
25. Available from:
URL:http://commons.wikimedia.org/wiki/File:MBq_mammography.jpg?uselang=de-at
Namensnennung: MBq from de.wikipedia.org [16.12.2013, 19:13]
26. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System: Deutsche Version. Available from:
URL:http://www.oerg.at/tl_files/kongresskalender/user_uploads/bi-rad-deutsch.pdf
[30.09.2013; 16:58]
27. Available from: URL: <http://www.brust-zentrum.ch/web/Angebot---Aktuelles/Was-ist-BI-RADS-und-ACR.aspx> [12.12.2013, 16:49]
28. Available from: URL:<http://www.senolog.de/?p=2925> [30.09.2013, 17:07]
29. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. J Natl Cancer Inst. 2000 Jul 5;92(13):1081-7.
30. Available from:
URL:<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/BIRBIR/USLexiconClass.pdf> [13.12.2013, 15:37]
31. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. Radiology. 2002 Oct;225(1):165-75.
32. Hooley RJ, Scutt LM, Philpotts LE. Breast Ultrasonography: State of the Art. Radiology. 2013 Sep;268(3):642-59.

33. Duda VF. Qualitäts-Sicherungs-Kommission „Mammasonographie“ der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Available from:
URL:<http://www.senologie.org/fileadmin/media/documents/pdf/Leitlinien%20der%20DDeutsche%20Gesellschaft%20f%C3%BCr%20Senologie/qs-kammasonographie.pdf> [13.12.2013, 14:20]
34. Available from: URL:<http://www.degum.de/Mammasonographie.385.0.html> [13.12.2013, 14:32]
35. Available from: URL:<http://orientierungshilfe.vbdo.at/empfehlungen/> [13.12.2013, 08:40]
36. Available from: URL:<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:MBq-Sono-Brustkrebs.jpg?uselang=de-at> Benutzer: File Upload Bot (Magnus Manske) [16.12.2013, 19:20]
37. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for Sonography: Positive and Negative Predictive Values of Sonographic Features. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Apr;184(4):1260-5.
38. Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dünser M. Incidental Findings on Sonography of the Breast: Clinical Significance and Diagnostic Workup. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Oct;173(4):921-7.
39. Chen S-C, Cheung Y-C, Su C-H, Chen M-F, Hwang T-L, Hsueh S. Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Feb;23(2):188-93.
40. Wetzke M, Happel C. *Bildgebende Verfahren: Basics.* 2nd ed. München: Urban&Fischer; 2009.
41. Available from: http://www.idir.uniklinikum-jena.de/mrt_kontrastmittel.html [11.12.2013, 11:22]
42. Available from:
URL:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional/papa9> [28.09.2013, 16:11]
43. Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Sedlacek S. Magnetic resonance imaging: The evolution of breast imaging. *Breast.* 2013 Aug 1;22:77-82.
44. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet.* 2002 Mar 9;359:881-4.
45. Schmid D, Piribauer F. Die 10 WHO Screening Prinzipien 1968 und 2003: Einführung und Überblick. Available from: URL:<http://w.best-health>

- guide.at/zaeg/screening/Wilson_Jungner_Criteria1968_2003.pdf [08.07.2013, 10:13]
46. Schmid D, Piribauer F. Beurteilung der Effektivität und der Qualität von Screening Programmen: WHO, UK-NSC, USPSTF Systeme 1968-2002. Available from: URL:<http://www.zaeg.at/screening/BewertSysteme.pdf> [08.07.2013, 10:17]
47. Piribauer F, Schmid D, Herkner H, Gray MJA, Pieber TR, Haidinger G, et al. To screen or not to screen:that is the question: Screeningsysteme auf dem Prüfstand. Available from: URL:http://best-health-guide.at/zaeg_data/PublNMdIn/Piribauer2004_Screen.pdf [11.07.2013, 09:16]
48. Abholz HH, Lerch C. Früherkennung, Screening: Zielsetzung und Gesetzmäßigkeit, Teil II. Available from: URL:http://www.online-zfa.de/media/article/2010/02/B31D068E-1179-4E56-9AD2-2AA8E5B8D38E/B31D068E11794E569AD22AA8E5B8D38E_abholz_lerch_frueherkennung-ii_korrtl_1_original.pdf [11.07.2013, 10:37]
49. Available from:
URL:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessione a/ppag1> [28.09.2013, 16:02]
50. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities;2006. Available from:
URL:http://ec.europa.eu/health/archive/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf [22.10.2013, 15:14]
51. Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer Screening in the European Union: Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First report. Luxembourg: European Communities;2008. Available from:
URL:http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf [27.06.2013, 12:57]
52. Biesheuvel C, Weigel S, Heindel W. Mammography Screening: Evidence, History and Current Practice in Germany and Other European Countries. Breast Care. 2011 Apr;6(2):104-9.

53. Autier P, Koechlin A, Smans M, Vatten L, Boniol M. Mammography Screening and Breast Cancer Mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jul 18;104(14):1080-93.
54. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002 Mar 16;359:909-19.
55. Olsson S, Andersson I, Karlberg I, Bjurstam N, Frodis E, et al. Implementation of service screening with mammography in Sweden: from pilot study to nationwide programme. *J Med Screen.* 2000;7(1):14-8.
56. Tabar L, Vitak B, Chen TH-H, Yen A M-F, Cohen A, Tot T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology.* 2011 Sep;260(3):658-63.
57. Haukka J, Byrnes G, Boniol M, Autier P. Trends in Breast Cancer Mortality in Sweden before and after Implementation of Mammography Screening. *PLoS One.* 2011 Sep;6(9):1-6.
58. Available from: URL:http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/qualibericht_2012_final_web.pdf [09.07.2013, 22:20]
59. Available from: URL:http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht_2008-2009_web.pdf [09.07.2013, 22:22]
60. Braisch U, Geiss K, Radespiel-Tröger M, Meyer M. Population-Based Effects of Mammography Screening in Bavaria on the Distribution of TNM-T Categories with Respect to Different Histological Subgroups. *Breast Care.* 2012 Aug 13;7:303-9.
61. Competence Center Integrierte Versorgung. „früh erkennen“ – Das österreichische Brustkrebs-Früherkennungsprogramm. Programmübersicht. 2nd ed.; 2013 Jul. Available from: URL:http://www.frueh-erkennen.at/tl_files/bkfp/Dokumente/Programmuebersicht_HP.pdf [31.10.2013, 17:32]
62. Available from:
URL:http://www.senologie.at/files/o__gs_neue_wege_der_brustkrebsvorsorge_in_o__sterreich_27.09.2011.pdf [25.09.2013, 17:26]
63. Available from: URL: Available from: URL: <http://www.bura.at/news/bkfp-verschiebung-starttermin/> [11.12.2013, 14:35]

64. Available from:
 URL:[http://www.hauptverband.at/mediaDB/891644_2.%20Zusatzprotokoll%20zum%20VU-GV%20\(Mammographie\).pdf](http://www.hauptverband.at/mediaDB/891644_2.%20Zusatzprotokoll%20zum%20VU-GV%20(Mammographie).pdf) [10.12.2013, 19:17]
65. Available from: <http://pinkribbon.at/mammografie-screening/> [13.12.2013, 18:26]
66. Biermeier J, Feichter A, Gollmer A, Kernstock E-M, Link T, Matousek P, et al. Qualitätsstandart zum Programm Brustkrebs-Früherkennung durch Mammographie-Screening sowie zur Durchführung diagnostischer Mammographien. Wien: Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen; 2011.
 Available from:
 URL:http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/6/3/6/CH1408/CMS1369147862113/qst_brustkrebs_f.pdf [30.09.2013, 18:18]
67. Available from:
 URL:http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Nichtuebertragbare_Krankheiten/Krebs/Brustkrebsfrueherkennung_Mammographie_Screening_Austria_ [24.09.2013, 20:32]
68. Basset LW, Kimme-Smith C. Breast Sonography. AJR Am J Roentgenol. 1991 Mar;156:449-55.
69. Kopans DB. What ist a useful adjunct to mammography?. Radiology. 1986 Nov;161(2):560-1.
70. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. AJR Am J Roentgenol. 1983 May(5);140:843-5.
71. Rothschild P, Kimme-Smith C, Bassett LW, Gold RH. Ultrasound breast examination of asymptomatic patients with normal but radiodense mammograms. Ultrasound Med Biol. 1988 Feb;14(suppl1): 113-9.
72. Kaplan SS. Clinical Utility of Bilateral Whole-Breast US in the Evaluation of Women with Dense Breast Tissue. Radiology. 2001 Dec; 221(3):641-9.
73. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rosenberg R, Redlich G, et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. J Natl Cancer Inst. 2000 May 3;92(9):743-9.

