

Diplomarbeit

**Präoperative MRT der Brust zum lokalen Staging des
Mammakarzinoms
Vergleich mit Mammographie und Mamma-Sonographie**

eingereicht von

Vera Rothlauer

Geb.Dat.: 15.03.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Michael Fuchsjäger

OA. Dr. Andre Lutfi

Graz, im Jänner 2014

Eidesstattliche 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 die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im Jänner 2014

Vera Rothlauer

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Michael Fuchsjäger für die Zurverfügungstellung dieses äußerst interessanten Themas und die gute Betreuung während der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn OA. Dr. Andre Lutfi für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Verfassung dieser Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust hat im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren die höchste Sensitivität um ein Mammakarzinom nachzuweisen und wird im klinischen Alltag immer häufiger zum präoperativen Staging von Patientinnen mit Brustkrebs eingesetzt. Zusätzliche verdächtige Läsionen in der ipsilateralen und/oder kontralateralen Brust können präoperativ detektiert und in die Therapieplanung miteinbezogen werden.

Ziel: Ziel dieser retrospektiven Studie war es den potentiellen Mehrwert der präoperativen MRT der Brust zu den konventionellen bildgebenden Methoden (Mammographie, Mamma-Sonographie) zu definieren.

Material und Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom oder DCIS aus den Jahren 2009 - 2012, bei denen vor der Operation sowohl Mammographie und Ultraschall, als auch MRT der Brust an der Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurden und ein histopathologischer Befund nach der Operation vorlag. Der Anteil an tumorfreien Resektionsrändern, die Häufigkeit von ipsilateralen und/oder kontralateralen verdächtigen Läsionen, die nur in der präoperativen MRT der Brust sichtbar waren, sowie der positive Vorhersage-Wert der präoperativen MRT der Brust wurden bestimmt.

Ergebnisse: Bei 21/30 Patientinnen (70%) erfolgte nach präoperativer MRT der Brust eine Resektion im Gesunden. In 9/30 Fällen (30%) wurde primär eine Mastektomie durchgeführt. 9/30 Patientinnen (30%) mussten ein weiteres Mal operiert werden, in 6/30 Fällen (20%) handelte es sich dabei um eine Mastektomie. Bei 13/30 Patientinnen (43%) konnten in der MRT der Brust verdächtige Läsionen dargestellt werden, die in den konventionellen bildgebenden Verfahren nicht sichtbar waren. 9/30 Patientinnen (30%) hatten in der MRT zusätzliche verdächtige ipsilaterale Läsionen, in 3/30 Fällen (10%) wurden zusätzliche verdächtige kontralaterale Läsionen diagnostiziert. Der positive Vorhersage-Wert der präoperativen MRT der Brust war 67%.

Schlussfolgerung: Die präoperative MRT der Brust ist eine hochsensitive Methode zur Detektion zusätzlicher maligner Läsionen bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom. Eine generelle Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz der präoperativen MRT der Brust kann bei derzeit nicht suffizienter Datenlage – auch unsere Studie konnte keine Verbesserung des operativen Outcomes nachweisen – jedoch nicht abgegeben werden.

Abstract

Background: Magnetic resonance imaging (MRI) of the breast is the most sensitive imaging technique for the detection of breast cancer and is increasingly used for preoperative staging in patients with breast cancer. Additional lesions in the ipsilateral and/or contralateral breast can be identified and integrated into surgical planning.

Purpose: The purpose of this retrospective study was to evaluate the potential advantage of preoperative MRI of the breast compared to conventional imaging techniques (mammography, ultrasonography of the breast).

Materials and methods: Women newly diagnosed with breast cancer or DCIS in 2009 - 2012, who underwent preoperative mammography, ultrasonography and MRI of the breast at the Department of Radiology of the Medical University of Graz and who had pathologic reports after surgery, were included in the study. The number of negative resection margins, the frequency of additional ipsilateral and/or contralateral lesions detected at MRI only and the positive predictive value of preoperative MRI of the breast were evaluated.

Results: 21/30 patients (70%) had negative resection margins. 9/30 patients (30%) underwent primary mastectomy. 9/30 (30%) patients needed reoperation, in 6/30 (20%) cases mastectomy was performed as reoperation. 13/30 (43%) patients had additional findings in the MRI of the breast, that were occult at mammography and ultrasonography. 9/30 (30%) women had additional suspicious ipsilateral lesions, 3/30 (10%) women had contralateral lesions. The positive predictive value of preoperative MRI of the breast was 67%.

Conclusion: Preoperative MRI of the breast is a highly sensitive imaging technique for the detection of additional malignant lesions in patients newly diagnosed with breast cancer. However, a general recommendation for routine use of preoperative MRI of the breast cannot be given, as there is currently no evidence of an improvement of surgical outcomes.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Mammakarzinom	1
1.1.1 Diagnostik	2
1.1.2 Histopathologische Klassifikation	2
1.1.3 Therapie	3
1.2 Konventionelle Methoden in der radiologischen Mammadiagnostik	4
1.2.1 Mammographie	4
1.2.2 Mamma-Sonographie	5
1.3 Magnetresonanztomographie der Brust	6
1.3.1 Untersuchungstechnik	6
1.3.2 Befundungskriterien	7
1.3.3 Indikationen für die MRT der Brust	9
1.4 MRT zum präoperativen Staging bei Patientinnen mit Mammakarzinom	11
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Patientinnen	14

2.2	Bildgebung	16
2.3	Datenauswertung	16
3	Ergebnisse	18
3.1	Tumorfremie Resektionsränder nach präoperativer MRT	18
3.2	Zusätzliche ipsilaterale und kontralaterale Läsionen in der MRT	19
3.3	Positiv prädiktiver Wert.....	25
4	Diskussion.....	27
4.1	Limitationen	30
4.2	Schlussfolgerung	31
5	Literaturverzeichnis	32

Glossar und Abkürzungen

ACR	American College of Radiology
ADH	atypische duktale Hyperplasie
ALH	atypische lobuläre Hyperplasie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	BReast CAncer
CC	kraniokaudal
COMICE	Comparative effectiveness of MRI in breast cancer
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DCIS G-1	duktales Carcinoma in situ, Grad 1 (geringgradig)
DCIS G-2	duktales Carcinoma in situ, Grad 2 (mittelgradig)
DCIS G-3	duktales Carcinoma in situ, Grad 3 (hochgradig)
DIN	duktales intraepitheliale Neoplasie
EUSOMA	European Society of Mastology
FEA	flache epitheliale Atypie
FLASH	Fast Low Angle Shot
KM	Kontrastmittel
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MIPA	Multicenter International Prospective Meta-Analysis
MLO	mediolateral-oblique
MONET	MR mammography Of Nonpalpable Breast Tumours
MRT	Magnetresonanztomographie
PPV	positive predictive value (=positiver Vorhersage-Wert)
TE	Time to Echo (Echozeit)
TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
TP53	Tumor Protein 53
TR	Time to Repetition (Repetitionszeit)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Läsionen in der MRT der Brust	8
Abbildung 2: Typen der Zeit-Intensitätskurven	9
Abbildung 3: zusätzliche Läsionen in der MRT der Brust	19
Abbildung 4: 40 Jahre alte Patientin mit multifokalem invasiv lobulärem Mammakarzinom	21
Abbildung 5: 50 Jahre alte Patientin mit multizentrischem invasiv lobulärem und duktalem Mammakarzinom	23
Abbildung 6: 80 Jahre alte Patientin mit invasiv lobulärem Mammakarzinom	24
Abbildung 7: 65 Jahre alte Patientin mit beidseitigem invasiv duktalem und lobulärem Mammakarzinom	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren	1
Tabelle 2: Klassifikation präinvasiver Läsionen	3
Tabelle 3: Histopathologie	15
Tabelle 4: Resektionsränder	18

1 Einleitung

1.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste maligne Tumor der Frau. Im Jahr 2008 lag die Inzidenz in der Europäischen Union bei 77,1 pro 100 000 Frauen und die Mortalität bei 16,6 pro 100 000 Frauen (1). In den letzten Jahren konnte in der EU eine Reduktion der Mortalitätsraten beobachtet werden. Prognosen für das Jahr 2013 zeigen, dass Brustkrebs 15% der malignombedingten Todesfälle bei Frauen verursacht und somit an erster Stelle der Krebsmortalität liegt, dicht gefolgt vom Lungenkarzinom (2).

Weibliches Geschlecht, höheres Alter, BRCA1 oder BRCA2 Mutationen sowie eine positive Familienanamnese oder ein vorangegangenes Mammakarzinom erhöhen das Risiko für die Entstehung von Brustkrebs. Wichtige Risikofaktoren werden in Tabelle 1 zusammengefasst (3).

Tabelle 1: Risikofaktoren (3)

Faktor	relatives Risiko
Weibliches Geschlecht	>4,0
Höheres Alter	>4,0
BRCA1 oder BRCA2 Mutationen	>4,0
Vorangegangenes Mammakarzinom	>4,0
2 Verwandte 1. Grades mit Mammakarzinom in jungen Jahren	>4,0
1 Verwandte 1. Grades mit Mammakarzinom	2,1 - 4,0
Atypische Hyperplasie	2,1 - 4,0
Hochdosis-Bestrahlung der Brust	2,1 - 4,0
Späte 1. Schwangerschaft (nach dem 30. Lebensjahr)	1,1 - 2,0
Frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr)	1,1 - 2,0
Späte Menopause (nach dem 55. Lebensjahr)	1,1 - 2,0

Übergewicht	1,1 - 2,0
Nulliparität	1,1 - 2,0
Kürzliche Verwendung hormoneller Kontrazeptiva	1,1 - 2,0
Kürzliche oder langjährige Hormonersatztherapie	1,1 - 2,0
Endometrium-, Ovarial- oder Kolonkarzinom	1,1 - 2,0
Alkoholkonsum	1,1 - 2,0
Hoher sozioökonomischer Status	1,1 - 2,0

1.1.1 Diagnostik

Brustkrebs wird mithilfe des „triple assessment“, bestehend aus klinischer, radiologischer und pathologischer Untersuchung, diagnostiziert. Zur klinischen Untersuchung werden beide Brüste und die regionalen Lymphknoten inspiziert und palpiert. Die konventionelle radiologische Bildgebung zur Diagnostik des Mammakarzinoms beinhaltet die beidseitige Mammographie und Mamma-Sonographie. Die Magnetresonanztomographie der Brust wird nicht routinemäßig bei allen Patientinnen durchgeführt, kann jedoch bei bestimmten Fragestellungen ergänzend zu den konventionellen Verfahren eingesetzt werden. Verdächtige Läsionen sollten vor Durchführung einer Operation mittels Biopsie histopathologisch abgeklärt werden (4, 5, 6).

1.1.2 Histopathologische Klassifikation

Das invasive Mammakarzinom ist ein bösartiger epithelialer Tumor der Brustdrüse, der nach seiner Wachstumsform in 2 Hauptgruppen unterteilt werden kann: das invasive duktales Karzinom (ca. 60%) und das invasive lobuläre Karzinom (ca. 10-15%). Zu den selteneren Subtypen zählen medulläre, tubuläre, papilläre, muzinöse und inflammatorische Karzinome. Ganz selten können auch Sarkome oder maligne Lymphome der Brust sowie metastatische Absiedlungen in der Brust entstehen.

Als In-situ-Karzinome werden präinvasive Läsionen bezeichnet, die dadurch gekennzeichnet sind, dass die Basalmembran und die Myoepithelschicht intakt sind und die bösartig entarteten Zellen nicht in Gefäße invadieren können. Man unterscheidet zwei Arten dieser Vorläuferläsionen: das duktales Carcinoma in situ (DCIS, ca. 95%) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS, ca. 5%) (7).

Nach einer neueren Nomenklatur werden derartige Läsionen als duktales intraepitheliale Neoplasie (DIN) und lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) bezeichnet (8). In Tabelle 2 werden die beiden Klassifikationen der präinvasiven Läsionen gegenübergestellt (9, 10).

Tabelle 2: Klassifikation präinvasiver Läsionen (9, 10)

DIN/LIN Klassifikation	traditionelle Klassifikation
DIN 1a	FEA (flache epitheliale Atypie)
DIN 1b	ADH (atypische duktales Hyperplasie)
DIN 1c	DCIS G-1
DIN 2	DCIS G-2
DIN 3	DCIS G-3
LIN 1	ALH (atypische lobuläre Hyperplasie)
LIN 2	Klassisches LCIS
LIN 3	Pleomorphes, siegelringzelliges oder extensives LCIS

1.1.3 Therapie

Zwei Drittel der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom in West Europa werden brusterhaltend operiert und erhalten postoperativ eine Radiotherapie der betroffenen Brust. Bei einem Drittel der Patientinnen wird eine Mastektomie durchgeführt (4). Randomisierte Studien, in denen brusterhaltende Therapie und Mastektomie verglichen wurden, konnten zeigen, dass kein signifikanter Unterschied

in den Mortalitätsraten besteht, die brusterhaltende Operation jedoch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu lokalen Rezidiven führt (11).

Zur Reduktion beziehungsweise Verhinderung lokaler Rezidive sollten die Resektionsränder tumorfrei sein. Im Falle eines invasiven Karzinoms wird ein minimaler Abstand von 1mm zu den Resektionsflächen empfohlen (12), beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS) sollte ein Abstand von zumindest 2mm eingehalten werden (13). Wird eine lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) am Resektionsrand nachgewiesen, muss keine Nachresektion durchgeführt werden, es sei denn, es handelt sich um eine LIN 3 beziehungsweise die pleomorphe Variante der LIN (8, 14).

Zur Detektion von axillären Lymphknotenmetastasen, die eine sehr hohe Aussagekraft über die Prognose des Mammakarzinoms haben, wird der Sentinel-Lymphknoten biopsiert. Ist dieser erste Lymphknoten der Lymphabflussbahn des Karzinomgebiets metastatisch befallen, wird eine axilläre Lymphadenektomie durchgeführt (4, 15).

Vor der Operation kann eine neoadjuvante Chemotherapie zur Verkleinerung des Primärtumors eingesetzt werden. Die adjuvante Therapie nach der Operation setzt sich, je nach Risikoprofil, aus Chemotherapie, antihormoneller Therapie, Strahlentherapie und/oder „targeted therapy“ mit Trastuzumab zusammen (5, 15).

1.2 Konventionelle Methoden in der radiologischen Mammadiagnostik

1.2.1 Mammographie

Die Mammographie ist die wichtigste Methode in der radiologischen Mammadiagnostik. Sie wird zum Screening, zur Abklärung verdächtiger Tastbefunde, klinischer Symptome oder auffälliger radiologischer Befunde sowie zur Nachsorge von Patientinnen mit Brustkrebs durchgeführt (6, 16).

Die Film-Folien-Mammographie wurde in den letzten Jahren zunehmend durch die digitale Mammographie ersetzt. Standardmäßig werden 2 Aufnahmen, eine in kraniokaudalem (CC) und eine in mediolateral-obliquem (MLO) Strahlengang, durchgeführt (16).

Besonders wichtig bei der Durchführung der Mammographie ist die Kompression der Brust. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der Auflösung und des Kontrasts, außerdem wird eine Verminderung der Bewegungsunschärfe, der Streustrahlung sowie der Strahlendosis erzielt.

Die Strahlenexposition einer Mammographie in 2 Ebenen beträgt 1-2 mGy (6). Das Brustgewebe von unter 30-jährigen Patientinnen ist am sensibelsten für Röntgenstrahlung. Ab einem Alter von 40 Jahren ist das Risiko aufgrund der Strahlenexposition ein Karzinom zu entwickeln gering im Vergleich zum Nutzen der Mammographie zur frühen Detektion von Karzinomen (6, 17).

Die Sensitivität zum Nachweis eines Mammakarzinoms liegt bei ungefähr 90% und ist abhängig von der Dichte des Parenchyms. Die Mammographie hat eine besonders gute Aussagekraft in fettreichem Gewebe, ein hoher Anteil an Drüsen- oder Bindegewebe setzt die Sensitivität herab (6).

1.2.2 Mamma-Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung der Brust ist das zweitwichtigste Verfahren in der bildgebenden Mammadiagnostik. Sie wird eingesetzt zur Unterscheidung von zystischen und soliden Läsionen, zur Abklärung verdächtiger Tastbefunde oder mammographischer Herdbefunde, bei Patientinnen mit dichtem Drüsengewebe oder Brustimplantaten, bei Hochrisikopatientinnen sowie zur Steuerung von Interventionen. Bei jüngeren Patientinnen und Schwangeren ist die Sonographie die bildgebende Methode der Wahl um tastbare Knoten abzuklären (6, 16).

Die Untersuchung wird mit einem linearen Hochfrequenz-Schallkopf durchgeführt. Um den anatomischen Aufbau des Brustdrüsenkörpers besser nachvollziehen zu können, wird die Brust in radialer Ebene, von der Brustwarze beginnend, entsprechend den „Speichen eines Rades“, und in normal dazu liegender, antiradialer Ebene untersucht (6, 18).

1.3 Magnetresonanztomographie der Brust

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust ist ein wichtiges ergänzendes Verfahren zu den konventionellen bildgebenden Methoden in der Mammadiagnostik. Sie verfügt über eine sehr hohe Sensitivität (89% - 100%) zum Nachweis invasiver Mammakarzinome, die Spezifität (30% - 70%) ist jedoch relativ gering (6, 19).

1.3.1 Untersuchungstechnik

Die MRT der Brust ist eine dynamische Untersuchung und beruht auf der verstärkten Kontrastmittelaufnahme (=„Enhancement“) maligner Läsionen, bedingt durch die Angiogenese von Tumoren (19).

Die Untersuchung wird in Bauchlage durchgeführt, es können Einzel- oder Doppelbrustspulen verwendet werden (6). Um falsch positive Ergebnisse zu verhindern, sollte die MRT der Mamma bei prämenopausalen Frauen zwischen dem 6. und 13. Zyklustag durchgeführt werden (20).

Zu Beginn der Untersuchung werden T1- oder T2-gewichtete Nativaufnahmen der Brust angefertigt, anschließend wird Kontrastmittel intravenös verabreicht (6, 21). Üblicherweise werden Gadolinium Chelate in einer Dosierung von 0,1 mmol pro kg Körpergewicht verwendet (20). Nach Kontrastmittelinjektion werden vier bis fünf weitere Serien angefertigt. Karzinome können am besten in der frühen Phase, 60 - 120 Sekunden nach Kontrastmittelgabe, dargestellt werden. Deshalb sollte die Aufnahmezeit für eine Serie weniger als 120 Sekunden, im Idealfall 60 Sekunden, betragen. Auch die örtliche Auflösung sollte möglichst hoch sein (19). Es können T1-gewichtete 3D oder 2D Gradientenechosequenzen eingesetzt werden. Mit der 3D Pulssequenz können dünnere Schichtdicken erreicht werden, 2D Sequenzen werden geringer durch Bewegungs- und Pulsationsartefakte beeinflusst (21).

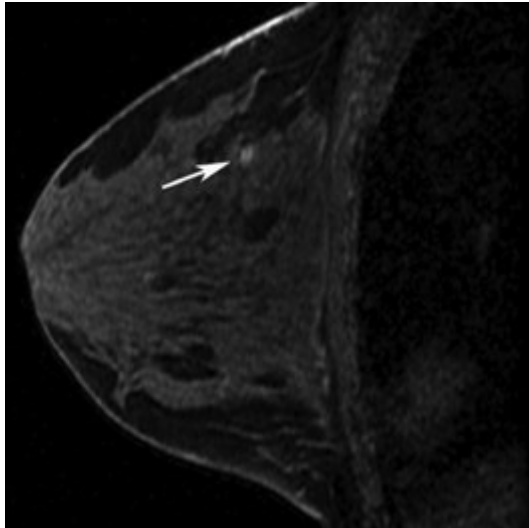
Für die MRT der Brust sollte zur adäquaten örtlichen und zeitlichen Auflösung ein Magnetresonanztomograph mit einer Feldstärke von zumindest 1,5 Tesla verwendet

werden. (19, 22). Fett kann nach Kontrastmittelgabe isointens zu anreichernden Läsionen sein und sollte entweder durch Fettsaturierung oder Subtraktion unterdrückt werden. Bilaterale Aufnahmen der Brust können in der transversalen oder coronalen Ebene angefertigt werden. Da in der coronalen Bildgebung Pulsationsartefakte zu beobachten sind, wird die transversale Ebene bevorzugt (19).

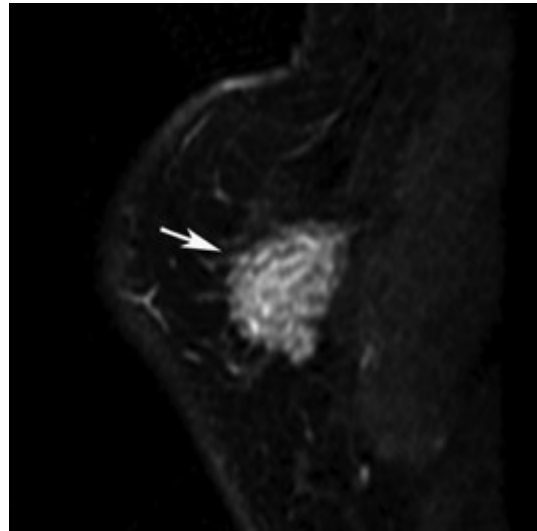
1.3.2 Befundungskriterien

Mithilfe der MRT der Brust können sowohl morphologische als auch kinetische Eigenschaften von Kontrastmittel-anreichernden Läsionen beurteilt werden.

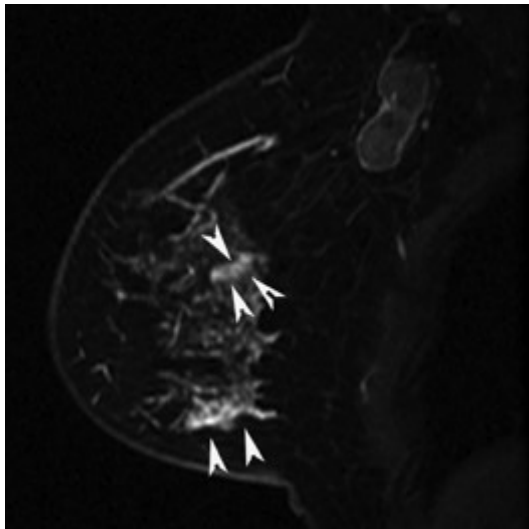
Das American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) unterscheidet 3 Arten von Läsionen: Foci, Herdläsionen und „Non-mass-like Enhancement“. Als Foci werden Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen unter 5mm Größe und fehlender Beurteilbarkeit der Ränder und der Kontrastmitteldynamik bezeichnet. Herdläsionen sind raumfordernde Tumore, die üblicherweise auch auf Nativbildern sichtbar sind und nach Form, Begrenzung und Art der Kontrastmittelaufnahme beurteilt werden. „Non-mass-like Enhancement“ bezeichnet eine flächige Kontrastmittelanreicherung ohne Ränder im zuvor unauffälligen fibroglandulären Gewebe. (19, 23)



a.



b.



c.

Abbildung 1: Läsionen in der MRT der Brust (24):

Focus (a), Herdbefund (b) und Non-mass-like Enhancement (c)

Die kinetischen Eigenschaften der Kontrastmittelanreicherung können anhand von Zeit-Intensitätskurven beurteilt werden. Nach ihrem Signal-Verlauf in der mittleren und späten Postkontrastphase werden 3 Kurventypen unterschieden. Typ-I-Kurven steigen kontinuierlich an, Typ-II-Kurven zeigen ein Plateau und Typ-III-Kurven einen Kurvenabfall, der auch als „wash out“ bezeichnet wird. Da invasive Karzinome das stärkste „Enhancement“ in den ersten beiden Minuten zeigen, sind vor allem Typ-III, aber auch Typ-II-Kurven verdächtig auf Malignität. Einen Typ-I-Kurvenverlauf findet man häufiger bei benignen Läsionen (19, 25).

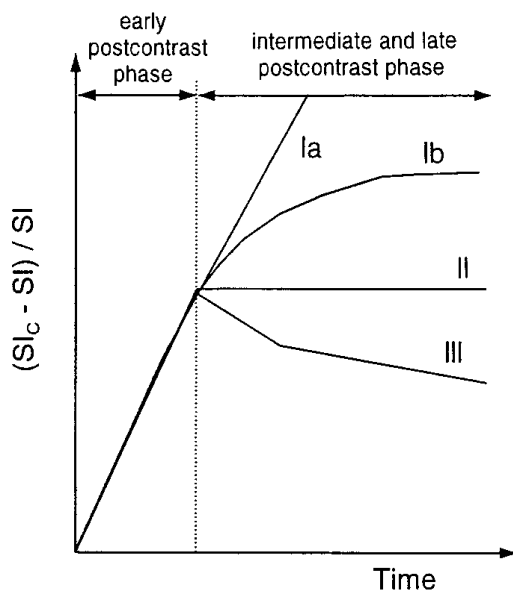


Abbildung 2: Typen der Zeit-Intensitätskurven (25)

1.3.3 Indikationen für die MRT der Brust

Die Magnetresonanztomographie der Brust wird zur Abklärung unklarer oder verdächtiger Läsionen in der konventionellen Bildgebung, zum Screening von Hochrisikopatientinnen, zur Überprüfung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie, zur Diagnostik von Rezidiven nach brusterhaltender Operation, bei Patientinnen mit Brustimplantaten, zur Detektion okkulten Primärtumoren und zum präoperativen Staging bei Patientinnen mit Mammakarzinom eingesetzt (20, 21, 26).

Screening von Hochrisikopatientinnen

Eine jährliche MRT der Brust wird empfohlen bei Frauen mit BRCA1, BRCA2 oder TP53 Mutationen, deren Verwandten 1. Grades sowie bei Frauen mit positiver Familienanamnese und einem Lebenszeitrisiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms von 20% - 30% (20). Warner et al. konnten zeigen, dass die MRT eine höhere Sensitivität (51% - 100%) als die Mammographie (14% - 59%) im

Screening von Hochrisikopatientinnen aufweist. Die Kombination von MRT und Mammographie erhöht die Sensitivität zum Nachweis eines Mammakarzinoms auf 80% - 100% (27). Bei Patientinnen unter 35 Jahren sollte die Mammographie nicht zum Screening eingesetzt werden (20).

Überprüfung des Ansprechens auf neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie wird präoperativ durchgeführt und soll zur Verkleinerung eines Tumors und dadurch zur besseren Resezierbarkeit führen. Sie wird bei primär inoperablen Tumoren und bei großen operablen Karzinomen, die nicht brusterhaltend therapiert werden können, angewendet (20, 21). Radiologische Verfahren, insbesondere die MRT, können hilfreich sein um möglichst früh die Effektivität dieser Therapie einzuschätzen und die verbliebene Tumormasse zu beurteilen (26). Dazu wird eine Untersuchung vor Beginn der Therapie, eine nach der Hälfte der Therapiezyklen und eine nach dem letzten Chemotherapiezyklus durchgeführt (21). Hylton et al. konnten zeigen, dass die MRT der Brust das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie besser beurteilen kann als die klinische Einschätzung (28). Eine weitere Studie kam zu dem Ergebnis, dass die MRT sowohl für die Beurteilung der Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie, als auch zur Größeneinschätzung des verbliebenen Tumors besser geeignet ist als Mammographie, Ultraschall und klinische Untersuchung. Dennoch kann es durch die MRT zu einer Über- beziehungsweise Unterschätzung des verbliebenen Tumorausmaßes kommen (29).

Diagnostik nach brusterhaltender Operation und bei Brustimplantaten

Werden bei Patientinnen nach brusterhaltender Operation in der konventionellen Bildgebung unklare Läsionen entdeckt, kann die Durchführung der MRT hilfreich zur Unterscheidung von Narbengewebe und Karzinomrezidiven sein.

Nach Augmentation oder Rekonstruktion der Brust wird die MRT zum Nachweis oder Ausschluss einer Implantatruptur und zur Detektion von Karzinomen oder Rezidiven eingesetzt (20, 21).

Detektion okkultter Primärtumoren

Wenn axilläre Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden und sowohl in der klinischen Untersuchung als auch in der konventionellen Bildgebung kein Mammakarzinom nachweisbar ist, kann die MRT der Brust hilfreich bei der Suche nach dem Primärtumor sein (20). Die Sensitivität der MRT in dieser Patientinnengruppe beträgt 90%, die Spezifität 31%. Eine Detektion des Primärtumors ist bei ungefähr zwei Drittel der Patientinnen möglich (30).

1.4 MRT zum präoperativen Staging bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Brustkrebs tritt häufig multifokal oder multizentrisch auf. Von Multifokalität spricht man, wenn mehrere invasive Herde in einem Quadranten der Brust gefunden werden. Multizentrität bedeutet, dass zusätzliche Tumorherde mehr als 4 cm vom Primärtumor entfernt auftreten (21). Mithilfe der MRT der Brust können in 15% - 27% der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom zusätzliche Tumorherde gefunden werden, die in den konventionellen bildgebenden Verfahren nicht sichtbar sind. In 3% - 6% werden kontralaterale Karzinome nachgewiesen. Die histologische Tumorgröße kann mit der MRT im Vergleich zu Mammographie und Ultraschall am besten eingeschätzt werden (26).

Die Durchführung einer präoperativen MRT der Brust zum lokalen Staging von Brustkrebs könnte die Reexzisionsrate aufgrund positiver Resektionsränder und die Rezidivhäufigkeit verringern, die Detektionsrate von kontralateralen Karzinomen erhöhen und zu einer geringeren Morbidität und Mortalität des Mammakarzinoms beitragen (31, 32).

Die Ergebnisse einer Metaanalyse zeigen jedoch, dass die präoperative MRT der Brust nicht ausreichend zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen unterscheiden kann. Für ipsilaterale Karzinome wird ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 67% beschrieben, für kontralaterale Karzinome ein PPV von 37% (33).

Studien bezüglich des Einflusses der präoperativen MRT der Brust auf das operative Vorgehen zeigen, dass die Anzahl an Mastektomien signifikant erhöht wird, die Re-Operationsrate aufgrund positiver Resektionsränder allerdings nicht reduziert werden kann (34). In der randomisierten kontrollierten MONET Studie wurde eine signifikante Erhöhung der Reexzisionsrate nach Durchführung einer präoperativen MRT bei Patientinnen mit nicht tastbarem Mammakarzinom beobachtet (35). Die COMICE Studie, eine weitere randomisierte kontrollierte Studie, konnte keinen signifikanten Unterschied in den Re-Operationsraten zwischen der MRT-Gruppe, bei der zusätzlich zu klinischer Untersuchung, Mammographie und Ultraschall eine präoperative MRT durchgeführt wurde, und der Nicht-MRT-Gruppe feststellen (36). Die Autoren einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse sind der Meinung, dass die präoperative MRT nicht routinemäßig bei allen Patientinnen mit Brustkrebs durchgeführt werden sollte (34).

Laut EUSOMA könnte die präoperative MRT der Mamma Vorteile haben für Patientinnen mit lobulärem Karzinom, Hochrisikopatientinnen, Patientinnen bei denen zwischen Mammographie und Ultraschall ein Tumorgrößenunterschied von mehr als 1 cm besteht und Patientinnen bei denen eine Teilbestrahlung der Brust geplant wird (20). Weitere Patientinnen, die von der Durchführung einer präoperativen MRT profitieren könnten, sind jene mit mammographisch heterogenem oder sehr dichtem Drüsengewebe und Patientinnen bei denen bereits in der konventionellen Bildgebung multifokale, multizentrische oder kontralaterale Karzinome nachgewiesen wurden (31).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die MRT der Brust hat im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren die höchste Sensitivität um ein Mammakarzinom nachzuweisen und wird im klinischen Alltag immer häufiger zum präoperativen Staging von Patientinnen mit Brustkrebs

eingesetzt. Zusätzliche verdächtige Läsionen in der ipsilateralen und/oder kontralateralen Brust können präoperativ detektiert und in die Therapieplanung miteinbezogen werden (31, 34, 37). Allerdings konnten randomisierte kontrollierte Studien bisher keine Reduktion der Re-Operationsrate nach Durchführung einer präoperativen MRT nachweisen (35, 36). Es stellt sich daher die Frage, ob die MRT der Brust im präoperativen lokalen Staging des Mammakarzinoms für Patientinnen vorteilhaft ist.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es den potentiellen Mehrwert der präoperativen MRT der Brust zu den konventionellen bildgebenden Methoden (Mammographie, Mamma-Sonographie) zu definieren.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen

Die retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom oder DCIS, bei denen zumindest 6 Monate vor der Operation sowohl Mammographie und Ultraschall, als auch MRT der Brust an der Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurden und ein histopathologischer Befund nach der Operation vorlag. Für das Patientinnenkollektiv bestand ein Mindestalter von 30 Jahren, ausgeschlossen wurden Patientinnen bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde.

Um in die aktuelle Studie eingeschlossen zu werden wurden folgende medizinische Daten von den Patientinnen benötigt: Bilder und Befunde von präoperativer MRT der Brust, präoperativer Mammographie und präoperativer Mamma-Sonographie, sowie die definitive Histopathologie nach der Operation. Vor Beginn der Studie wurde mit einer Fallzahl von 100 Patientinnen gerechnet.

Die Datenerfassung erfolgte primär für die Jahre 2011 und 2012. Da für diesen Zeitraum lediglich 14 Patientinnen alle oben genannten Kriterien erfüllten, wurde die Datenerhebung auf die Jahre 2009 und 2010 erweitert.

Zuerst wurden vom medizinischen Institut für Informatik, Statistik und Dokumentation all jene Patientinnen gesucht, bei denen Befunde von MRT der Brust, konventioneller Mammographie und ein histologischer Mammabefund vorlagen. Diese Suche ergab für den gesamten Zeitraum (1.1.2009 – 31.12.2012) eine Fallzahl von 220 Patientinnen. Die Suche inkludierte jedoch Patientinnen mit benignen histologischen Befunden, sowie Befunde von MRT-gezielten Biopsien oder Markierungen, nur wenige Fälle erfüllten alle Einschlusskriterien.

76 Patientinnen mussten aufgrund eines benignen Histologie-Befundes exkludiert werden. 29 Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen, da nur die MRT der Brust an der Universitätsklinik für Radiologie durchgeführt wurde und auswärtige oder gar keine Mammographie-Befunde und/oder -Bilder vorlagen. In 18 Fällen

wurde, zum Teil nach auswärtiger MRT, eine MRT-gezielte Biopsie, in 16 Fällen eine MRT-Markierung durchgeführt. 19 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien nicht, da sie eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Weitere 28 Patientinnen mussten aufgrund diverser anderer Gründe (z.B. technische Defekte, eingeschränkte Beurteilbarkeit, fehlende MRT-Tauglichkeit, Platzangst, keine Operation, lediglich postoperative MRT) exkludiert werden. 4 Patientinnen wurden ausgeschlossen, da die MRT der Brust mehr als 6 Monate vor der Operation erfolgte. Schlussendlich konnten 30 Patientinnen (n=30), auf die alle oben genannten Kriterien zutreffen, identifiziert werden.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei Diagnosestellung betrug 60 Jahre. 16/30 Patientinnen (53%) hatten ein invasives duktales Mammakarzinom, 8/30 (27%) ein invasives lobuläres Karzinom, 3/30 (10%) ein Karzinom mit teils duktaler, teils lobulärer Differenzierung, 2/30 Patientinnen (7%) hatten eine mittelgradige duktale intraepitheliale Neoplasie (DIN 2) und 1/30 (3%) eine hochgradige duktale intraepitheliale Neoplasie (DIN 3). Eine Patientin (3%) hatte beidseitig invasive Karzinome (rechts invasives duktales Karzinom, links invasives lobuläres Karzinom), bei 40% war das Karzinom rechts, bei 57% links lokalisiert. 9/30 Patientinnen (30%) hatten anamnestisch ein vorangegangenes ipsilaterales oder kontralaterales Mammakarzinom.

Tabelle 3: Histopathologie

Tumortyp	Absolute Häufigkeit (n=30)	Prozent
Invasives duktales Karzinom	16	53%
Invasives lobuläres Karzinom	8	27%
Karzinom mit duktaler und lobulärer Differenzierung	3	10%
DIN 2	2	7%
DIN 3	1	3%

2.2 Bildgebung

Die MRT der Brust wurde mit einem 1,5 Tesla MR-Tomographen (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten in der transversalen Ebene. Für die Nativaufnahme wurde die T2-gewichtete TIRM-Sequenz (TR: 9000ms, TE: 67ms, Flipwinkel: 150°, Schichtdicke: 4mm, Schichtanzahl: 28) mit Fettsaturierung verwendet. Anschließend wurde Kontrastmittel (Gadovist®, Bayer HealthCare, Leverkusen, Deutschland) in einer Dosierung von 0,1 mmol pro kg Körpergewicht als Bolus intravenös verabreicht. Nach Kontrastmittelgabe wurden 6 bis 8 T1-gewichtete FLASH-3D-Sequenzen (TR: 10ms, TE: 4,38ms, Flipwinkel: 25°, Schichtdicke: 2,4mm, Schichtanzahl: 64) im Abstand von jeweils 60 Sekunden durchgeführt. Durch Subtraktion der Aufnahmen vor Kontrastmittelgabe von den Post-Kontrastmittel Aufnahmen wurden Subtraktionsbilder erstellt.

Die Mammographie wurde mit einem digitalen Vollfeldmammographiegerät (Mammomat Inspiration, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Üblicherweise werden beidseitig Aufnahmen in kraniokaudalem (CC) und mediolateral-obliquem (MLO) Strahlengang angefertigt. In wenigen Ausnahmefällen wurde die Mammographie aufgrund auswärtiger Voraufnahmen nur einseitig durchgeführt.

Zusätzlich zur Mammographie wurden standardmäßig beide Brüste sonographisch untersucht.

2.3 Datenauswertung

Als Hauptzielgröße der retrospektiven Datenanalyse wurde der Anteil an tumorfreien Resektionsrändern nach Durchführung einer präoperativen MRT der Brust definiert. Um diesen Wert festzustellen wurden die histologischen Befunde nach der Operation analysiert.

Außerdem wurde die Anzahl der primären Mastektomien sowie die Zahl der Re-Operationen erfasst.

Erster Nebenzielparameter war die Häufigkeit von ipsilateralen multifokalen oder multizentrischen Tumorherden oder kontralateralen Karzinomen, die mittels präoperativer MRT der Brust entdeckt wurden und in der konventionellen Bildgebung nicht sichtbar waren. Zur Erhebung dieser Größe wurden zuerst die vorliegenden Befunde der präoperativen MRT, Mammographie und Sonographie analysiert, anschließend wurden die Bilder gemeinsam mit einem Facharzt für Radiologie erneut beurteilt.

Die Patientinnen wurden in 4 Gruppen unterteilt: keine zusätzlichen Läsionen in der MRT, zusätzliche Läsion ipsilateral, zusätzliche Läsion kontralateral und Primärtumor nur in der MRT sichtbar. Die ipsilateralen Läsionen wurden wiederum in multifokale und multizentrische Läsionen unterteilt.

Der zweite Nebenzielparameter war der positiv prädiktive Wert der präoperativen MRT der Brust. Dieser Wert wird berechnet, indem man die Zahl der zusätzlichen malignen Läsionen durch die Zahl der zusätzlichen verdächtigen Läsionen dividiert. Die Histopathologie der zusätzlichen Läsionen konnte anhand der postoperativen Histologie-Befunde festgestellt werden. Auch die Zahl der falsch positiven Ergebnisse wurde erfasst.

3 Ergebnisse

3.1 Tumorfreie Resektionsränder nach präoperativer MRT

Bei 21/30 Patientinnen (70%) waren die Resektionsränder nach Durchführung einer präoperativen MRT der Brust tumorfrei.

Bei 2/30 Patientinnen war eine lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN, klassischer Typ) am Resektionsrand nachweisbar, in diesen Fällen ist keine Nachresektion erforderlich (8).

Eine Patientin wurde trotz tumorfreier Resektionsränder re-operiert.

Tabelle 4: Resektionsränder

Resektionsrandstatus	Absolute Häufigkeit (n=30)	Prozent
R0 (Resektion im Gesunden)	21	70%
R1 (maligne Läsion erreicht Resektionsrand)	7	23%
LIN erreicht Resektionsrand	2	7%

In 9/30 Fällen (30%) wurde primär eine Mastektomie durchgeführt.

9/30 Patientinnen (30%) mussten ein weiteres Mal operiert werden, in 6/30 Fällen (20%) handelte es sich dabei um eine Mastektomie.

3.2 Zusätzliche ipsilaterale und kontralaterale Läsionen in der MRT

Bei 13/30 Patientinnen (43%) konnten in der MRT der Brust verdächtige Läsionen dargestellt werden, die in den konventionellen bildgebenden Verfahren nicht sichtbar waren.

9/30 Patientinnen (30%) hatten in der MRT zusätzliche verdächtige ipsilaterale Läsionen, davon imponierten fünf als multizentrisch und vier als multifokal.

In 3/30 Fällen (10%) wurden zusätzliche verdächtige kontralaterale Läsionen diagnostiziert.

Bei 1/30 Patientinnen (3%) waren Mammographie und Sonographie unauffällig, der Primärtumor konnte nur in der MRT dargestellt werden.

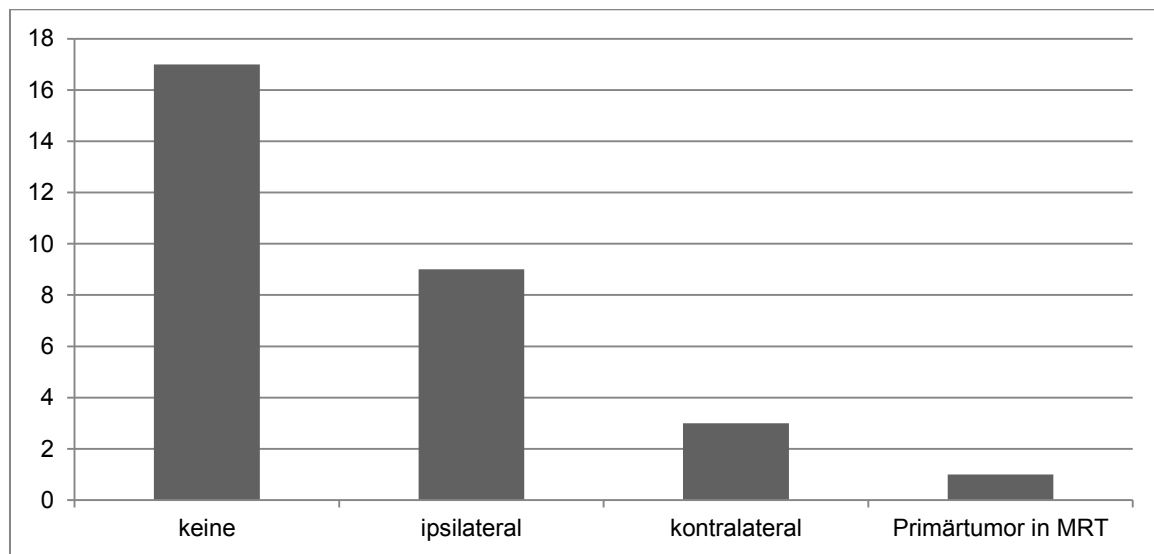
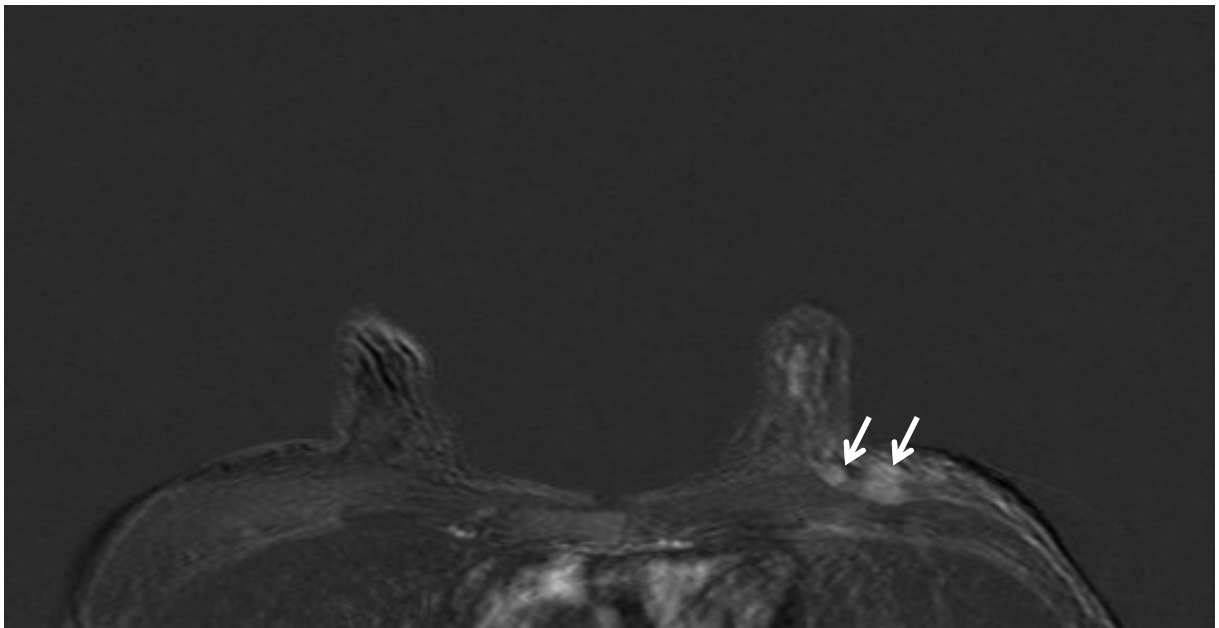


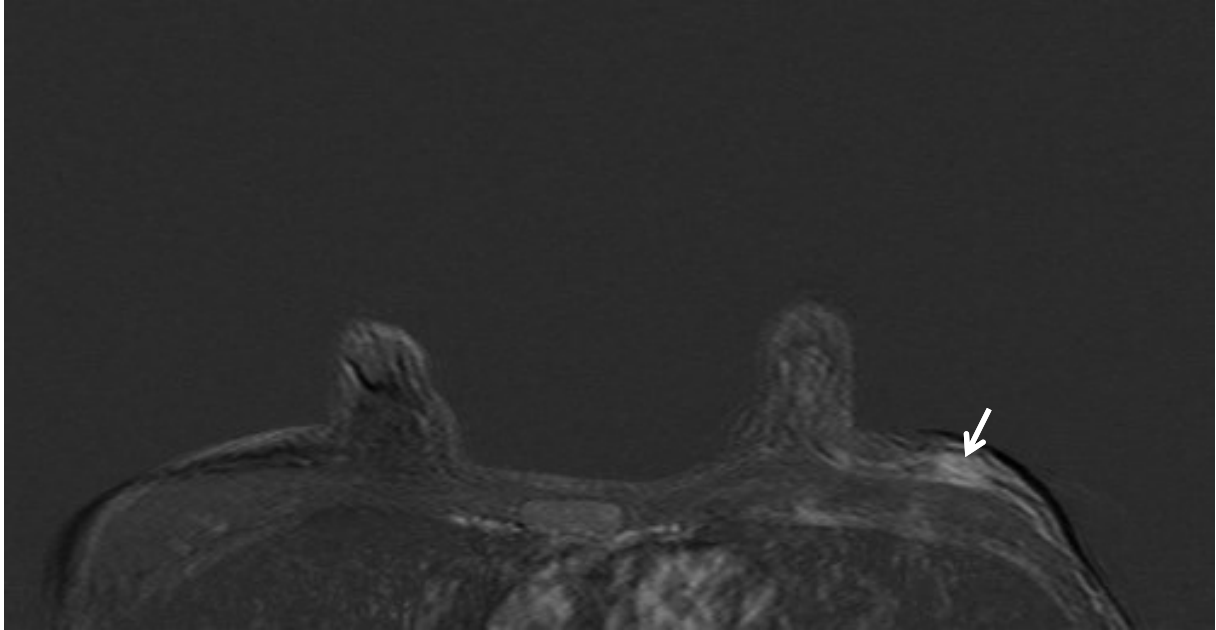
Abbildung 3: zusätzliche Läsionen in der MRT der Brust



a.



b.

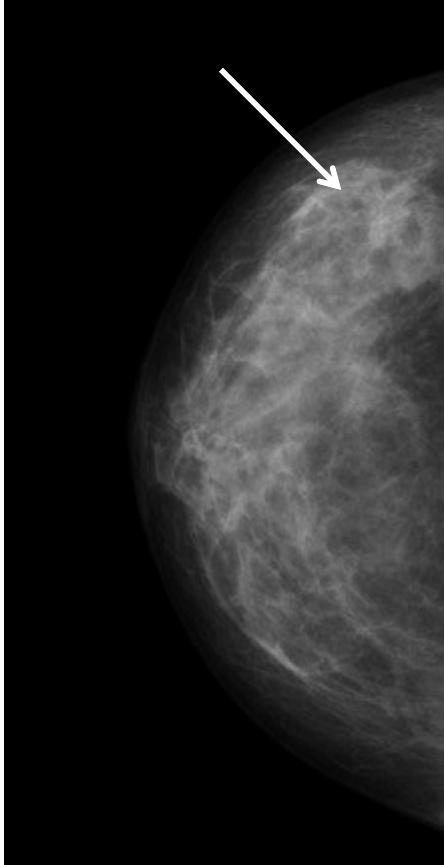


c.

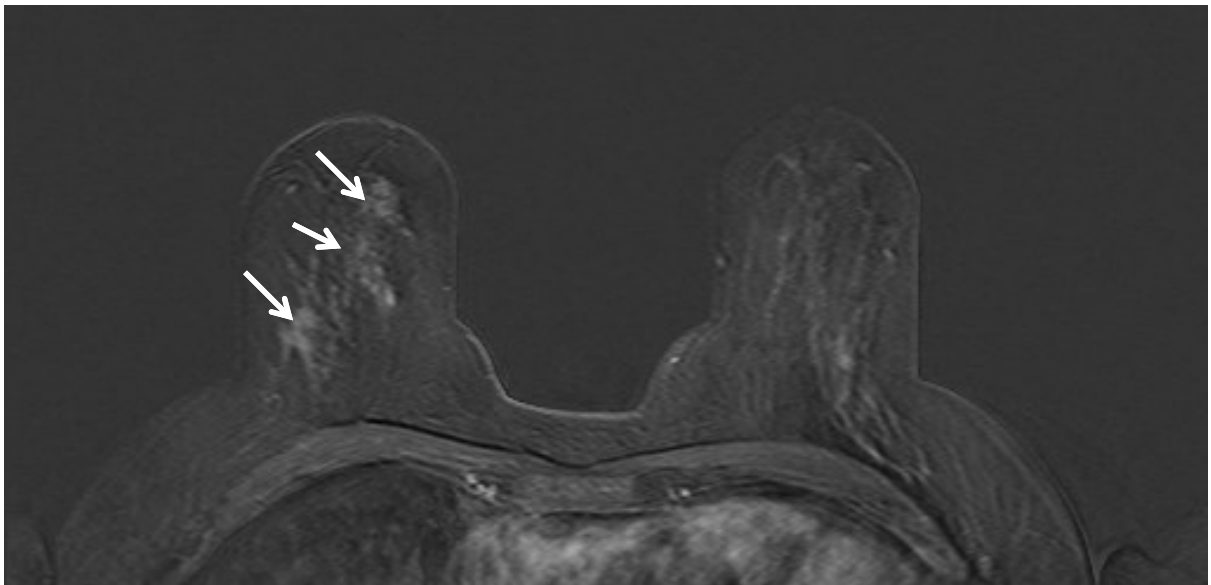
Abbildung 4: 40 Jahre alte Patientin mit multifokalem invasiv lobulärem Mammakarzinom

(a) Mammographie links (MLO): 1,5 cm große irregulär konfigurierte Herdläsion mit spikulären Ausläufern oben außen links. Weiter nach axillär Darstellung eines weiteren ca. 1cm großen Herdbefundes.

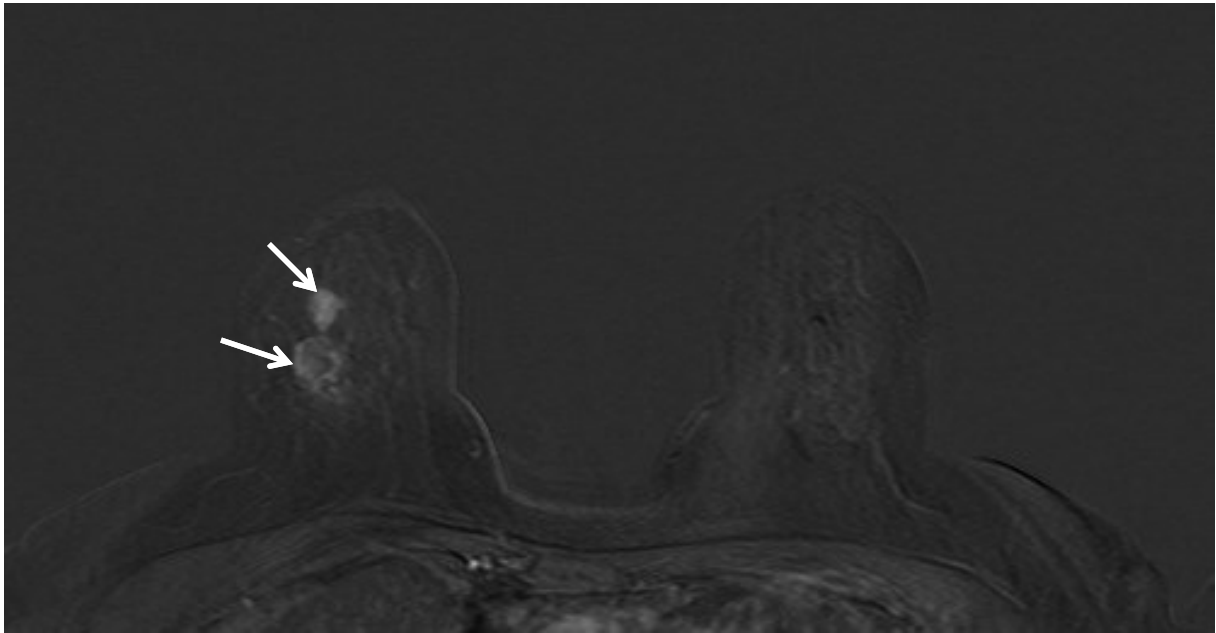
(b, c) MRT Mamma beidseits: Dem Mammographiebefund entsprechend Darstellung einer ca. 1cm großen unscharf abgrenzbaren teils spikuliert imponierenden Läsion im axillären Ausläufer der linken Mamma. Weiter nach axillär Nachweis einer 1,3 cm großen, pathologisch KM-aufnehmenden Läsion mit unscharfer Abgrenzung. Zusätzlich weiter nach medial Darstellung einer wenigen Millimeter großen pathologisch KM aufnehmenden Läsion oben außen.



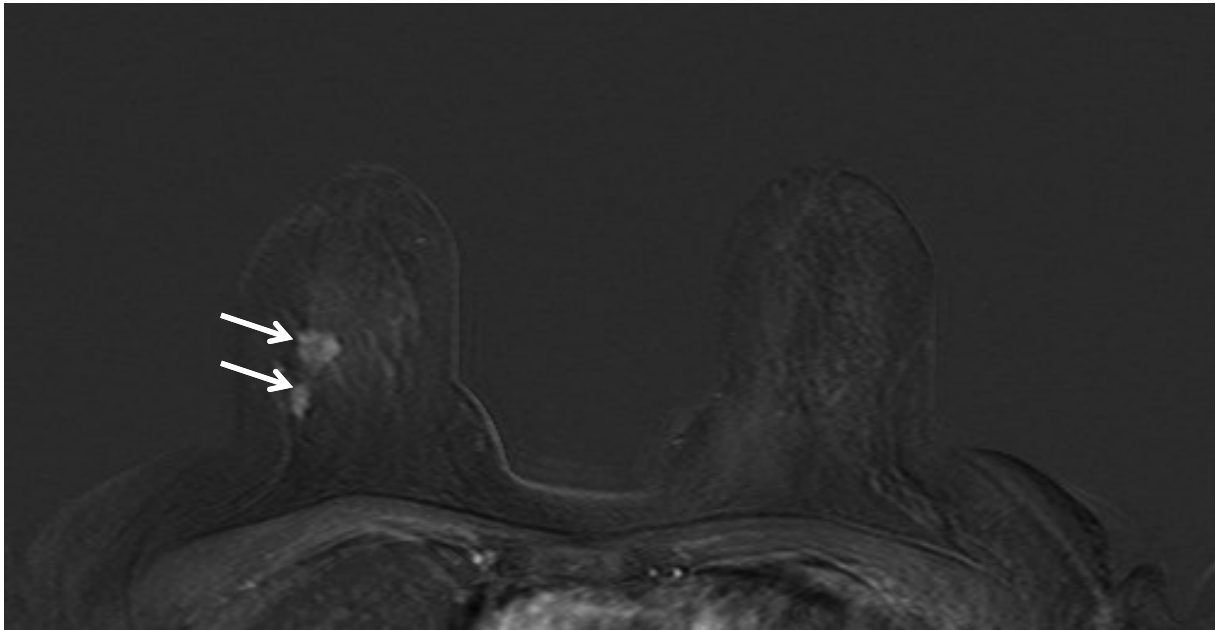
a.



b.



c.

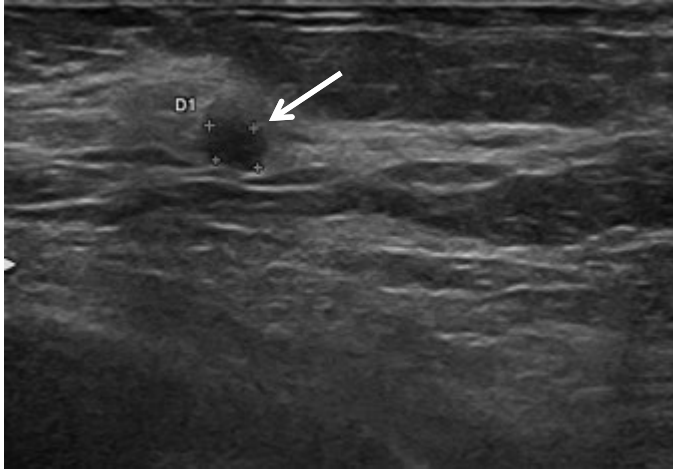


d.

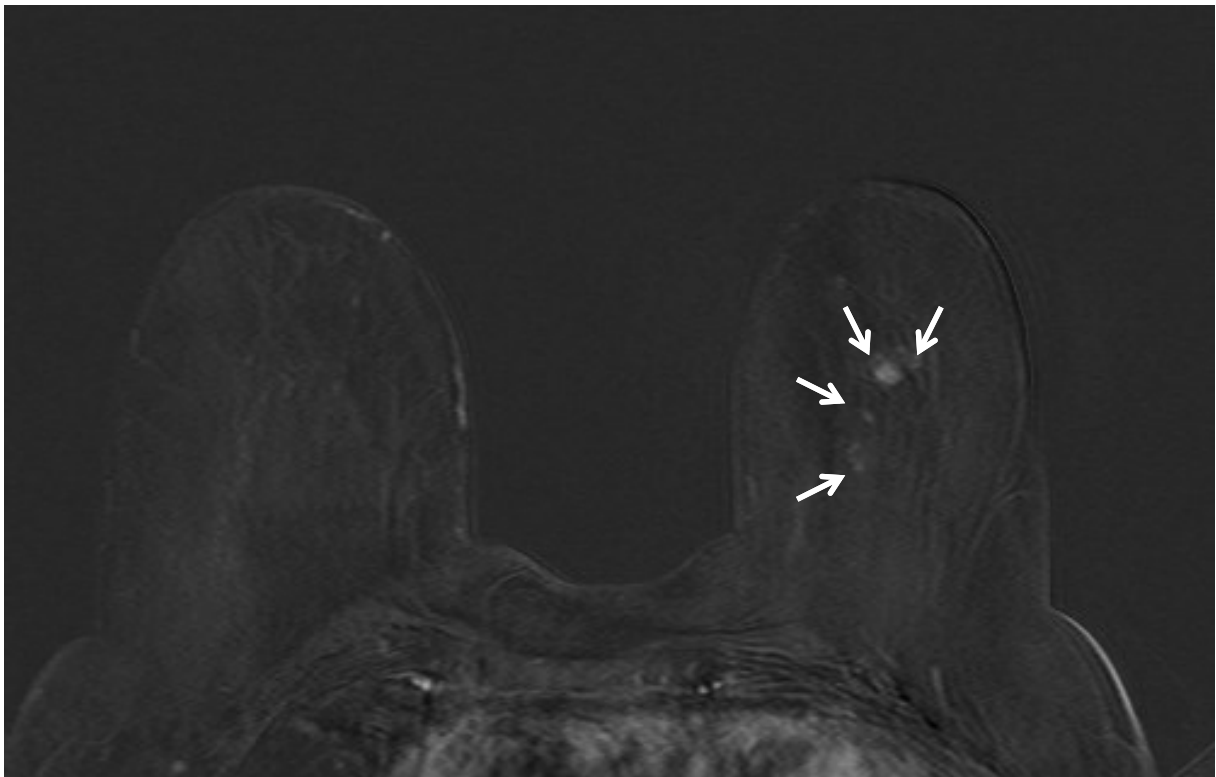
Abbildung 5: 50 Jahre alte Patientin mit multizentrischem invasiv lobulärem und duktalem Mammakarzinom

(a) Mammographie rechts (CC): 1,3 cm große asymmetrische Verdichtung oben außen rechts.

(b, c, d) MRT Mamma beidseits: Nachweis von zumindest 6 KM-aufnehmenden rundlichen, unscharf begrenzten Herdläsionen im oberen äußeren bzw. unteren äußeren Quadranten rechts im Sinne von Multizentrität.



a.



b.

Abbildung 6: 80 Jahre alte Patientin mit invasiv lobulärem Mammakarzinom

(a) Sonographie links: 5x4 mm große ovaläre, teils unscharf begrenzte echoarme Läsion retroareolär auf 2 Uhr.

(b) MRT Mamma beidseitig: Auf der linken Seite Darstellung einer ca. 7mm großen früharteriell KM-aufnehmenden Läsion zentral sowie von weiteren kleinen suspekten KM-aufnehmenden perifokalen Foci.

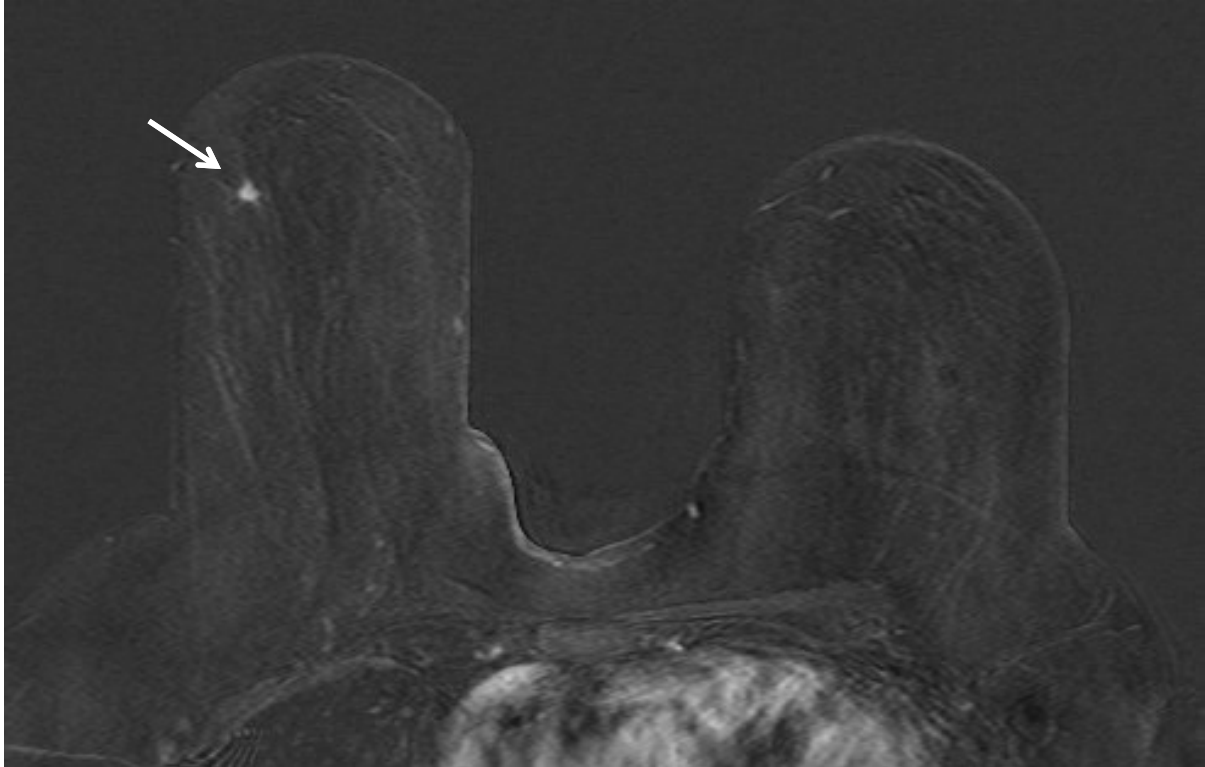


Abbildung 7: 65 Jahre alte Patientin mit beidseitigem invasiv duktalem und invasiv lobulärem Mammakarzinom

MRT Mamma beidseits: Patientin mit Verdacht auf Mammakarzinom links (auf diesem Bild nicht sichtbar). Zusätzlich zeigt sich rechts oben außen eine irregulär konfigurierte, spikulierte Herdläsion (BI-RADS 5) mit pathologischer Kontrastmittelaufnahme.

3.3 Positiv prädiktiver Wert

Bei 8/12 Patientinnen waren die zusätzlichen Läsionen invasive Karzinome bzw. hochgradige oder mittelgradige duktale intraepitheliale Neoplasien (DIN 2, DIN 3). Somit ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 67%.

Vier Patientinnen hatten in der definitiven Histopathologie ein multizentrisches Karzinom, zwei Patientinnen multifokale Tumorherde, eine Patientin ein kontralaterales Karzinom und bei einer Patientin konnte der Primärtumor nur in der MRT dargestellt werden.

Bei 4/12 Patientinnen (33%) hatte die zusätzliche Läsion eine benigne Histologie (Narbgewebe, flache epitheliale Atypie) oder es handelte sich um eine lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN, klassischer Typ).

Der positiv prädiktive Wert war für ipsilaterale Läsionen 67%, für kontralaterale Läsionen 50%.

Bei einer Patientin wurde die zusätzliche verdächtige kontralaterale Läsion nicht histologisch abgeklärt.

4 Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bei 70% der Patientinnen nach Durchführung einer präoperativen MRT die Resektion im Gesunden erfolgte. Torabi et al. bestimmten in einer retrospektiven Datenanalyse den Resektionsrandstatus aller Patientinnen, die zwischen 2001 und 2010 an ihrem Zentrum brusterhaltend therapiert wurden. In 69% der Fälle waren die Resektionsränder tumorfrei (38). Auch Kurniawan et al. zeigten, dass 69,8% aller Patientinnen mit invasivem Karzinom oder duktalem Carcinoma in situ (DCIS) nach brusterhaltender Operation tumorfreie Resektionsränder hatten (39). Vergleicht man die Ergebnisse dieser beiden Studien mit den Resultaten unserer Datenanalyse, kann man daraus schließen, dass die Zahl an tumorfreien Resektionsrändern durch die präoperative MRT nicht erhöht werden kann.

Nach primär brusterhaltender Therapie musste in 30% der Fälle eine Re-Operation durchgeführt werden. Bei zwei Drittel der Fälle handelte es sich dabei um eine Mastektomie, bei einem Drittel um eine Nachresektion. In der MONET-Studie wurde nach präoperativer MRT eine Re-Operationsrate von 45% festgestellt, wobei ein höherer Anteil an Patientinnen brusterhaltend re-operiert wurde. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche präoperativ nur mittels Mammographie und Ultraschall untersucht wurde, konnte ein Anstieg der Re-Operationsraten verzeichnet werden (35). Die Ergebnisse der COMICE-Studie zeigten sowohl in der MRT-Gruppe, als auch in der Nicht-MRT-Gruppe eine Re-Operationsrate von 19% (36). Laut einer Metaanalyse führt die präoperative MRT der Brust zu keiner signifikanten Reduktion der Re-Operationsraten. Eine geringe Reduktion konnte bei Patientinnen mit lobulärem Mammakarzinom beobachtet werden, diese war jedoch statistisch nicht signifikant (34). Biglia et al. konnten nachweisen, dass invasive lobuläre Karzinome häufiger multifokal sind und öfter zu Re-Operationen aufgrund positiver Resektionsränder führen als invasive duktales Karzinome (40). Die EUSOMA ist der Meinung, dass die präoperative MRT bei dieser Gruppe von Patientinnen vorteilhaft sein könnte (20).

Vergleicht man unsere Re-Operationsrate (30%) mit den Re-Operationsraten der Kontrollgruppen (19%, 28%) der beiden randomisierten kontrollierten Studien (35, 36), so kann man keine Reduktion derselben feststellen. Es kann somit, zumindest in unserem Patientinnenkollektiv, kein Mehrwert der MRT zu den konventionellen

Methoden bezogen auf die Re-Operationsrate nach primär brusterhaltender Operation nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien konnten Obdeijn et al. kürzlich eine signifikant niedrigere Re-Operationsrate und Zahl an positiven Resektionsrändern in der Gruppe von Patientinnen, die eine präoperative MRT erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe, nachweisen. Limitationen dieser Studie waren das kleine Patientinnenkollektiv (n=123) und die fehlende Randomisierung (41).

Houssami et al. haben berichtet, dass die präoperative MRT zu einer signifikanten Erhöhung der Mastektomierate führt (34). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bei 30% der Patientinnen primär eine Mastektomie durchgeführt wurde. In der MONET-Studie wurde mit 32% eine vergleichbar hohe Zahl an primären Mastektomien beobachtet (35). Die COMICE-Studie zeigte diesbezüglich bessere Ergebnisse, lediglich 7% der Patientinnen wurden primär mastektomiert (36). Laut einer Metaanalyse von Houssami et al. aus dem Jahr 2013 erfolgt nach präoperativer MRT in 16,4% eine primäre Mastektomie (34).

Insgesamt wurde bei 50% der Patientinnen, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, eine Mastektomie durchgeführt. Dies ist ein relativ hoher Prozentsatz, da in West Europa im Durchschnitt zwei Drittel der Patientinnen brusterhaltend operiert werden (4). Unsere Ergebnisse bestätigen somit, dass es durch die präoperative MRT zu einer Erhöhung der Anzahl an Mastektomien kommt.

Bei 43% der Patientinnen unserer Studie konnten mithilfe der MRT der Brust zusätzliche verdächtige Läsionen gefunden werden, die in den konventionellen bildgebenden Verfahren nicht sichtbar waren. 30% der Patientinnen hatten zusätzliche ipsilaterale Läsionen, 10% kontralaterale Läsionen. Der positiv prädiktive Wert für ipsilaterale Läsionen betrug 67%, für kontralaterale Läsionen ergab sich ein PPV von 50%. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei einem großen Anteil an Patientinnen zusätzliche Läsionen entdeckt werden, die in Mammographie und Sonographie okkult sind. In 2 von 3 Fällen weisen derartige Läsionen eine maligne Histologie auf. Unsere Ergebnisse sind diesbezüglich auch vergleichbar mit den Resultaten der bisher veröffentlichten Studien. Zusätzliche ipsilaterale Läsionen werden bei 16% - 20% der Patientinnen entdeckt, der positiv prädiktive Wert beträgt

66% - 67% (33, 42). Zusätzliche kontralaterale Läsionen treten bei 5,5% - 9,3% der Patientinnen auf, der PPV liegt bei 37% - 47,9% (33, 43).

Auffallend ist, dass der positiv prädiktive Wert für ipsilaterale Läsionen in allen Studien höher ist als für kontralaterale Läsionen. Elshof et al. bestimmten den PPV für multifokale, multizentrische und kontralaterale Läsionen und konnten zeigen, dass verdächtige multifokale Läsionen am häufigsten maligne sind (37).

Plana et al. haben gezeigt, dass die präoperative MRT der Brust aufgrund falsch positiver Ergebnisse in 1,7% zu unnötigen Mastektomien, in 4,6% zu unnötigen Erweiterungen der lokalen Exzision und in 0,4% zu einer unnötigen kontralateralen Operation führt (33). Daher sollte, bevor das operative Vorgehen aufgrund zusätzlicher Läsionen, die nur in der MRT darstellbar sind, geändert wird, eine histopathologische Abklärung derselben mittels MRT-gezielter Biopsie erfolgen (20, 31). Wird vor der Operation die Malignität einer zusätzlichen Läsion verifiziert, sollte bei multifokalen Tumorherden eine brusterhaltende Operation mit erweiterten lokalen Resektionsrändern erfolgen, bei multizentrischen Läsionen eine Mastektomie und bei kontralateralen Karzinomen eine beidseitige Operation. Ist eine histologische Abklärung vor der Operation nicht möglich, empfehlen Elshof et al. bei multifokalen Läsionen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit maligne sind, ebenfalls eine Erweiterung der Resektionsflächen (37).

Zusätzliche in der MRT der Brust entdeckte Läsionen können zu unnötigen Biopsien und zu einer Verzögerung der Operation beziehungsweise des Therapiebeginns führen. Dies wiederum kann eine Verunsicherung, Belastung und Verängstigung der Patientinnen zur Folge haben (31, 37, 44).

Gegner der präoperativen MRT der Brust behaupten, dass Läsionen entdeckt und behandelt werden, die auch durch postoperative Bestrahlung, Chemotherapie oder antihormonelle Therapie geheilt werden können (31). Diesbezüglich liegt bisher jedoch keine Evidenz vor. Fischer et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Einfluss der präoperativen MRT der Brust auf die Rezidivraten bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Sie konnten sowohl eine Reduktion ipsilateraler Rezidive als auch kontralateraler Karzinome beobachten (45). Im Gegensatz dazu konnten Solin

et al. keinen Unterschied in den Rezidiv- und Überlebensraten zwischen Patientinnen mit und ohne lokalem Staging mittels MRT der Brust nachweisen (46).

Eine interessante Subgruppe der Datenanalyse waren jene Patientinnen, bei denen die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN, klassischer Typ) bis an den Resektionsrand reichte. Es handelte sich hierbei in unserer Studie zwar nur um 2 Patientinnen, eine der beiden entwickelte jedoch innerhalb eines Jahres ein Karzinomrezidiv und musste erneut operiert werden. Dies wirft die Frage auf, ob man in solchen Fällen nachreseziieren sollte, auch wenn die Läsion grundsätzlich als benigne eingestuft wird. Ciocca et al. untersuchten die lokalen Rezidivraten bei Patientinnen mit LIN und kamen zu dem Schluss, dass LIN am Resektionsrand zu keiner Erhöhung der Rezidivrate führt und eine Re-Operation nicht notwendig ist (47).

4.1 Limitationen

Auch wenn die Ergebnisse der Datenanalyse vergleichbar mit den Resultaten der bisher publizierten Studien sind, ist die Aussagekraft eingeschränkt, da es sich um ein sehr kleines Patientinnenkollektiv handelt. Vor Beginn der Studie wurde mit einer Fallzahl von 100 Patientinnen gerechnet, diese konnte nicht erreicht werden. Grund dafür könnte sein, dass Patientinnen Mammographie und Sonographie häufig im niedergelassenen Bereich durchführen lassen und lediglich im Falle unklarer Befunde, zur weiteren Abklärung oder zur Intervention an das tertiäre Zentrum des LKH-Universitätsklinikums Graz überwiesen werden. Daher war es schwierig Patientinnen zu finden, bei denen alle drei bildgebenden Methoden (Mammographie, Sonographie und MRT) an der Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurden.

Patientinnen wurden zum Teil bei unklaren Befunden, wie beispielsweise Verdacht auf Multifokalität, überwiesen. Dadurch könnte die Zahl an zusätzlichen Läsionen, die im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch war, beeinflusst worden sein.

Einige Patientinnen hatten Voroperationen im Bereich der Brust aufgrund eines vorangegangenen ipsilateralen oder kontralateralen Mammakarzinoms. Auch dadurch

könnten die Ergebnisse beeinflusst worden sein, da die MRT, wie bereits in der Einleitung erwähnt, gut geeignet zur Unterscheidung von Narben- und Tumorgewebe ist (20).

Schließlich stellt das retrospektive Studiendesign und das Fehlen einer Kontrollgruppe eine Limitation dar; es war daher in dieser Studie nicht möglich einen direkten Vergleich zu den Re-Operationsraten bei Patientinnen ohne präoperatives Staging mittels MRT zu ziehen.

4.2 Schlussfolgerung

Der Stellenwert der präoperativen MRT der Brust zum lokalen Staging des Mammakarzinoms ist derzeit noch umstritten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass in 43% der Patientinnen zusätzliche verdächtige Läsionen, die in der konventionellen Bildgebung nicht sichtbar sind, dargestellt werden können. In 2 von 3 Fällen weisen derartige Läsionen eine maligne Histopathologie auf. Die klinische Relevanz der präoperativen MRT der Brust bleibt jedoch fraglich, da der Anteil an tumorfreien Resektionsrändern nicht erhöht werden konnte und keine Reduktion der Re-Operationsraten festgestellt werden konnte. Bisher wurden auch keine verbesserten Überlebensraten nachgewiesen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die MRT der Brust eine hochsensitive Methode zur Detektion zusätzlicher maligner Läsionen bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom ist. Eine generelle Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz der präoperativen MRT der Brust kann bei derzeit nicht suffizienter Datenlage – bisher konnte keine Verbesserung des operativen Outcomes nachgewiesen werden – jedoch nicht abgegeben werden. Diesbezüglich sollte das Ergebnis der derzeit laufenden MIPA (**M**ulticenter **I**nternational **P**rospective **M**eta-**A**nalysis) Studie, einer prospektiven Multicenterstudie zur präoperativen MRT der Brust, abgewartet werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 09/05/2013.
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):792-800.
3. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. 2001 Feb 28;38(1):103-13; discussion 113-116.
4. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-24.
5. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35 Suppl 1:1-22.
6. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
7. Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. Pathologie. 4. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008.
8. Tavassoli FA. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Pathologe*. 2008 Nov;29 Suppl 2:107-111.
9. Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S. Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie. *Pathologe*. 2006 Sep;27(5):373-380.

10. Tavassoli FA, Devilee P (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
11. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol*. 2005 Jun;28(3):289-294.
12. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, Solin LJ. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3219-3232.
13. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1615-1620.
14. Downs-Kelly E, Bell D, Perkins GH, Sneige N, Middleton LP. Clinical implications of margin involvement by pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Jun;135(6):737-743.
15. Winzer KJ. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. *Chirurg*. 2005 Aug;76(8):803-818.
16. Funke M, Villena C. Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms. *Radiologe*. 2008 Jun;48(6):601-614
17. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):98-105.
18. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology*. 2013 Sep;268(3):642-659.

19. Kuhl CK. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007 Aug;244(2):356-378
20. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1296-1316.
21. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008 Jul;18(7):1307-1318.
22. Siegmann KC, Krämer B, Claussen C. Current Status and New Developments in Breast MRI. *Breast Care*. 2011;6(2):87-92.
23. American College of Radiology (ACR). *Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)*. Reston, Va: American College of Radiology; 2003.
24. Erguvan-Dogan B, Whitman GJ, Kushwaha AC, Phelps MJ, Dempsey PJ. BI-RADS-MRI: a primer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Aug;187(2):W152-160.
25. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999 Apr;211(1):101-110.
26. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology*. 2007 Sep;244(3):672-691.

27. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008 May 6;148(9):671-679.
28. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA, Weatherall PT, Lehman CD, Newstead GM, Polin S, Marques HS, Esserman LJ, Schnall MD; ACRIN 6657 Trial Team and I-SPY 1 TRIAL Investigators. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology.* 2012 Jun;263(3):663-672.
29. Shin HJ, Kim HH, Ahn JH, Kim SB, Jung KH, Gong G, Son BH, Ahn SH. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Br J Radiol.* 2011 Jul;84(1003):612-620.
30. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewé K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Feb;36(2):114-119.
31. Sardanelli F. Additional findings at preoperative MRI: a simple golden rule for a complex problem? *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Dec;124(3):717-721.
32. Kuhl CK, Braun M. Präoperatives Staging mit der Mamma-MRT: Pro und Kontra. *Radiologe.* 2008 Apr;48(4):358-366.
33. Plana MN, Carreira C, Muriel A, Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, Bonfill X, Zamora J. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2012 Jan;22(1):26-38.
34. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg.* 2013 Feb;257(2):249-255.

35. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, Diepstraten SC, Weits T, Westenend PJ, Stapper G, Fernandez-Gallardo MA, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R, Mali WP, Peeters PH. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2011 Apr;47(6):879-886.
36. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, Hanby A, Brown J. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Feb 13;375(9714):563-571.
37. Elshof LE, Rutgers EJ, Deurloo EE, Loo CE, Wesseling J, Pengel KE, Gilhuijs KG. A practical approach to manage additional lesions at preoperative breast MRI in patients eligible for breast conserving therapy: results. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec;124(3):707-715.
38. Torabi R, Hsu CH, Patel PN, Dave H, Bouton ME, Komenaka IK. Predictors of margin status after breast-conserving operations in an underscreened population. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Mar;398(3):455-462.
39. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, Collins JP, Miller JA, Gruen RL, Mann GB. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2542-2549.
40. Biglia N, Maggiorotto F, Liberale V, Bounous VE, Sgro LG, Pecchio S, D'Alonzo M, Ponzzone R. Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC). *Eur J Surg Oncol*. 2013 May;39(5):455-460.

41. Obdeijn IM, Tilanus-Linthorst MM, Spronk S, van Deurzen CH, de Monye C, Hunink MG, Menke MB. Preoperative breast MRI can reduce the rate of tumor-positive resection margins and reoperations in patients undergoing breast-conserving surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):304-310.
42. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3248-3258.
43. Brennan ME, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon JM, Warren RM, Ciatto S. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5640-5649.
44. Parsyan A, Alqahtani A, Mesurolle B, Meterissian S. Impact of preoperative breast MRI on surgical decision making and clinical outcomes: a systematic review. *World J Surg*. 2013 Sep;37(9):2134-2139.
45. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2004 Oct;14(10):1725-1731.
46. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):386-391.
47. Ciocca RM, Li T, Freedman GM, Morrow M. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Aug;15(8):2263-2271.