

**Die Rolle von CAD-Systemen zur Selektion von Patienten
zur Biopsie im Rahmen des Screeningprogramms der
Mamma**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorlegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Robert Laurentiu Chelaru

geboren am 07.03.1985 in Roman (Rumänien)

Gutachter

- 1.**
- 2.**
- 3.**

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS.....	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
ZUSAMMENFASSUNG	9
1 EINLEITUNG	11
1.1 Historische Betrachtungen.....	11
1.2 Anatomie der Mammae.....	12
1.3 Pathologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms	13
1.4 Inzidenz, Morbidität und Mortalität des Mammakarzinoms	15
1.5 Diagnostik des Mammakarzinoms	19
1.6 Digitale Mammographie und CAD-Analyse	24
2 ZIELE DER ARBEIT	25
3 METHODIK	26
3.1 Patientengut und Patientendaten	26
3.2 Material.....	27
3.3 Statistische Analyse	33
4 ERGEBNISSE	35
4.1 Histologische Ergebnisse.....	35
4.2 Gesamtergebnis der CAD-Systeme	37
4.3 Detaillierte Ergebnisse CAD 1.....	39
4.4 Detaillierte Ergebnisse CAD 2.....	41

4.5	Detaillierte Ergebnisse CAD3	43
5	DISKUSSION	45
5.1	Ökonomische Aspekte	45
5.2	Methodik.....	47
5.3	Ergebnisse	47
5.4	Ausblick	54
6	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	56
7	PUBLIKATIONEN	72
8	ANHANG	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	BReast CAncer, Brustkrebsgen
CAD	Computerassistierte Detektion
CC	kraniokaudal
DCIS	Intraduktales Karzinom in situ
DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGF	Epidermal growth factor
FDA	Food and Drug Administration
KM	Kontrastmittel
KV	kassenärztliche Vereinigung
ML	mediolateral
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negative Vorhersagewert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PPV	positive Vorhersagewert
RIS	Radiologieinformationssystem
RNA	Ribonucleic acid, Ribonukleinsäure

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor Nodes (Lymphknoten) Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer, Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tab.1	Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland nach 8. Ausgabe 2012 des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Tab. 2	TNM-Klassifikation nach UICC-Kriterien (Kaufmann et al 2006).
Tab. 3	Die Durchmesser der suspekten Mikroverkalkungen.
Tab. 4	Die Durchmesser der suspekten Herde und Architekturstörungen.
Tab. 5	Detektionsrate der CAD Systeme mit Rücksicht auf die Histologie.
Tab. 6	Sensitivität und Spezifität der CAD Systeme abhängig von der mammographischen Abbildung der Läsionen.
Tab. 7	Detektionsrate des CAD VuCOMP
Tab. 8	Detektionsrate des CAD R2
Tab. 9	Detektionsrate des iCAD

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 DCIS in der Mammographie, segmental angeordnete Mikrokalzifikationen im rechten kranialateralen Quadranten.
- Abb. 2 Spikulierter Herd im kranialateralen Quadranten der rechten Mamma, als invasives duktales Karzinom histologisch gesichert.
- Abb. 3 Retromamillär leicht kranialateral Architekturstörung eines histologisch gesicherten invasiven duktales Karzinoms.
- Abb. 4 Altersverteilung der eingeschlossenen Patientinnen (342 insgesamt)
- Abb. 5 Prone-Tisch (Bauchlage) Hologic für Stereotaxie
- Abb. 6 Hardware für die stereotaktische Biopsie
- Abb. 7 Vakuumassistiertes Biopsie-System (Hologic Selenia)
- Abb. 8 Mediolaterale Mammographie mit suspekten Mikrokalzifikationen (links), Radiographie der entnommen Gewebszylindern aus dem suspekten Befund, in denen die Mikrokalzifikationen nachgewiesen konnten (rechts).
- Abb. 9 Verteilung der mammographisch suspekten Befunde.
- Abb. 10 Markierung suspekter Mikroverkalkungen, die als low grade DCIS histologisch gesichert worden sind; oben – Vergrößerung der mediolateralen digitalen Mammographie; unten links – CAD Markierung R2 CAD von Hologic; unten rechts – CAD Markierung iCAD SecondLook.
- Abb. 11 Markierung eines suspekten spikulierten Herdbefundes retromamillär rechts gering medial, der als invasives duktales Karzinom gesichert worden ist. Rechts- VuCOMP (eingescannter Ausdruck), Mitte- CAD R2, Links- iCAD. Oben MLO, Unten CC.
- Abb. 12 Verteilung der histologisch gesicherten malignen Läsionen

- Abb. 13 Histologie in Relation zur Ausdehnung der Mikrokalzifikationen (Grösende – siehe Tab. 3)
- Abb. 14 Histologie in Relation zur Tumorgröße (Herde und Architekturstörungen), (Großende – siehe Tab. 4)
- Abb. 15 Die Ergebnisse aller 3 CAD Systeme für alle Läsionen ohne Rücksicht auf den Durchmesser (Mikroverkalkungen, Herde, Architekturstörungen); NPV – negativer Vorhersagewert, PPV – positiver Vorhersagewert.
- Abb. 16 Verteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven bzw. negativen Vorhersagewerte des VuCOMP.
- Abb. 17 Verteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven bzw. negativen Vorhersagewerte des CAD R2.
- Abb. 18 Verteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven bzw. negativen Vorhersagewerte des iCAD.
- Abb. 19 Die Häufigkeit verschiedener Veränderungen auf den Mammographien mit falsch positiv markierten Läsionen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die CAD-Systeme VuCOMP (v 3.0.0.3), CAD R2 Cenova 1.3 und iCAD SecondLook (v7.2) bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten untersucht, einerseits maligne Läsionen zu markieren und andererseits benigne Läsionen zu diskriminieren mit dem Ziel der Reduzierung unnötiger Biopsien im Rahmen von Screening und kurativen Mammographien. Hierzu wurden retrospektiv 350 Mammographien von 342 Patientinnen, bei denen zwischen September 2007 und Dezember 2012 aufgrund von Mikrokalzifikationsclustern, Herdläsionen oder Architekturstörungen eine ultraschallgestützte oder stereotaktische vakuumassistierte Biopsie erfolgte, selektiert und mit den oben erwähnten CAD-Systemen analysiert. 171 Mammographien waren im Rahmen des Screenings und 179 als kurative Mammographien angefertigt worden. Es konnte bei 132 Mammographien (51 Screeningfälle und 81 kurative Fälle) ein Karzinom nachgewiesen werden. Der positive Vorhersagewert war bei jedem CAD-System (38,62% - 42,86%) höher als bei den Radiologen (37,71%), jedoch ohne statistische Signifikanz. Den besten negativen Vorhersagewert wurde (82,9%) für das iCAD System ermittelt. Bei den beiden anderen CAD-Systemen (VuCOMP und R2) wurden negative Vorhersagewerte von 69,4% bzw. 73% errechnet. Es wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Insbesondere unter Nutzung des R2-Systems und der VuCOMP-CAD-Lösung wurden nicht alle Mammographien und konnten daher nicht alle Mammographien prozessiert. Am zuverlässigsten war das iCAD SecondLook, welches alle Mammographien analysieren konnte. Hier konnte gezeigt werden, dass die Detektionsrate benigner Mikrokalzifikationen signifikant höher in einer anzunehmenden Größe bis 10 mm im Vergleich zu den übrigen Systemen lag. Die Spezifität der VuCOMP und iCAD Systeme war für Mikrokalzifikationen mit 33,9% bzw. 33,5% statistisch signifikant höher im Vergleich zur Spezifität des R2 CAD-Systems (16,4).

Die wenigsten falsch positiven Markierungen pro Bild wurden beim iCAD mit 0,84 für Mikrokalkcluster und 0,25 für Herde nachgewiesen. Die durchschnittliche Anzahl falsch positiver Markierungen pro Bild betrug beim VuCOMP CAD 0,74 für Mikrokalk bzw. 0,47 für Herde und beim CAD R2 1,19 für Mikrokalk bzw. 1,17 für Herde.

Der diagnostische Nutzen dieser CAD-Systeme ist hinsichtlich der Reduktion unnötiger Biopsien zum jetzigen Zeitpunkt ungenügend. Grund hierfür ist die geringe Spezifität bei den benignen

Befunden. Das CAD-System SecondLook v7.2 könnte in der Absenkung der Zahl unnötiger Biopsien bei kleineren Läsionen (<10mm), die sich auf der Mammographie als auffällige Mikrokalzifikationen darstellen, helfen.

Die CAD-Systeme der Firmen VuCOMP bzw. Hologic erfordern Optimierungen, um sie zuverlässiger für die klinische Nutzung zu machen.

Eine Optimierung aller CAD-Systeme hinsichtlich der Detektionsrate benigner Läsionen ist empfehlenswert.

1. Einleitung

1.1. Historische Betrachtungen

Das Mammakarzinom wurde im Gegensatz zu vielen anderen Karzinomen wegen seiner Sichtbarkeit oft in den antiken Dokumenten beschrieben (The History of Cancer 2011).

Die wohl älteste Erwähnung des Mammakarzinoms ist in Ägypten (ca. um 1600 v. Chr.) erfolgt. Im sogenannten „Papyrus Edwin Smith“ wurden acht Brustkrebskrankungen beschrieben, die durch Kauterisation behandelt wurden (The History of Cancer 2011).

Obwohl das Mammakarzinom schon in der antiken Geschichte bekannt war, wurde Kasuistik erst im 19. Jahrhundert häufiger veröffentlicht, als die durchschnittliche Lebenserwartung infolge besserer Therapien von Infektionskrankheiten höher lag. Früher starben die Frauen zu jung, um Brustkrebs zu entwickeln (The History of Cancer 2011).

Die erste Mastektomie soll Leonidas aus Alexandria um 100 n. Chr. durchgeführt haben. Zur Blutstillung und Entfernung von Tumorresten nutzte er ein Brenneisen (Delbrück 2008). Später hat auch Andreas Vesalius eine Mastektomie durchgeführt, bei welcher er jedoch eine Blutstillung mit Nähten statt der Kauterisation benutzte (Silva 2007).

Laut Delbrück legte der französische Chirurg Jean-Louis Petit (1674-1750) das erste Konzept zur operativen Behandlung von Brustkrebs vor, welches jedoch erst 24 Jahre nach seinem Tode veröffentlicht wurde (Delbrück 2008).

Rudolf Virchow publizierte 1840, dass sich die Erkrankung aus Epithelzellen entwickelt und entlang der Faszien und Lymphbahnen ausbreitet. Damit wandelte sich die Sicht vom Brustkrebs, welcher jetzt eher als lokale Erkrankung betrachtet wurde (Silva 2007 und Kaufmann et al. 2007).

Diesem Konzept folgte William Stewart Halsted, der 1882 die erste radikale Mastektomie mit Entfernung der Faszie, der Brustmuskeln und der axillären Lymphknoten durchführte. Diese Methode führte oft zu langfristigen Schmerzen und Behinderung, die aber als nötig angesehen wurden, um ein Rezidiv zu vermeiden. Für die damaligen Verhältnisse konnte damit eine lokale

Tumorkontrolle mit einer 5-Jahreslokalrezidivrate von 6% erreicht werden (Halstedt 1894). 1897 wurde erstmalig ein Mammakarzinom bestrahlt (Delbrück 2008).

In den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde von E.R. Fischer gezeigt, dass das Mammakarzinom schon in Frühstadium eine im Körper ausgedehnte Erkrankung sein kann. Die Beteiligung der Lymphknoten galt als Beleg für eine systemische Ausbreitung (The History of Cancer 2011). Als Leiter der NSABP-Studiengruppe führte er zahlreiche prospektive, randomisierte Studien zur adjuvanten systemischen Therapie beim Mamakarzinom durch und konnte zeigen, dass diese Therapieform das Überleben der Patientinnen verlängert, auch wenn die operative Radikalität herabgesetzt wird (The History of Cancer 2011). Daher wurde das gängige Konzept der Operation und Strahlentherapie um eine anschließende Chemotherapie ergänzt, um auch Mikrometastasen zu therapieren (Leinmüller 1998). Ab 1969 erfolgte die Chemotherapie als Kombination mehrerer Präparate mit Verbesserung der Wirksamkeit (Delbrück 2008).

Seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts werden Mammakarzinome zunehmend brusterhaltend operiert. Die Sentinel- oder auch Wächter-Lymphknoten-Entfernung erspart seit Ende des 20. Jahrhunderts oft die vollständige Entfernung der Lymphknoten aus der Achselhöhle. Damit wurde die operative Radikalität weiter reduziert (Kaufmann 2007). Laut Kaufmann wurde die heute von den meisten Autoren akzeptierte Theorie zum Brustkrebs als systemische Erkrankung mit lokaler Komponente 1987 von Harris und Hellman formuliert (Kaufmann et al 2006).

Eine Forschungsgruppe um den US-Amerikaner J.M. Hall entdeckte 1990 ein, später BRCA 1 benanntes, Brustkrebs-Gen (Miki et al 1994). 1994 wurde mit BRCA2 ein zweites Brustkrebsgen beschrieben (Wooster et al 1994 und Wagner 2001).

1.2. Anatomie der Mammae

Die weibliche Brust weist eine komplexe Struktur auf. Dazu gehören Fettgewebe, Bindegewebe sowie Lappen, Läppchen, Milchgänge und Lymphknoten. Die Brustform ist zwischen den Patienten unterschiedlich und häufig gibt es eine signifikante Asymmetrie. Jede Brust hat mehrere Läppchen, die sich von der Brustwarze ausgehend verzweigen. Die Läppchen sind durch

ein Netz von Milchgängen miteinander verbunden. Die Räume zwischen den Läppchen und den Milchgängen sind mit Fettgewebe, Bändern und Bindegewebe gefüllt.

Die Brustdrüse wird arteriell über die Arteriae mammaria internae, thoracoacromiales, thoracicae laterales und die terminalen Äste der 3.-8. Zwischenrippenarterien versorgt. Die Basis der Brust liegt dem Musculus pectoralis majus zwischen der 2. und 6. Rippe an (Gabriel A 2011).

1.3. Pathologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms

In den letzten Jahrzehnten hat das Wissen über Beschaffenheit und Wachstumsregulation des Mammakarzinoms deutlich zugenommen. Die späteren Nobelpreisträger Varmus und Bishop konnten durch ihre Untersuchungen der Rous-Sarkomviren einige Phänomene der virusbedingten Transformation von einer normalen zu einer malignen Zelle aufschlüsseln (Varmus et al. 1973, Kaufmann et al 2006). Tumorwachstumsfaktoren wurden von einer Arbeitsgruppe um De Larco in viral transformierten Zellen nachgewiesen, wodurch eine Erklärung der autonomen Wachstumsregulation von Malignomzellen gefunden werden konnte (De Larco et al 1980, Kaufmann et al 2006).

Heutzutage wird davon ausgegangen, dass Teilung und Wachstum von Mammakarzinomzellen nicht nur durch endokrine Einflüsse (endogene, aber auch exogen zugeführte Hormone), sondern auch autokrin, juxtakrin und parakrin reguliert werden. Laut Kaufmann M. versteht man unter autokriner Wachstumsregulation die Produktion von Peptiden durch Zellen, die in die Umgebung ausgeschieden werden und dieselbe Zelle, z.B. durch Bindung an spezifische Rezeptoren wie den Rezeptor des epidermal growth factor (EGF), stimulieren. Die juxtakrine Wachstumsregulation besteht aus der Synthese von Molekülen, die auf der Zelloberfläche exprimiert werden und durch Kontakt mit Rezeptoren benachbarter Zellen deren Wachstum beeinflussen. Als parakrin bezeichnet man Moleküle, die von einer Zelle hergestellt und in die Umgebung ausgeschieden werden, um die Wachstumsregulation benachbarter Zellen einzugreifen (Kaufmann et al 2006).

Das Mammakarzinom wird nach WHO in 2 histologische Gruppen unterteilt und zwar das nichtinvasive Karzinom (Carcinoma in situ) und das invasive Karzinom. Das intraduktale Karzinom in situ (DCIS) wird durch die Screeningprogramme immer häufiger diagnostiziert (10-20% aller Tumoren) (Possinger et al 2006).

Die häufigsten histologischen Tumorformen sind laut Possinger das infiltrierende duktales Karzinom (75%), das lobulär invasive Karzinom (10%) sowie das medulläre und das Kolloidkarzinom (3-5%). Das Mammakarzinom scheint, wie die meisten anderen Malignome, als Folge einer Kaskade von Veränderungen auf allen Regulationsebenen des Zellwachstums und der Zellproliferation (DNA, RNA, Proteinsynthese, Proteinabbau) zu entstehen, die als Mehrschrittkarzinogenese am besten beschrieben werden kann. Die Mammakarzinogenese enthält drei wichtige Stadien und zwar Initiation, Promotion und Progression (Kaufmann et al 2006).

Eine sichere Ursache ist die familiäre Disposition, die für ca. 3-5 % der Fälle im Betracht kommt. Diese Typen von Mammakarzinomen wären durch Mutationen und Allelverluste der BRCA 1 bzw. BRCA 2 Gene auf den Chromosomen 13 und 17 verursacht (Kaufmann et al 2006). Laut Kaufmann wichtige Faktoren in der Entwicklung des Mammakarzinoms sind das Östrogen und die Östrogenrezeptoren. Das Östrogen interagiert mit dem Östrogenrezeptor und führt zusätzlich zur Produktion von Progesteron. Diese zwei Hormone wurden von Kaufmann als Initiatoren und Promotoren benannt.

Das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, ist als besonders hoch anzunehmen zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr bei Frauen bzw. zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr bei Männern (Possinger et al 2006). Mehr als 99% der an Brustkrebs erkrankten Patienten sind Frauen. Sozioökonomische Einflüsse scheinen die Inzidenz des Mammakarzinoms zu beeinflussen.

Das höhere Körpergewicht und insbesondere die Ernährung (über die Östrogenkonzentration) werden ebenfalls als Risikofaktoren diskutiert. Laut einer Studie von Key und Alle 2001 wird die Konzentration des freien Östradiols im Serum auch durch Alkohol erhöht. Zusätzlich wird in dieser Studie angenommen, dass eine eiweißarme Nahrung die Serumkonzentration des Insulin-like growth factor 1 senkt und dadurch zu einer Abnahme der Inzidenz führen kann (Key 2001, Key 2004).

Eine frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr) erhöht das relative Brustkrebsrisiko ebenso wie die späte Menopause und eine späte erste Schwangerschaft (> 35 Jahre), während eine frühe ausgetragene Schwangerschaft (<20 Jahre) das Brustkrebsrisiko senkt (Kaufmann et al 2006).

Ein determinierender Risikofaktor ist auch eine stattgehabte Strahlenexposition (Possingen et al 2006).

Auch das Stillen kann das Brustkrebsrisiko senken (ca. 4,3% pro 12 Monate) (Possingen et al 2006). Exogene Hormoneinnahme und insbesondere die Hormonersatztherapie erhöhen das Tumorstadium und die Karzinominzidenz.

Frauen mit benignen Brusterkrankungen, wie z.B. proliferierende Mastopathie mit Atypien besitzen ein erhöhtes relatives Lebensrisiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken (Relatives Risiko 4,0-8,0 Kaufmann et al 2006).

1.4.Inzidenz, Morbidität und Mortalität des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit ca. 72.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau (8. Ausgabe 2012 des Robert Koch-Instituts). Für die Etablierung einer individuellen Therapie beim Mammakarzinom sind prädiktive Faktoren, wie auch das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko, sehr wichtig. Der Tumorgröße bzw. dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose kommt hierbei eine zentrale Rolle zu (Carter et al.). Detaillierte Angaben zur Inzidenz des Mammakarzinoms sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Im Rahmen des Tumorstaging ist die Beurteilung des Lymphknotenstatus erforderlich, da ein metastatischer Lymphknotenbefall ein wesentlicher Prognosefaktor ist (Kaufmann et al 2006).

Große Studien haben demonstriert, dass auch das Lebensalter ein wichtiger Prognosefaktor ist, wobei Frauen unter 35 bzw. über 75 Jahren eine deutlich schlechtere Überlebensprognose über 5 Jahre besitzen (Kaufmann et al 2006).

Tab.1 Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland nach 8. Ausgabe 2012 des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

	2007		2008		Prognose für 2012	
	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>
Neuerkrankungen	520	66.490	520	71.660	600	74.500
rohe Erkrankungsrate¹	1,3	158,4	1,3	171,1	1,5	180,0
standardisierte Erkrankungsrate^{1,2}	0,9	114,4	1,0	123,1	1,0	124,7
mittleres Erkrankungsalter³	69	66	68	65		
Sterbefälle	249	16.780	136	17.209		
rohe Sterberate¹	0,6	40,0	0,3	41,1		
standardisierte Sterberate^{1,2}	0,5	24,3	0,2	24,6		
5-Jahres-Prevalenz	1.800	260.000	1.900	273.000	2.100	300.900
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008)*			63(52-64)	78(75-79)		
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008)*			76(61-77)	86(83-87)		

¹ je 100.000 Personen, ² altersstandardisiert nach Europabevölkerung, ³ Median, *in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Weitere prognostische Faktoren sind u.a. der histologische Differenzierungsgrad des Karzinoms. Der Hormonrezeptorstatus ist prognostisch wichtig, weil sich hieraus therapeutische Optionen der

endokrinen Therapie ergeben können. Die derzeit gültige TNM-Klassifikation ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tab. 2 TNM-Klassifikation nach UICC-Kriterien (Kaufmann et al 2006)

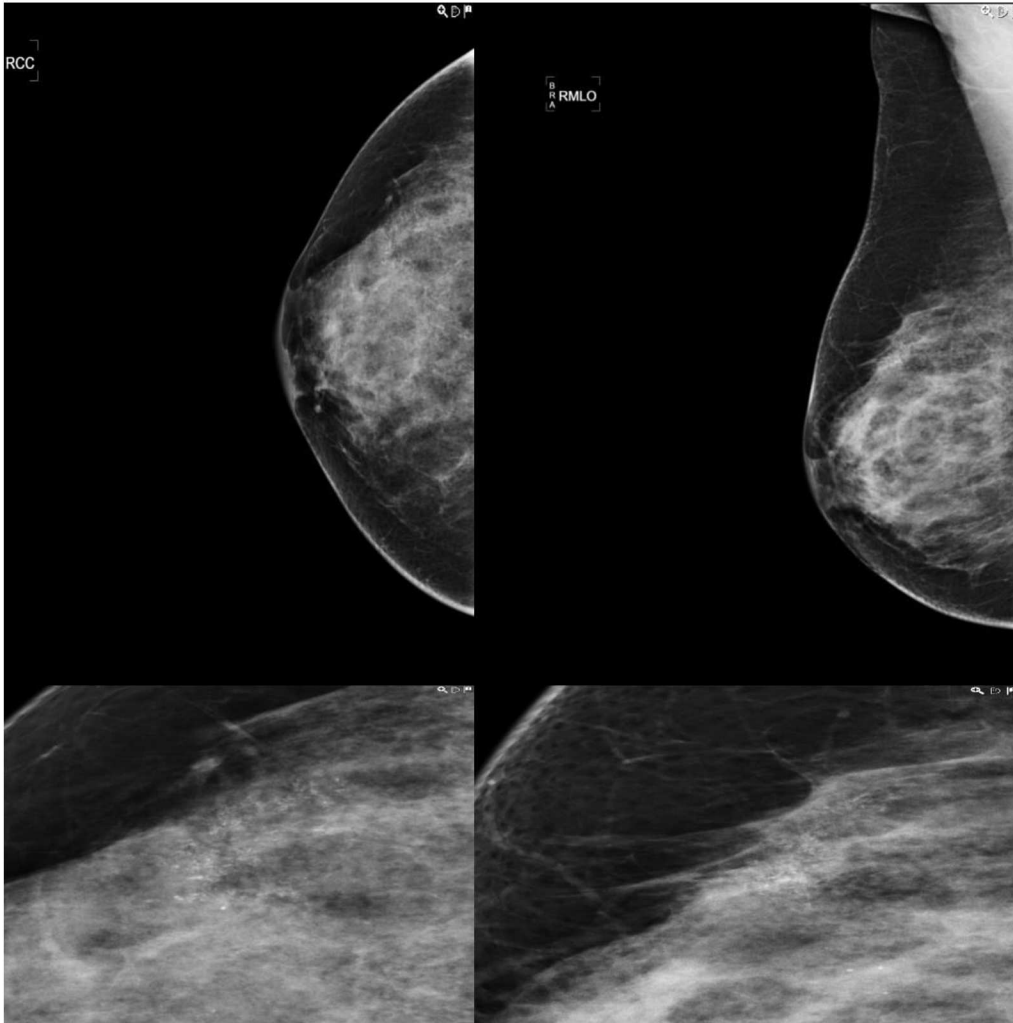
UICC Stadium	Tumorausdehnung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M.Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	T1a Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
	T1b Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
	T1c Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben
	T4a Infiltration der Thoraxwand
	T4b Infiltration der Haut mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration oder Satellitenherden ipsilateral der Haut
	T4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam
	T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N-regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten (nachgewiesen durch Wächterlymphknotenuntersuchung)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert oder klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
	N2a Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
	N2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen (nachgewiesen durch Wächterlymphknotenuntersuchung)
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
	N3a Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	N3b Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen (nachgewiesen durch Schildwächterlymphknotenuntersuchung)
	N3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M-	
Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.5. Diagnostik des Mammakarzinoms

Die Prognose der Mammakarzinome ist wesentlich abhängig vom Tumorstadium bei der Erstdiagnostik. Um ein möglichst frühes Tumorstadium bei der Erstdiagnostik zu ermöglichen, in der Regel noch ohne klinische Zeichen, das aber die Überlebenszeit wesentlich beeinflusst, wurden in vielen Ländern unterschiedliche Screeningprogramme zur Brustkrebsfrüherkennung eingeführt. Die zentrale Bildgebung dieser Programme ist jeweils die Mammographie. Das mammographische Erscheinungsbild des Mammakarzinoms ist verschieden. In-situ-Karzinome sind maligne Läsionen, die die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben, von denen das duktales in situ Karzinom (DCIS) die häufigste Entität darstellt. Häufig sind bei einem DCIS polymorph gruppierte (V-, Y- und strichförmige) Mikrokalzifikationen nachzuweisen (Abbildung 1). Die Mikroverkalkungen können gruppiert, linear, segmental, regional oder diffus (bei ausgedehnteren Tumoren) verteilt sein (Fischer et al. 2003). Aufgrund dieser Erscheinungsform wird das DCIS bei den meisten Patienten mittels Mammographie diagnostiziert (in 62-98% der Fälle, Wang et al. 2013), so dass das Mammographiescreening zu einer zunehmenden DCIS-Detektionsrate führt (Evans et al 2001, Leonard et al 2004). Neben dieser typischen Erscheinungsform ist in ca. 2%-23% der Fälle bei einem DCIS auch eine sternförmige Verdichtung oder Architekturstörung nachweisbar (Wang et al 2013). Zunehmend bedeutsam in der Detektion des DCIS ist auch das MRT (Kuhl et al. 2007; Facius et al. 2005), was insbesondere von Bedeutung ist für die Detektion von low-grade DCIS, das häufiger nicht mit Mikrokalzifikationen assoziiert ist (Yamada et al 2010). Im MR-Befund sind hierbei segmentale Enhancementformen ohne Herdassoziation häufig zu beschreiben. Das sonographische Erscheinungsbild des DCIS ist unterschiedlich. Kalzifizierte Entitäten werden im hochauflösenden Ultraschall echogleich dargestellt, die in einem Milchgang lokalisiert ist (Wang et al 2013, Chen et al 2003). Das nicht kalzifizierte DCIS kann sich im Ultraschall aber auch als ein echoarmer Herd mit mikrolobulierter Kontur und ohne dorsale Schallverstärkung darstellen (Wang et al 2013).

Abb. 1: DCIS in der Mammographie, segmental angeordnete Mikrokalzifikationen im rechten kraniallateralen Quadranten.



Das invasiv duktales Karzinom entwickelt sich im Milchgang und infiltriert definitionsgemäß die Basalmembran (Fischer et al 2003). Typischerweise stellt sich das invasiv duktales Karzinom in der Röntgenmammographie als unscharf begrenzter oder spikulierter Herd (Abbildung 2) dar, der eine parenchymäquivalente oder höhere Dichte zeigt. Seltener kann es auch als eine Architekturstörung (Abbildung 3) erscheinen, oder der Herd kann glatt oder mikrolobuliert sein (Heywang-Köbrunner et al 2003). Die Sensitivität der Röntgenmammographie für die Detektion des invasiv duktales Karzinoms wurde zwischen 57% und 92% berichtet (Lopez et al 2009, Mann et al 2008). Eine typische strahlige Tumorform wie auch eine Architekturstörung sind in

der Abbildung 2 und 3 dargestellt. Häufig sind auch assoziierte pleomorphe Mikroverkalkungen nachzuweisen.

Abb. 2: Spikulierter Herd im kranio-lateralen Quadranten der rechten Mamma, als invasives duktales Karzinom histologisch gesichert.

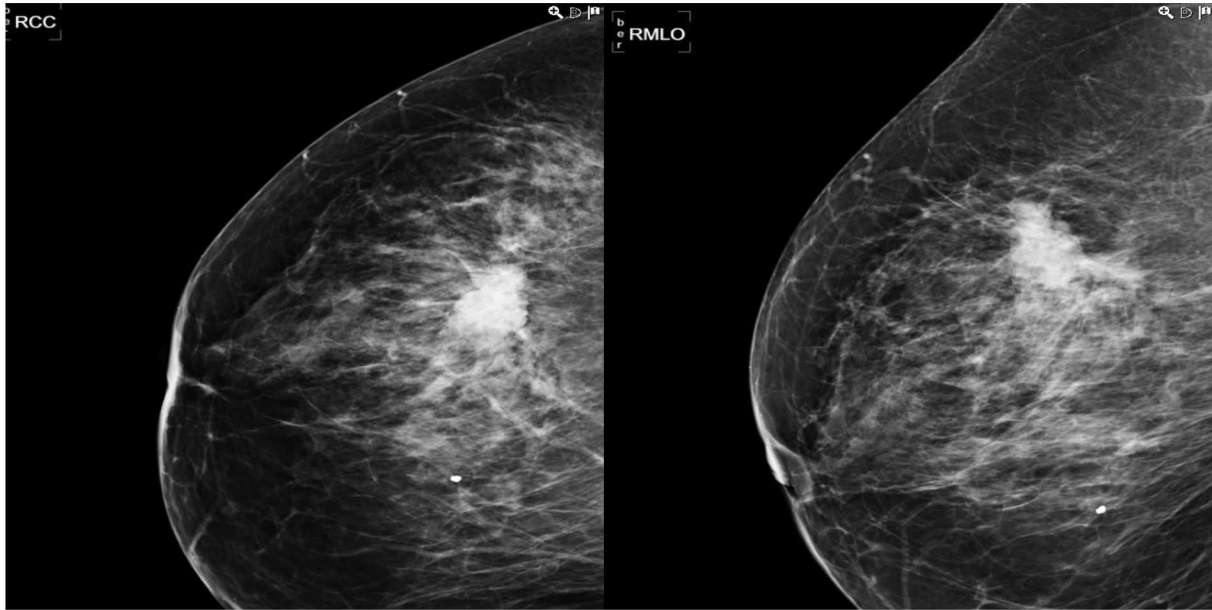
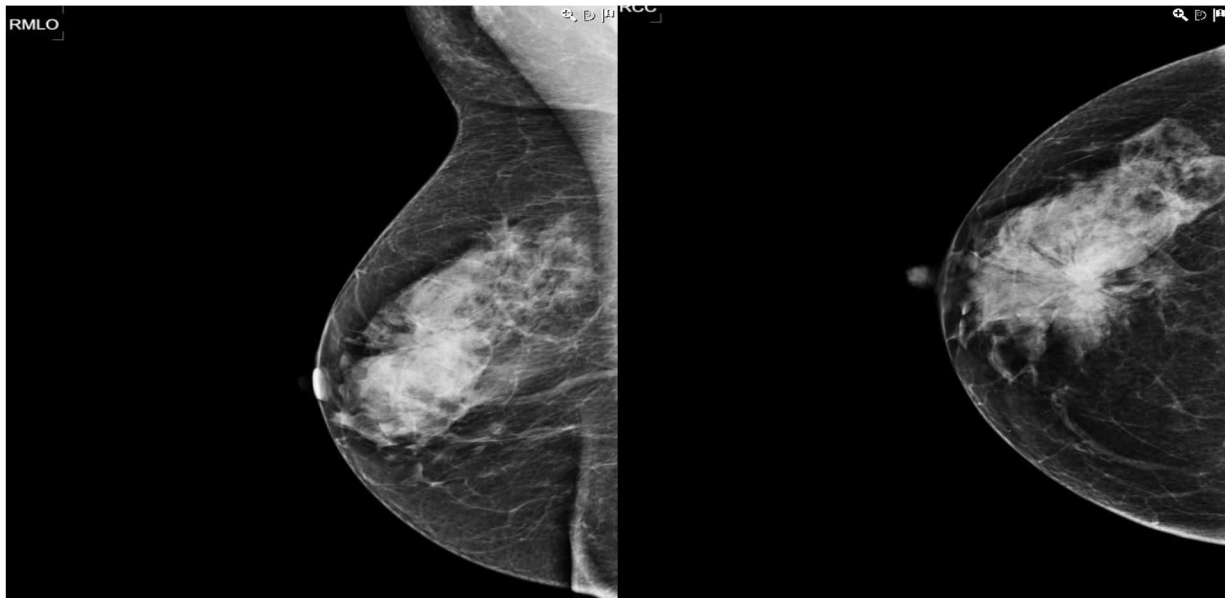


Abb. 3 Retromamillär leicht kranio-lateral Architekturstörung eines histologisch gesicherten invasiven duktales Karzinoms.



Im Ultraschall wird das invasiv duktales Karzinom meist als echoarme und irreguläre Läsion auffällig mit geringer elastischer Verformbarkeit (Evans et al 2010). In der MR-Mammographie kommt das invasiv duktales Karzinom häufig als irregulärer, mitunter spikulierter Herd zur Darstellung, der in der T1w signalarm und in der T2w intermediär oder signalarm ist. In den dynamischen Sequenzen nach KM-Gabe weist das IDC typischerweise ein starkes initiales Enhancement und später ein Plateau oder ein Auswaschphänomen auf (Fischer et al 2003).

Das invasiv lobuläre Karzinom ist der zweithäufigste histologische Typ des Mammakarzinoms. Das ILC ist mammographisch oft schwierig zu diagnostizieren, da die anatomischen Strukturen oft nicht zu einer substanzialen Reaktion oder Infiltration des Bindegewebes führen (Arpino et al 2004). Das invasiv lobuläre Karzinom hat daher die höchste falsch negative mammographische Rate (bis 19%) unter den invasiven Mammakarzinomen (Berg et al 2004). In 54-61% von den Fällen wird ein invasiv lobuläres Karzinom im Ultraschall als unscharf berandeter oder spikulierter echoarmer Herd mit dorsaler Schallauslöschung beschrieben (Lopez et al 2009). Außerdem kann auch eine gestörte Umgebungsarchitektur und bei ausgedehntem Befund eine entsprechende Asymmetrie im Vergleich zur Gegenseite nachgewiesen werden (Fischer et al 2003). Daneben sind lobuläre Karzinome auch durch ein langsames kontinuierliches KM-Enhancement in MRT zu charakterisieren, mitunter auch ohne Plateauphänomen oder Wash-out (Mann et al 2008).

Das muzinöse Mammakarzinom ist ein gut-differenzierter histologischer Subtyp des invasiven Adenokarzinoms, das durch extrazelluläres Muzin, von Tumorzellen produziert, charakterisiert ist. Am häufigsten erscheint dieser Tumortyp auf der Röntgenmammographie als ein Herd, der eine glatte oder unscharfe Berandung zeigt. Diese Entität ist jedoch aufgrund der geringen Zelldichte mammographisch schwierig zu diagnostizieren und in der Regel ohne Mikrokalkcluster (Liu et al 2011). Im Ultraschall stellt sich das muzinöse Mammakarzinom echoarm dar, zystische Anteile sind hier oft diagnoseführend (Liu et al 2011; Lam et al. 2004). Das Erscheinungsbild des muzinösen Karzinoms in der MR-Mammographie ist meist lobulär, hyperintens in der T2-Wichtung, mit karzinomtypischer KM-Kinetik (Monzawa et al 2009). Einzelne Fälle muzinöser Karzinome, die kein KM aufnehmen, wurden jedoch auch beschrieben (Fischer et al 2003).

Der Morbus Paget ist eine seltene maligne Entität der Mamma, die durch eine intraepidermale Infiltration im Bereich der Mamille charakterisiert ist. In mehr als 90% der Fälle liegt ein DCIS oder ein invasives Mammakarzinom vor (Lim et al 2011). Das Erscheinungsbild des Morbus

Paget umfasst Veränderungen der Mamillenregion, wie z.B. Cutisverdickung, eingezogene Mamille und retromamilläre pleomorphe Mikroverkalkungen (Lim et al 2011). Neben den typischen sonografischen Malignomkriterien sind beim Morbus Paget auch Asymmetrien und Cutisverbreiterungen nachzuweisen (Kim et al 2010). Die MR-Mammographie weist eine größere Sensitivität als die Röntgenmammographie in der Diagnose der perimamillär gelegenen Brusttumoren auf (Lim et al 2011). Das MRT-Bild kann ein asymmetrisches Mamillenenhancement, ein suspektes retromamilläres Enhancement, eine unterbrochene retromamilläre Linie (interrupted ligament sign) sowie ein anreicherndes DCIS oder invasives Mammakarzinom zeigen (Lim et al 2011, Kaiser 2008).

Aufgrund der hohen Inzidenz in der weiblichen Bevölkerung, der schwierigen klinischen Früherkennung und der guten therapeutischen Optionen bei frühzeitiger Diagnostik wurden in zahlreichen Ländern mammographische Screeningprogramme eingeführt, das Mammographie-Screening wurde 2005 in Deutschland gestartet. Insbesondere initial führte das Screening zu einem drastischen Anstieg der Detektionsraten von Mammakarzinomen (Robert Koch-Institut 2008). Auch wurden durch das Screening deutlich mehr Mammakarzinome im T1-Stadium und in situ Karzinome erkannt. Langzeitstudien des Mammographiescreenings aus den Niederlanden seit 1989 zeigen allerdings auch, dass die meisten Mammakarzinomerkrankungen nicht verhindert werden konnten (Nederend et al 2012), aber die Mortalität gesenkt werden kann (Tabar et al 2004, Keen 2009, Jonsson et al 2007, Kerlikowske et al 1995).

Gotzsche hat im Gegensatz hierzu in einer Metastudie analysiert, dass das Mammographiescreening – Programm noch keine eindeutigen Vorteile für das Langzeitüberleben bedingte (Gotzsche 2011). Er stellte fest, dass der Anteil gesunder Frauen, die sich unnötig einer Biopsie oder sogar Therapie unterzogen, größer war, als der Anteil der Karzinompatientinnen, deren Leben verlängert wurde. Eine Frau im Alter zwischen 40 und 49 Jahren besitzt ein Risiko von 30% für einen falsch – positiven Mammographiebefund (Kaufmann et al 2006). Dies bedingt kostenintensive fortführende Diagnostik und entsprechende radiologische Interventionen, was letztlich zu einer zunehmenden psychischen Morbidität beiträgt.

Die falsch–negativen Befunde sind ebenso problematisch, weil sie zu einer Unterschätzung von später auftretenden Tastbefunden führen können. Dieses Problem wird in einigen Studien als die Ursache für eine höhere Mortalität in der Screening – Gruppe angesehen (Kaufmann et al 2006). Um dieses diagnostische Dilemma zu lösen, sind weiterführende Entwicklungen der mammographischen Diagnostik erforderlich.

1.6. Digitale Mammographie und CAD – Analyse

Die digitale Mammographie ist eine dosis sparende Untersuchungstechnik, die die analoge Technik weitgehend abgelöst hat aufgrund einer zumindest gleichwertigen Bildqualität bei deutlich niedrigerer effektiver Dosis. Hiermit verbunden sind andere technische Vorteile, wie die Möglichkeit der elektronischen Archivierung der Rohdaten. Sie ermöglicht die Nutzung digitaler computerassistierter Detektions- und Diagnosesysteme sowie eine elektronische Datenverarbeitung. Diese Technologie ist als CAD-Analyse bekannt. Die gegenwärtige Anwendung fokussiert darauf, der Zweitbefundung malignomsuspekte Areale möglichst reliabel zu detektieren.

Entgegen erster Erwartungen zeigte sich, dass die Genauigkeit der Befundung nicht signifikant verschieden zwischen direkt-digitalen gegenüber analogen Mammographiedatensätzen ist (Lewin et al 2001, Skane et al 2003). In neueren Studien wurde eine höhere Sensitivität der digitalen Mammographie beschrieben (del Turco et al 2007)

Mikrokalzifikationscluster wurden signifikant häufiger bei vorliegender digitaler Technik diagnostiziert. Obwohl die Mammographie eine etablierte Methode für die Früherkennung des Mammakarzinoms ist, ist ihre Interpretation mit der Erfahrung der Radiologen verbunden, die mammographische Doppelbefundung verbessert die Detektionsrate wesentlich (Thurfjell et al 1994; Dinnes et al 2001; Benveniste et al 2006).), die hierdurch erkannten Mammakarzinome sind im Mittel kleiner (Cornford et al 2005).

Die im Screening vorgeschriebene Doppelbefundung ist teuer und personalintensiv. Der in Deutschland bekannte Facharztmangel ist auch bei qualifizierten Radiologen für die Doppelbefundung bedeutsam. Da dies seit Jahrzehnten bekannt ist, gibt es in verschiedenen Bereichen der Radiologie seit langem Entwicklungen, eine mögliche Doppelbefundung durch eine computerassistierte Detektion zu ersetzen. Nach den ersten Entwicklungen bereits in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts stellte sich jedoch heraus, dass CAD-Systeme in zahlreichen Studien insbesondere durch eine hohe Rate falsch positiver Markierungen und nachfolgend in einer nur geringen Verbesserung der Detektionsrate charakterisiert sind.

Diese Rate falsch positiver Markierungen betrifft jedoch insbesondere Architekturstörungen und Verdichtungen, während die CAD-Analyse von Mikrokalzifikationsclustern hochsensitiv ist und mit einer nur geringen FP-Rate verbunden ist, wie bereits 2001 an der damaligen Software nachgewiesen wurde (Malich et al 2001). Der positive Effekt der CAD-Anwendung auf die

Detektionsrate von Tumoren wurde in verschiedenen Studien belegt (Dean et al 2006; The et al 2009). In einer großen Studie aus den Niederlanden wurde die verbesserte Detektionsrate für Mikrokalkcluster durch CAD-Anwendung belegt (Karssemeijer et al 2009). Die Autoren dieser Studie empfahlen die Nutzung von CAD-Systemen als Standard in den Screeningprogrammen. Der gegenwärtige Standard des Screenings beinhaltet eine Doppelbefundung, eine nachfolgende Entscheidung zur bioptischen Sicherung durch den programmverantwortlichen Arzt sowie eine nachfolgende Biopsie. Bei sonografisch nicht sichtbarer Architekturstörung, Mikrokalkcluster oder Verdichtungen erfolgt die Abklärung durch röntgengestützte Vakuumbiopsie oder MR-Biopsie. Hierbei wird ein histopathologisches Ergebnis benigner B2-Läsion von bis zu 50% als akzeptabel im Hinblick auf Genauigkeit und Spezifität angenommen. Die erheblichen finanziellen Kosten für eine stereotaktische Biopsie zur Klärung suspekter Mikrokalzifikationscluster (im Gegensatz zu den Kosten der bioptischen Sicherung auffälliger Verdichtungen im Ultraschall) spiegeln sich im aktuellen Leistungskatalog EBM wider: so wird die verwandte Biopsieunit mit 320 €, ein Clip nach EBM mit 100 € und die Biopsieprozedur mit ca. 120 € vergütet. Aus der Konstellation einerseits einer nachweisbaren Verbesserung der Detektionsrate durch CAD-Anwendung verbunden mit nur wenigen falsch positiven Markierungen bei Mikrokalzifikationen und andererseits kostenintensiven Biopsielösungen zur Verifikation suspekter Mikrokalzifikationscluster sowie hiermit verbundener hoher tolerierter Prozentzahlen benigner histologischer Ergebnisse ergeben sich die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, die mögliche diagnostische Rolle der CAD – Analyse zur Selektion von Patienten zur stereotaktischen vakuumassistierten Biopsie zu bestimmen. Im Rahmen des Screeningprogramms der Screeningregion Thüringen 1 wurden die Patientinnen mit suspektem Mikrokalk in die radiologische Abteilung des Südharz-Klinikums überwiesen, zur Durchführung einer vakuumassistierten stereotaktischen Biopsie. Durch diese Studie sollte mittels einer retrospektiven Auswertung herausgefunden werden, ob die Integration verschiedener CAD-Systeme in den diagnostische Ablauf zu einer Reduzierung der Zahl unnötiger Biopsien mit benignem histologischem Ergebnis führen kann ohne dass hierbei die Detektion von prämaligen

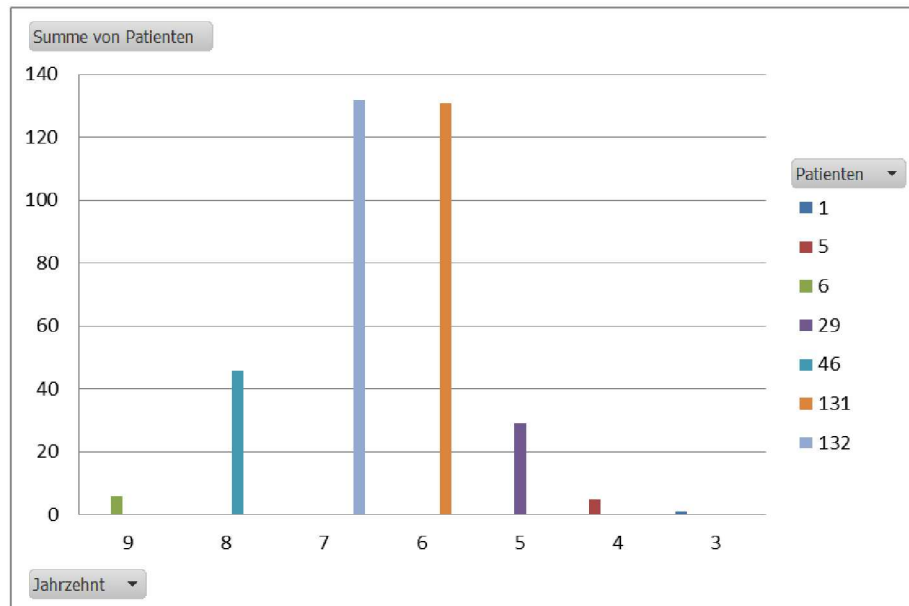
und malignen Strukturen signifikant gesenkt wird. Dazu wurden die Daten von Patientinnen mit erfolgter histologischer Absicherung retrospektiv verglichen. Um zu analysieren, inwieweit das Screening hier gegenüber der kurativen Mammographie Vorteile aufweist, wurden auch Patienten, die aus kurativer Intention mammographisch abgeklärt wurden und zur stereotaktischen Biopsie überwiesen wurden, vergleichend analysiert mit CAD. Hierbei sollte auch die Detektionsrate, Genauigkeit, Falsch-positiv-Rate und technische Anwendbarkeit verschiedener CAD-Systeme verglichen werden. Darüber hinaus erfolgten vergleichende Studien zur Analyse des möglichen Effekts von CAD-Systemen bei vorliegenden suspekten mammographischen Verdichtungen mit jeweiliger histologischer Sicherung.

3. Methodik

3.1. Patientengut und Patientendaten

Im Zeitraum von Februar 2009 bis Dezember 2012 wurden 169 Patientinnen (171 Mammographien) aus dem Screeningprogramm zur stereotaktischen oder ultraschallgestützten Biopsie aufgrund eines auffälligen Mikrokalkclusters, Herdbefundes oder einer auffälligen Architekturstörung zugewiesen und biopsiert. Eine Patientin wurde 2010 vom Screening überwiesen und 2011 wieder im Rahmen einer kurativen Mammographie untersucht. Des Weiteren wurde bei 174 Patientinnen (179 Mammographien) von September 2007 bis März 2011 aufgrund auffälliger Mikrokalzifikationen, Herdbefunde oder Architekturstörungen im Rahmen einer kurativen Mammographie eine stereotaktische oder ultraschallgestützte Biopsie durchgeführt. Von diesen Mammographien erfolgte in 70 Fällen eine histologische Sicherung eines mammographisch als Verdichtung auffälligen Areals, während die übrigen Fälle durch eine auffällige Mikrokalzifikationsgruppe auffielen. 76,9 % von Patientinnen waren zwischen 50 und 69 Jahren alt (Abb. 4).

Abb. 4: Altersverteilung der eingeschlossenen Patientinnen (342 insgesamt)



3.2. Material

Nach Vorstellung der Patientinnen in unserem Institut wurde bei allen eine Tastuntersuchung durchgeführt. Bei allen Patientinnen, bei denen eine stereotaktische Biopsie erforderlich war, wurde vor der Biopsie eine digitale Mammographie in streng seitlicher ML-Aufnahme zur Interventionsplanung durchgeführt (Abb.8). Nach Lagerung der Patientin auf dem Fischer-Tisch (Bauchlage, Abb. 5) wurde die Mamma in ML- oder CC- Position komprimiert. Es wurde immer eine lokale Anästhesie durchgeführt. Nach stereotaktisch gestützter Lokalisationsplanung wurden die Läsionen mit dem Suros® vakuumassistierten Biopsiegerät (Abb. 7) biopsiert (9G Biopsieeinheit, 6-12 Gewebszylinder), das entnommene Gewebe nachfolgend durch Präparateradiografie untersucht. Nach postbiopischer Abschlusskontrolle erfolgte die Entfernung der Biopsieeinheit, Kompression und Verschluss der Biopsiewunde mit Verband. Die Gewebszylinder wurden röntgenologisch als Präparat dargestellt und es wurde geprüft, ob die suspekten Mikrokalzifikationen bzw. Verdichtungsanteile enthalten sind (Abb.8).

Einschlusskriterien in dieser Studie waren die digitale Mammographie vor der Biopsie mit einer präinterventionellen Einstufung als BI-RADS 4 und 5 sowie das Vorliegen der histologischen Befunde nach in der radiologischen Abteilung durchgeführter Biopsie. 74.6% der inkludierten

Fälle waren als Mikrokalkcluster auffällig, 14.3% als Verdichtung, 0.9% als Architekturstörung, 6.6% als Kombination aus Mikrokalkcluster und Verdichtung (Abb. 9).

Die Herdbefunde wurden ultraschallgestützt unter sterilen Bedingungen nach Lokalanästhesie bioptiert.

Es wurde der jeweils kürzest mögliche Zugangsweg genutzt.

Abb. 5. Prone-Tisch (Bauchlage) Hologic für die Stereotaxie.



Abb. 6. Hardware für die stereotaktische Biopsie



Abb. 7. Vakuumassistiertes Biopsie System (Hologic Selenia)



Abb. 8. Mediolaterale Mammographie mit suspekten Mikrokalzifikationen (links), Radiographie der entnommenen Gewebszylindern aus dem suspekten Befund, in denen die Mikrokalzifikationen nachgewiesen sein konnten (rechts).

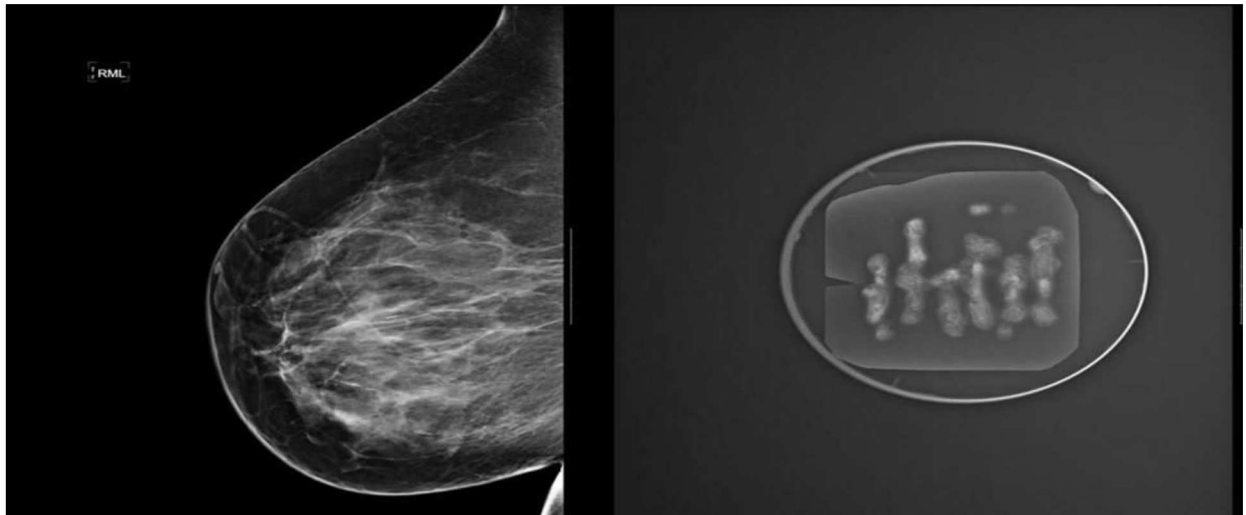
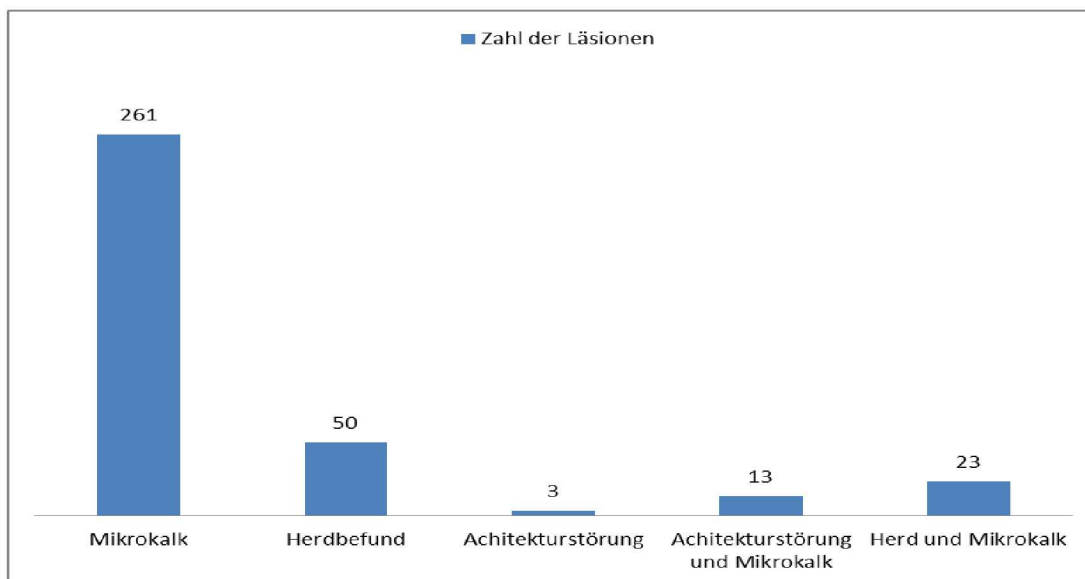


Abb. 9. Verteilung der mammographisch suspekten Befunde.



Alle Mammographien wurden retrospektiv mittels 3 verschiedener CAD-Systeme (VuCOMP, r2CAD Hologic und SecondLook Digital von iCAD) analysiert.

Alle CAD-Systeme waren mit PACS und RIS verbunden. Die CAD-Systeme nutzen fortgeschrittene mathematische Algorithmen, um die suspekten Läsionen zu analysieren und die auffälligen Strukturen unter Nutzung von Durchschnittswerten und Morphologiealgorithmen zu markieren. Die Form und Größe der computerbasierten Markierungen unterscheiden sich bei unterschiedlichen Herstellern.

CAD 1: VUcomp

Das CAD-System der Firma VuComp markiert die suspekten Herdbefunde und Mikroverkalkungen mit einer kontinuierlichen bzw. punktförmigen Linie (Abb. 10 bzw. 11). Die in einem externen Server generierten CAD-Daten wurden über einen Drucker geleitet, so dass das CAD-Ergebnis als Hardcopy zur Verfügung stand. Es wurde die Version 3.0.0.3 verwendet. Eine FDA-Zulassung dieses derzeit in Entwicklung befindlichen Tools besteht seit 10/2013.

CAD 2: R2-System

Das zweite verwendete CAD-System wird von der Firma Hologic® angeboten, es wurde die Version CAD R2 Cenova 1.3® genutzt. Das CAD-System markiert die Mikroverkalkungen und

die Herdbefunde mit einem Dreieck bzw. Stern (vgl. Abb. 10 und 11). Die suspekten mammographischen Läsionen, die als Herde oder Architekturstörung zur Darstellung kommen, aber auch Mikrokalk enthalten, sind mit einem Kreuz markiert. Die Ergebnisse werden als digitaler Datensatz im PACS archiviert und angezeigt. Das R2-System ist von der FDA bereits zugelassen. Es wurde die zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellste Software verwandt.

CAD 3: iCAD

Unter dem gleichen Prinzip werden auch die Ergebnisse des SecondLook Digital Systems von iCAD® dargestellt (v 7.2). Suspekte Mikroverkalkungen und Herdbefunde werden quadratisch bzw. ellipsoid markiert (Abb. 10 und 11).

Abb. 10. Markierung suspekter Mikroverkalkungen, die als low grade DCIS histologisch gesichert worden sind; oben – Vergrößerung der mediolateralen digitalen Mammographie; unten links – CAD Markierung R2 CAD von Hologic; unten rechts – CAD Markierung iCAD SecondLook.

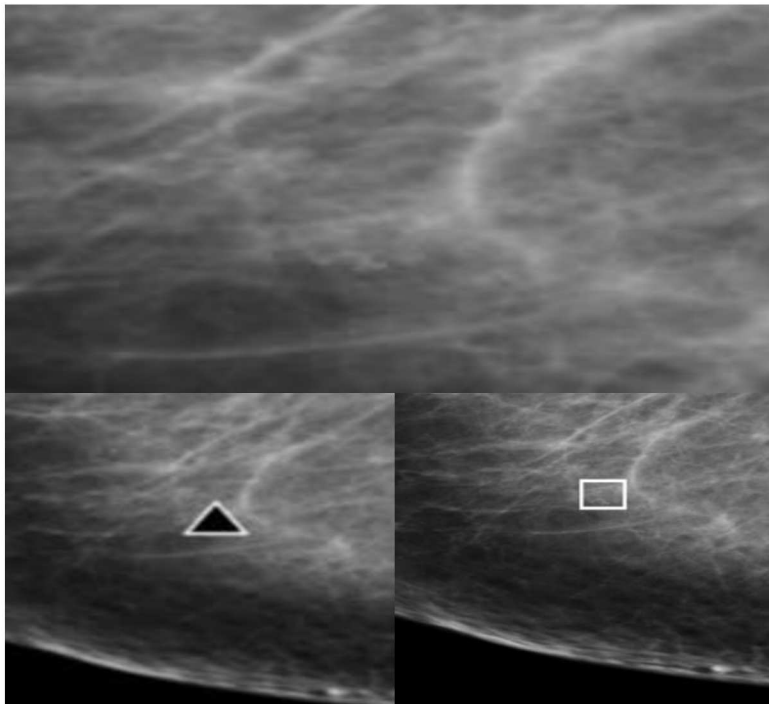
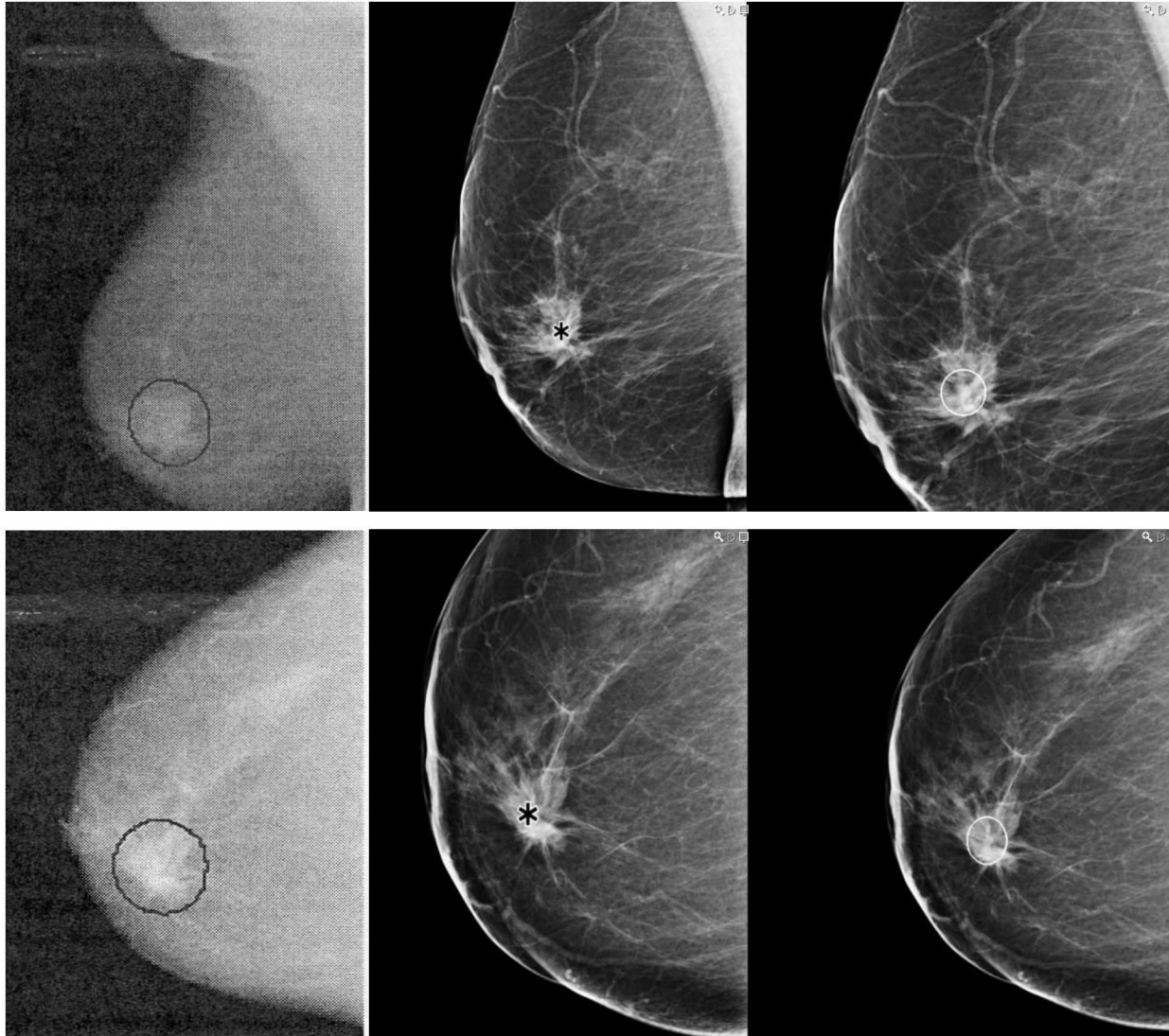


Abb. 11. Markierung eines suspekten spikulierten Herdbefundes retromammillär rechts gering medial, der als invasives duktales Karzinom gesichert worden ist. Rechts- VuCOMP (eingescannter Ausdruck), Mitte- CAD R2, Links- iCAD. Oben MLO, Unten CC.



Eine Läsion wurde dann als korrekt markiert angenommen, wenn sie in mindestens 1 Ebene durch den gesetzten Marker zumindest tangiert wurde.

3.3.Statistische Analyse

Alle Daten wurden in Microsoft Excel 2010 und SPSS verarbeitet. Die statistische Analyse erfolgte hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert der CAD Systeme. Für die statistische Analyse wurden nur die Läsionen einbezogen, die als suspekt gesehen und auch histologisch gesichert worden sind. Die übrigen Markierungen wurden als falsch positiv zusammen mit den als benigne histologisch gesicherten und von CAD markierten Läsionen pro Bild erfasst. Die positiven Vorhersagewerte der CAD Systeme und der Radiologen wurden mittels Fischer Test verglichen. Der Chi-Quadrat Test wurde auch benutzt, um die statistische Signifikanz zwischen den Ergebnissen der CAD Systeme zu untersuchen.

Alle Läsionen wurden vermessen (größter erfasster Durchmesser) und in verschiedenen Größenkollektiven zusammengefasst, die in Tabelle 3 zusammengefasst wurden. 66,7% der verdächtigen Befunde, die Mikroverkalkungen enthielten, waren in der maximalen Dimension kleiner als 10 mm. Die von CAD markierten Befunde, die jedoch von den Radiologen nicht als pathologisch bezeichnet und deswegen nicht biopsiert worden sind, wurden als falsch positive Befunde gewertet.

Unabhängig von der Lokalisation der CAD-basierten Markierungen wurden alle jene Fälle als falsch positiv gewertet, die eine CAD-Markierung aufwiesen und histologisch benigne verifiziert wurden. Es wurde die falsch positive Rate pro Bild und nicht pro Fall angegeben.

Die Läsionen, die histologisch als B3 klassifiziert worden sind, wurden in der Gruppe benigner Läsionen erfasst.

Bei den falsch positiven Läsionen wurden im Nachhinein die Bilder analysiert und die Assoziationen mit Narben, Gefäßkalk und dichtem Mammagewebe (heterogen dicht und extrem dicht bzw. ACR 3 und 4) dokumentiert.

Es gab insgesamt 87 Herde und Architekturstörungen. Sie wurden wie die Mikrokalkcluster größenabhängig unterteilt, wobei die kleinste Tumorgöße mit unter 10mm Maximaldurchmesser zusammengefasst wurde, wie in Tabelle 4 aufgeschlüsselt.

Die Genauigkeit der CAD Systeme wurde abhängig vom Durchmesser der Läsionen berechnet. Die Genauigkeit der Radiologen wurde ebenfalls berechnet.

Tab. 3. Die Durchmesser der suspekten Mikroverkalkungen.

Größencode	Durchmessergruppen	Zahl der Läsionen
1	≤ 5 mm	96
2	> 5 mm, ≤ 10 mm	102
3	> 10 mm, ≤ 15 mm	44
4	> 15 mm, ≤ 20 mm	17
5	> 20 mm, ≤ 30 mm	18
6	> 30 mm	20

Tab. 4. Die Durchmesser der suspekten Herde und Architekturstörungen.

Durchmessergruppen	Zahl der Läsionen
≤ 10 mm	21
> 10 mm, ≤ 15 mm	15
> 15 mm, ≤ 20 mm	19
> 20 mm, ≤ 30 mm	15
> 30 mm	17

4. Ergebnisse

4.1. Histologische Ergebnisse

Von den insgesamt 350 histologisch gesicherten Läsionen wurde bei 132 Läsionen (37,71%) ein prämalignes oder malignes histologisches Ergebnis erzielt. Unter den histologischen Ergebnissen lagen das DCIS mit 33,34% und das invasive duktales Karzinome (59,84%) am häufigsten vor. Die genaue Verteilung der malignen Entitäten ist in Abb. 12 ersichtlich. Die Histologie in Relation zur Tumorgroße ist in Abb. 13 und 14 angegeben. Es gab insgesamt 8 B3 Befunde, die für die statistische Analyse als gutartige Läsionen klassifiziert worden sind, weil sie nach der Operation als B2 zurückgestuft wurden. 171 Untersuchungen erfolgten im Rahmen des Screeningprogramms und 179 mit kurativer Indikation. Bei 51/171 Screening Untersuchungen wurde ein maligner Befund diagnostiziert, im Sinne eines positiven Vorhersagewertes von 29,82%. 81 der 179 bioptierten Läsionen, die auf kurativen Mammographien beschrieben worden sind, waren Karzinome, was für einen positiven Vorhersagewert von ca. 45,25% spricht.

Abb. 12. Verteilung der histologisch gesicherten malignen Läsionen.

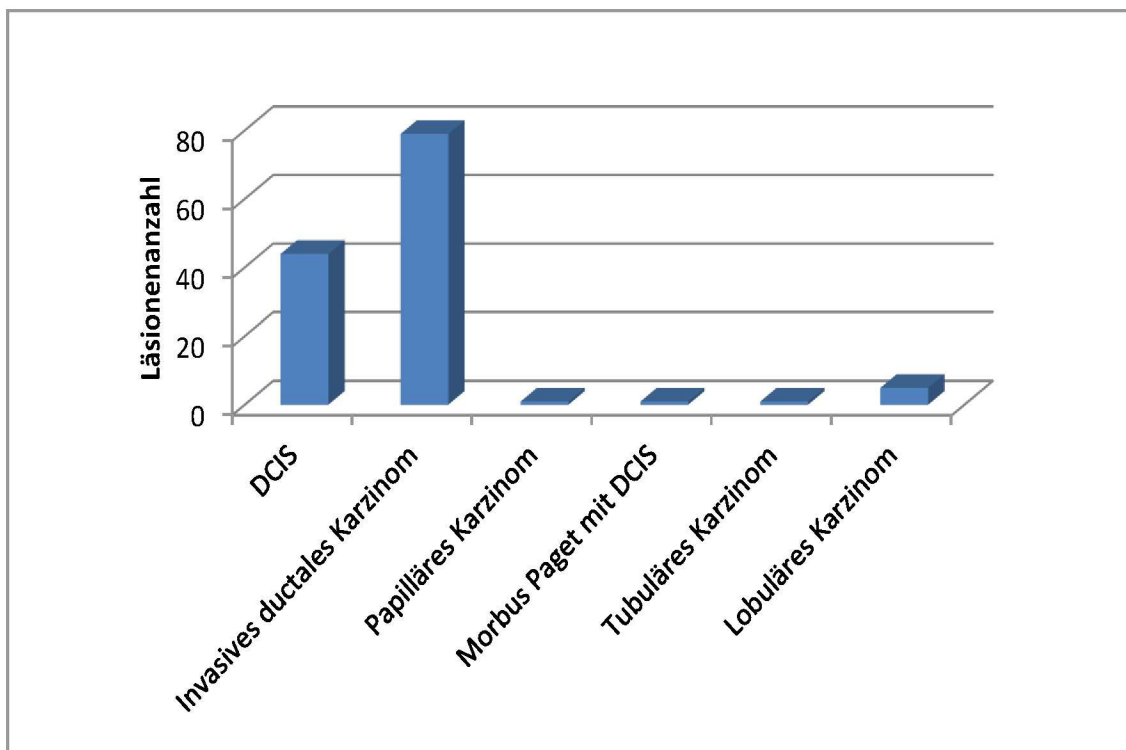


Abb. 13. Histologie in Relation zur Ausdehnung der Mikrokalzifikationen (Größencode – siehe Tab. 3).

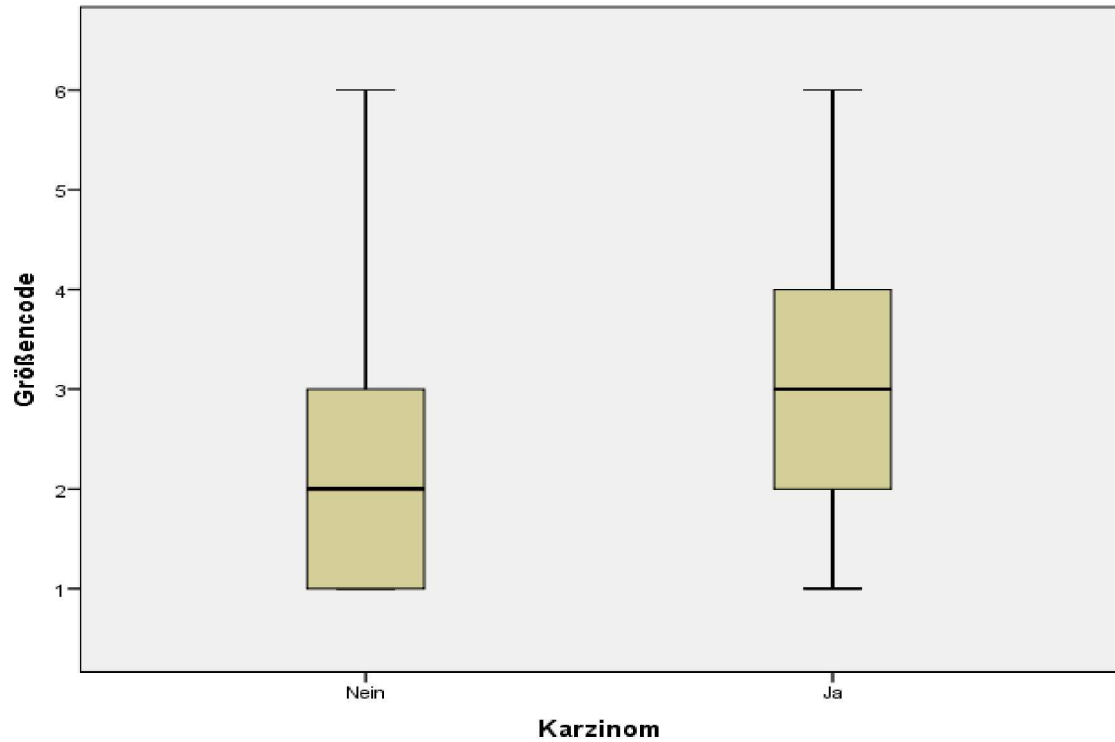
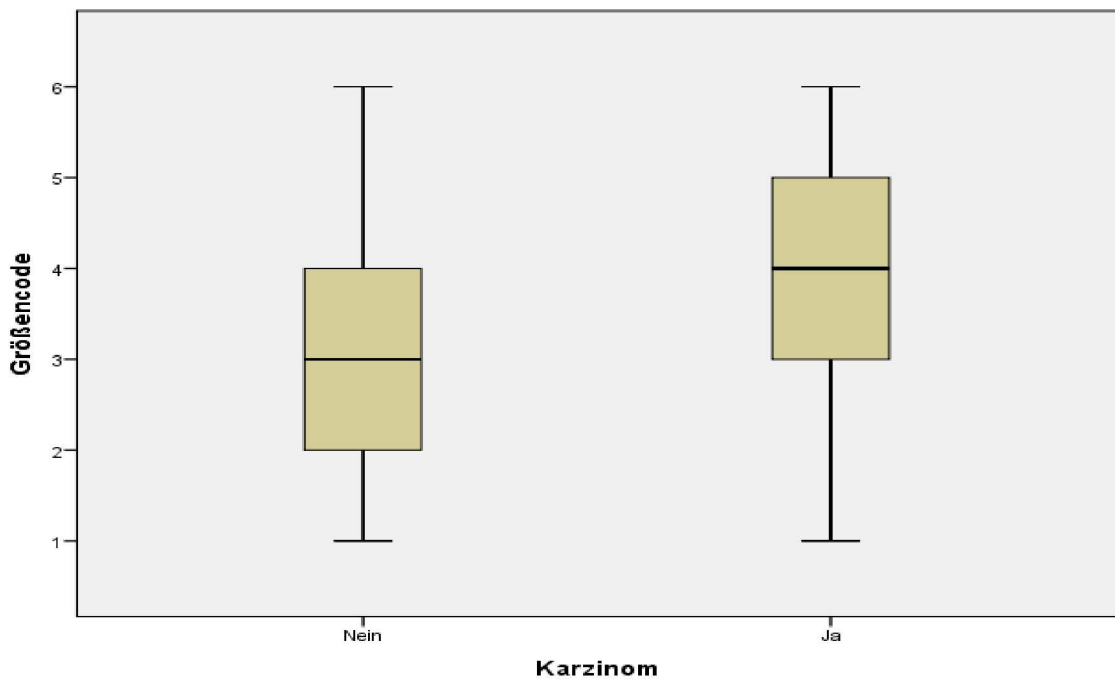


Abb. 14. Histologie in Relation zur Tumorgöße (Herde und Architekturstörungen) (Größencode – siehe Tab. 4).



4.2. Gesamtergebnis der CAD-Systeme

Von den insgesamt 350 Fällen wurden beim CAD-1-System 158 Fälle prozessiert, während das CAD-2-System 327 Fälle analysierte und beim CAD-3-System alle Kasuistiken einen erfolgreichen CAD-Prozess durchliefen.

Die Gesamtsensitivität betrug für das CAD-1-System 82,54% (Abb.15) bei einer Spezifität von 26,3 %. Der positive Vorhersagewert lag bei 42,62% (Abb.15). Die Genauigkeit folgte hieraus mit 48,73%. Der negative Vorhersagewert betrug 69,44% (Abb. 15).

Im Rahmen des Screenings lag der positive Vorhersagewert bei 26,31% und im Rahmen der kurativen Mammographien bei 69,56%.

Die Gesamtsensitivität betrug für das CAD-2-System 91,8% (Abb.15) bei einer Spezifität von 13,17%. Der positive Vorhersagewert lag bei 38,62% (Abb. 15), die Genauigkeit betrug 42,5%. Der negative Vorhersagewert war 72,97% (Abb. 15).

Im Rahmen des Screenings lag der positive Vorhersagewert bei 31,5% und im Rahmen der kurativen Mammographien bei 46,25%.

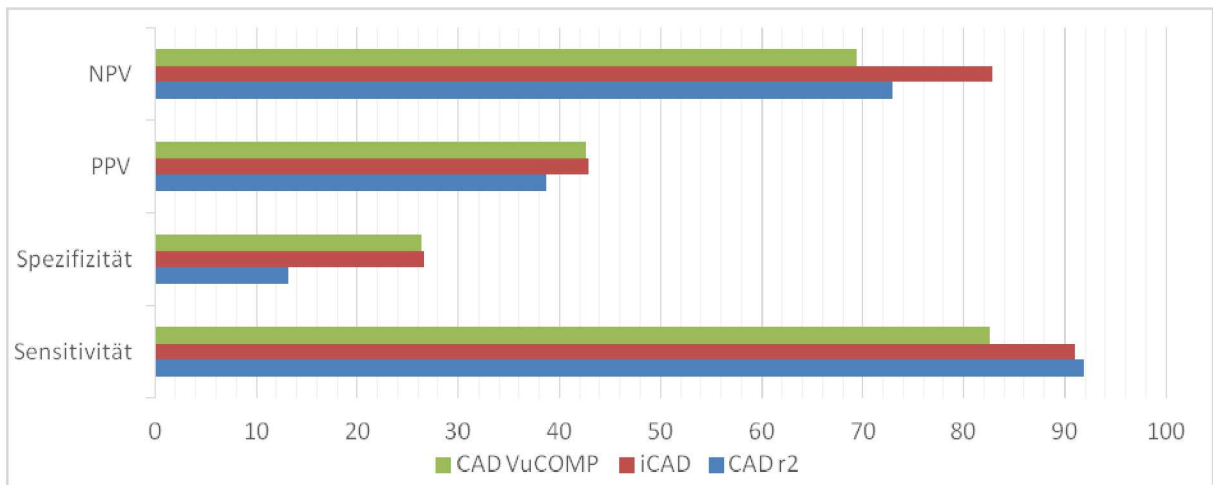
Die Gesamtsensitivität betrug für das CAD-3-System 90,91% (Abb. 15) bei einer Spezifität von 26,6%. Der positive Vorhersagewert lag bei 42,86% (Abb.15), die Genauigkeit wurde mit 50,85% ermittelt. Der negative Vorhersagewert war 82,86% (Abb. 15).

Im Rahmen des Screenings lag der positive Vorhersagewert bei 32,87% und im Rahmen der kurativen Mammographien bei 53,73%.

Die Unterschiede zwischen den negativen Vorhersagewerten der CAD-Systeme waren nicht statistisch signifikant ($p=0,25$ Chi-Quadrat Test).

Der gesamte positive Vorhersagewert der Radiologen betrug 37,71% und lag unter dem der CAD-Systeme ($p=0,192$ Fisher exakt Test).

Abb. 15. Die Ergebnisse aller 3 CAD-Systeme für alle Läsionen ohne Rücksicht auf den Durchmesser (Mikroverkalkungen, Herde, Architekturstörungen); NPV-negativer Vorhersagewert, PPV-positiver Vorhersagewert.



Die Sensitivität der CAD-Systeme in Abhängigkeit von dem histologischen Karzinomtyp ist in Tab. 5 angegeben. Die Sensitivität und Spezifität der CAD-Systeme in Relation zu der mammographischen Morphologie wurden in Tab. 6 erfasst.

Tab. 5. Detektionsrate der CAD-Systeme mit Rücksicht auf die Histologie.

Karzinomtyp	Detektionsrate CAD VuCOMP	Detektionsrate CAD R2	Detektionsrate iCAD SekondLook	Chi-Quadrat-Test
Invasives duktales Karzinom	81,08%	91,66%	92,2%	p=0.143
DCIS	86,36%	92,85%	86,36%	p=0.5
Andere Karzinomtypen	75%	87,5%	100%	p=0.37

Tab. 6. Sensitivität und Spezifität der CAD-Systeme abhängig von der mammographischen Abbildung der Läsionen.

	VuCOMP	CAD R2	iCAD	
Sensitivität Herde	82.4%	92.3%	91.3%	P=0.26
Sensitivität Mikrokalk	84.6%	93.7%	93.2%	P=0.197
Spezifität Mikrokalk	33.9%	16.4%	33.5%	P=0.001

4.3. Detaillierte Ergebnisse CAD 1

Die Detektionsrate in Abhängigkeit von der Tumorgöße und der Tumordignität für Mikrokalzifikationen und Verdichtungen ist in der Tabelle 7 angegeben.

Tab. 7. Detektionsrate des CAD VuCOMP

Läsionsgröße	Detektionsrate maligner Mikrokalzifikationen	Detektionsrate maligner Verdichtungen	Detektionsrate benigner Mikrokalzifikationen	Detektionsrate benigner Verdichtungen
≤5 mm	40,0%	55,6%	31,4%	0
>5mm, ≤10 mm	85,7%	-	35,7%	-
>10 mm, ≤15 mm	88,9%	100%	13,3%	0
>15 mm, ≤20 mm	100%	83,3%	0	33,3%
>20 mm, ≤30 mm	100%	85,7%	16,7%	0
>30 mm	100%	100%	0	0
Chi-Quadrat Test	p=0.08	p<0.05	p=0.27	p=0.73

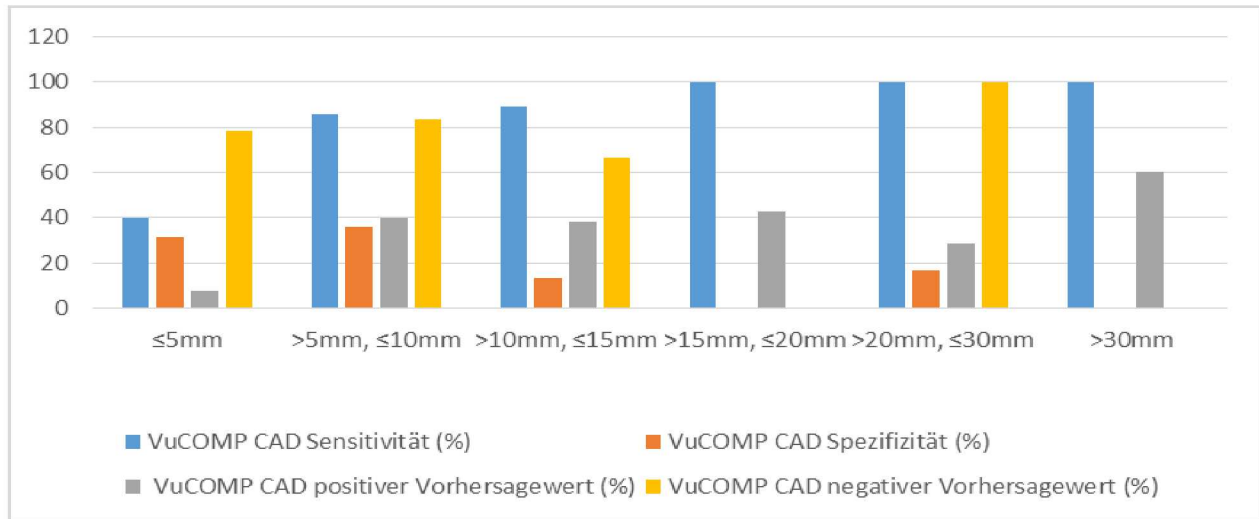
Hierbei zeigt sich, dass Mikrokalkcluster in einer Größe von mehr als 30 mm statistisch signifikant häufiger detektiert werden als Mikrokalkcluster kleiner als 5 mm ($p<0,05$).

Die Detektionsrate von Verdichtungen nimmt ebenfalls signifikant mit zunehmender Läsionsgröße zu.

Die mittlere Anzahl falsch positiver CAD-Markierungen pro Bild beträgt 0,74 für Mikrokalzifikationen und 0,47 für Herde und Architekturstörungen.

Die Verteilung der Sensitivität, Spezifität sowie positiven und negativen Vorhersagewerte des VuCOMP CAD-Systems in Abhängigkeit vom Durchmesser der suspekten Mikrokalzifikationen ist in Abb. 16 dargestellt.

Abb. 16. Verteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven bzw. negativen Vorhersagewerte des VuCOMP.



Die fälschlich markierten Mikrokalzifikationen sind mit Gefäßkalk in 16 von 67 Fällen (23,88%) assoziiert. Narben befanden sich in nur 2 von den insgesamt 70 falsch positiv markierten Mammographien (Herde, Mikrokalzifikationen und Architekturstörungen). 17 von den 70 (24,3%) fälschlich markierten Mammographien wurden als ACR 3 bzw. 4 eingestuft (Abb.19). Die Anzahl falsch positiver Mikrokalzifikationen war 1,1 pro Bild bei den als ACR 3 und 4 eingestuften Mammographien und 1,03 pro Bild bei den als ACR 1 und 2 eingestuften Mammographien. Die Anzahl falsch positiver Verdichtungen war 0,58 pro Bild bei einem Wert ACR von 3 oder 4 bzw. 0,39 pro Bild bei einem ACR Wert von 1 und 2.

Die insgesamt 11 falsch negativen Fälle waren histologisch in 6 Fällen als duktales invasives Karzinom und in 4 Fällen als ein DCIS gesichert worden sowie in einem Fall als lobuläres invasives Karzinom. In 5 dieser 11 Fälle wurden vom CAD-System Mikrokalzifikationscluster nicht detektiert, die kleiner als 10 mm in der maximalen Dimension waren. Weitere 5 falsch negative Läsionen waren Herdläsionen und Architekturstörungen zwischen 10 und 30 mm. Ein invasives duktales Karzinom, das sich als Architekturstörung mit Mikrokalzifikationen in der

Mammographie darstellte und vom CAD übersehen wurde, wies ein Durchmesser von 11 mm auf. 5 von den 11 (45,45%) malignen Läsionen, die von CAD VuCOMP übersehen worden sind, lagen im dichten Mammagewebe (ACR 3 und 4).

Nur 4 B3 Läsionen wurden analysiert (50%) und 3 von diesen (75%) wurden als positiv markiert.

4.4. Detaillierte Ergebnisse CAD 2

Die Detektionsrate in Abhängigkeit von der Tumorgöße und der Tumordignität für Mikrokalzifikationen und Verdichtungen ist in die Tabelle 8 angegeben.

Tab. 8. Detektionsrate des CAD R2

Läsionsgröße	Detektionsrate maligner Mikrokalzifikationen	Detektionsrate maligner Verdichtungen	Detektionsrate benigner Mikrokalzifikationen	Detektionsrate benigner Verdichtungen
≤5 mm	92,9%	71,4%	16,9%	40%
>5mm, ≤10 mm	89,3%		15,9%	
>10 mm, ≤15 mm	100%	100%	0	0
>15 mm, ≤20 mm	100%	100%	0	25%
>20 mm, ≤30 mm	100%	100%	0	50%
>30 mm	93,3%	93,3%	0	0
Chi-Quadrat Test	p=0.817	p<0.05	p=0.88	p=0.48

Hierbei zeigt sich kein eindeutiger statistischer Zusammenhang zwischen der Detektionsrate maligner Mikrokalzifikationen verschiedener Größen.

Die Detektionsrate von Massen/Architekturstörungen nimmt signifikant bei einer Läsionsgröße von mindestens 10 mm zu ($p<0.05$).

Die Anzahl falsch positiver Markierungen pro Bild ist 1,19 für Mikroverkalkungen und 1,17 für Herde bzw. Architekturstörungen.

Die falsch positiven Markierungen von Mikrokalzifikationen sind mit Gefäßkalk in 23 von 173 Fällen assoziiert (13,3%). Narben befanden sich in 5 (2,8%) von 178 fälschlich markierten Mammographien (Herde, Mikrokalzifikationen und Architekturstörungen). 58 (32,6%) Fälle mit falsch positiven Markierungen waren durch einen hohen ACR-Dichtewert von Mammagewebe im Sinne einer Stufe ACR 3 bzw. 4 charakterisiert (Abb.19). Die Anzahl falsch positiver Mikrokalzifikationen betrug 1,81 pro Bild bei den als ACR 3 und 4 eingestuft

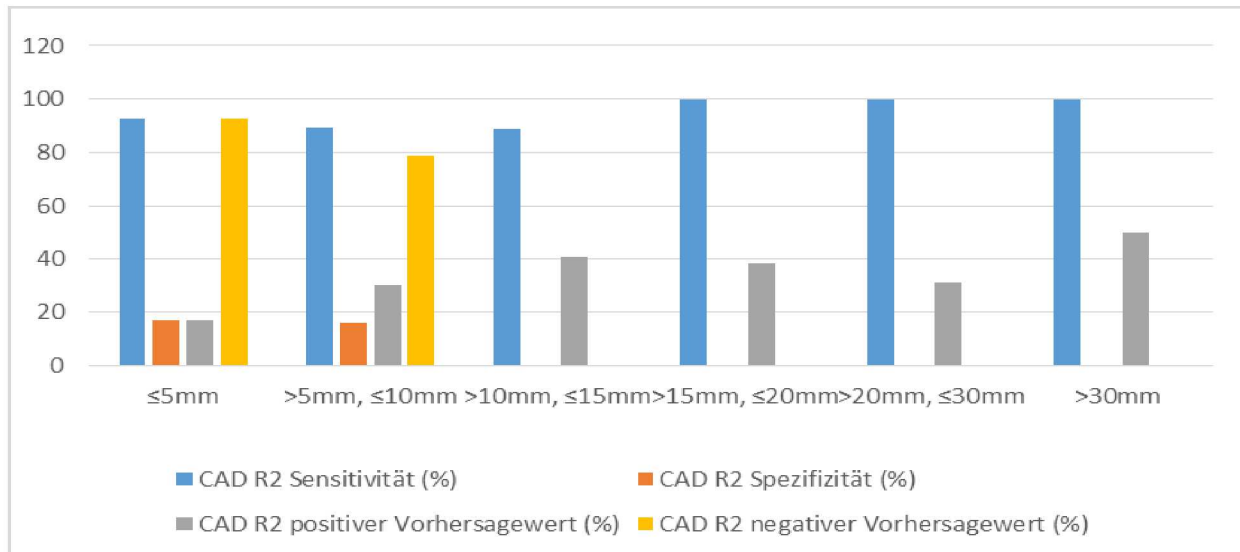
Mammographien und 1,54 bei den als ACR 1 und 2 eingestuften Mammographien. Die Anzahl falsch positiver Verdichtungen war 1,35 pro Bild bei einem Wert ACR von 3 oder 4 bzw. 1,18 pro Bild bei einem ACR Wert von 1 und 2.

Bei den insgesamt 10 falsch negativen Fällen wurden 6 als invasiv duktales Karzinom, 3 als DCIS und 1 als invasives lobuläres Karzinom gesichert. 50% der Läsionen stellten sich als Mikrokalk (mit Größen zwischen 5 und 13 mm) dar, 4 falsch negativ graduierte Fälle waren als Herdläsion < 10mm mammographisch auffällig, eine weitere Herdläsion war durch einen Durchmesser von 50 mm charakterisiert. Nur 2 von 10 (20%) malignen Läsionen, die vom CAD R2 übersehen worden sind, befanden sich im dichten Mammagewebe (ACR Wert von 3 und 4).

Die Verteilung der Sensitivität, Spezifität sowie positiven und negativen Vorhersagewerte des CAD R2 Systems in Abhängigkeit vom Durchmesser der suspekten Mikroverkalkungen ist in Abb. 17 dargestellt.

7 Läsionen von den B3 Befunden wurden von rCAD markiert (87,5%).

Abb. 17. Verteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven bzw. negativen Vorhersagewerte des CAD R2.



4.5. Detaillierte Ergebnisse CAD 3

Die Detektionsrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße und der Dignität für Mikrokalzifikationen und Verdichtungen ist in die Tabelle 9 angegeben.

Tab. 9. Detektionsrate des iCAD

Läsionsgröße	Detektionsrate maligner Mikrokalzifikationen	Detektionsrate maligner Verdichtungen	Detektionsrate benigner Mikrokalzifikationen	Detektionsrate benigner Verdichtungen
≤5 mm	78,6%	73,3%	36,6%	50%
>5mm, ≤10 mm	93,1%		30,1%	
>10 mm, ≤15 mm	95%	100%	4,2%	0
>15 mm, ≤20 mm	100%	93,3%	0	0
>20 mm, ≤30 mm	100%	100%	0	50%
>30 mm	100%	93,3%	0	100%
Chi-Quadrat Test	p=0.249	p=0.074	p<0.01	p=0.061

Hierbei zeigt sich als anzunehmender Trend, dass maligne Mikrokalzifikationen in einer Größe von mehr als 15 mm eine leicht bessere Detektionsrate im Vergleich zu subtilen Mikrokalzifikationen < 5 mm aufweisen, eine statistische Signifikanz ist hiermit nicht verbunden ($p = 0,249$).

Demgegenüber ist die Detektionsrate von benignen Mikroverkalkungen signifikant höher in einer anzunehmenden Größe bis 10 mm ($p<0.01$).

Die Anzahl falsch positiver Markierungen pro Bild wurde ermittelt mit 0.84 für Mikrokalzifikationen und 0.25 für Herde bzw. Architekturstörungen pro Bild.

Die fälschlich markierten Mikroverkalkungen waren mit Gefäßkalk in 23 von 158 Fällen (14,55%) assoziiert. Die falsch positiven Markierungen (Herde, Mikroverkalkungen und Architekturstörungen) waren mit Narben in nur 3 Fällen (1,87%) von insgesamt 160 assoziiert. 54 (33,7%) der insgesamt 160 falsch positiven Markierungen erfolgten bei einer mammographisch dichten Drüsenstruktur mit einem ACR 3 und 4-Wert (Abb.19). Die Anzahl falsch positiver Mikrokalzifikationen war 1,36 pro Bild bei den als ACR 3 und 4 eingestuften Mammographien und 1,33 bei den als ACR 1 und 2 eingestuften Mammographien. Die Anzahl falsch positiver Verdichtungen war 0,33 pro Bild bei einem ACR Wert von 3 oder 4 bzw. 0,22 pro Bild bei einem ACR Wert von 1 und 2.

Von insgesamt 12 falsch negativen Fälle waren jeweils 6 Kasuistiken als DCIS und 6 als invasiv duktal gesichert worden.

Die vom CAD übersehenen DCIS stellten sich als Mikrokalzifikationen mit Durchmessern zwischen 4 und 13 mm dar. Die invasiven dukталen Karzinome stellten sich als Herde dar, die Größen zwischen 5 und 17 mm aufwiesen, ein weiterer maligner Herd wies jedoch einen Durchmesser von 50 mm auf. Nur 3 von 12 (25%) malignen Läsionen, die vom iCAD übersehen worden sind, waren mit dichtem Mammagewebe (ACR Wert von 3 und 4) assoziiert.

Die Verteilung der Sensitivität, Spezifität sowie positiven und negativen Vorhersagewerte des iCAD-Systems in Abhängigkeit vom Durchmesser der suspekten Mikroverkalkungen ist in Abb. 18 dargestellt. Alle Läsionen, die histologisch als B3 klassifiziert wurden, wurden von iCAD positiv markiert.

Abb. 18. Verteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven bzw. negativen Vorhersagewerte des iCAD

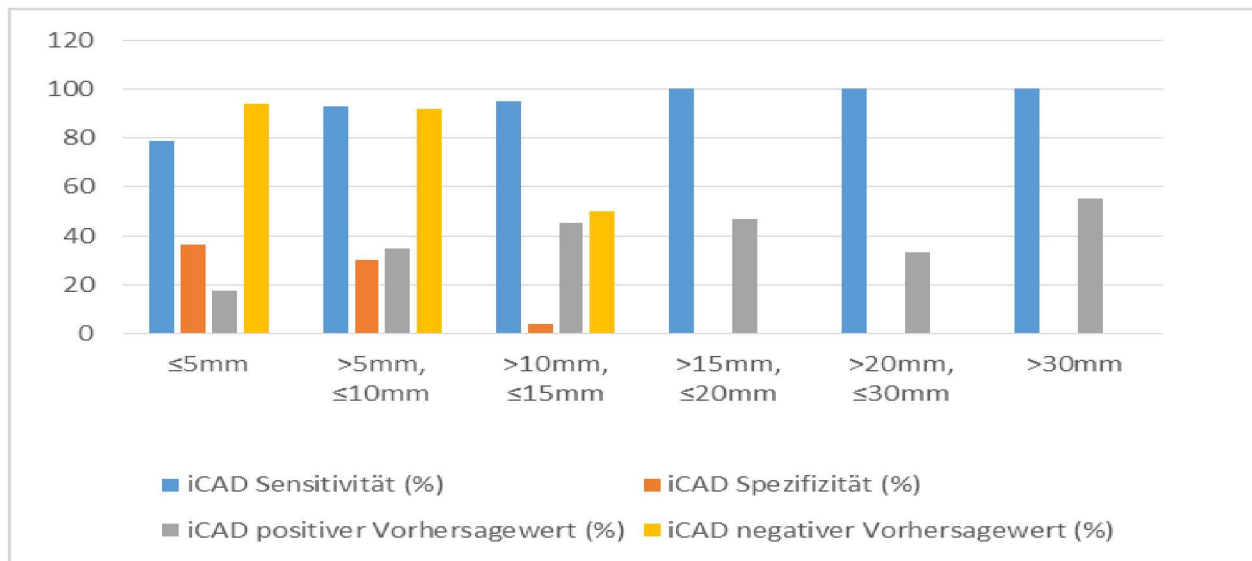
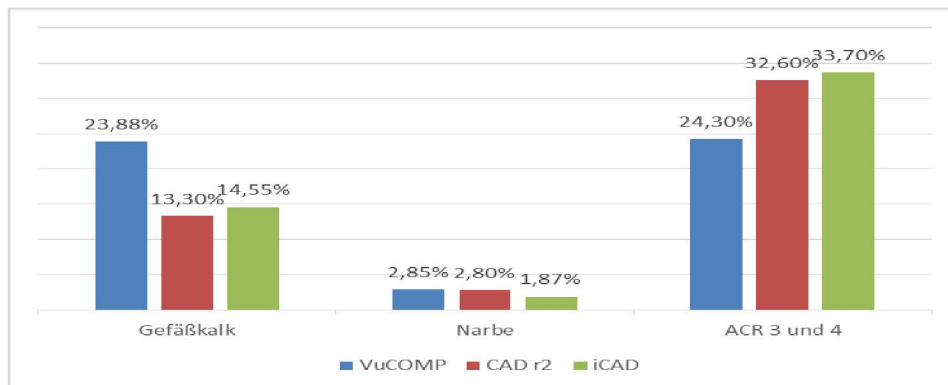


Abb. 19. Die Häufigkeit verschiedener Veränderungen auf den Mammographien mit falsch positiv markierten Läsionen.



5. Diskussion

5.1. Ökonomische Aspekte

Das Brustkrebsscreening steht in der Diskussion, da bei einem erheblichen finanziellen Aufwand die Ergebnisse tatsächlich erkannter Karzinome und damit verbunden einer Verbesserung der Heilungschancen und Überlebenszeiten einerseits den zahlreichen falsch positiven Befunden mit nachfolgenden Biopsien und psychischer Belastung andererseits gegenüberstehen. Eine große, rezente Metaanalyse stellt sogar in Frage, ob das Brustkrebsscreening die Krebsmortalität wirklich senken kann (Irwin et al 2014). Es scheint, dass der Nutzen für die Patientinnen, die zwischen 50 und 69 Jahre alt sind, zu gering ist und bei den älteren Patientinnen keine Signifikanz hat (Irwin et al 2014). In einer weiteren amerikanischen Metaanalyse wurde demonstriert, dass der Einsatz digitaler Technik zur höheren Kosten im Rahmen des Screenings führt, wobei sich nur geringe gesundheitliche Vorteile nachweisen lassen (Stout et al 2014). In unserer Studie wurde ausschließlich die digitale Technik für die Mammographien verwendet. Eine europäische Studie zeigte, dass diese Technik im Rahmen des Screeningprogramms langfristig zu einer signifikanten Kostenersparnis führen kann (Comas et al 2014).

Die digitale Technik in der Mammographie weist auch weitere andere Vorteile auf, wie z.B. digitale Datenerfassung, die Ermöglichung der Teleradiologie, automatische Darstellung der Voruntersuchungen auf dem Bildschirm (Ciatto et al 2006, Comas et al 2014). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die digitale Mammographie in Kombination mit der CAD-Auswertung eine signifikant bessere Detektionsrate der malignen Mikrokalzifikationen aufweist (Karssemeier et al 2009, Weigel et al 2010). 2011 zeigte eine umfangreiche Studie, dass die höhere Detektionsrate der Karzinome maßgeblich durch die verbesserten Detektion der Mikrokalzifikationen begründet werden konnte (Feeley et al 2011).

Der logistische Aufwand zur Diagnosefindung im Screening ist erheblich, neben zwei unabhängigen Befundern wird häufig der programmverantwortliche Arzt für die Entscheidungsfindung bei diskrepantem Befund herangezogen, ein präinterventionelles interdisziplinäres Konsil aus Radiologen, Gynäkologen sowie Pathologen erfolgt regelmäßig, die Patientinnen müssen für eine stereotaktische Biopsie teilweise sehr weite Wegstrecken in Kauf nehmen, in der Screeningeinheit Thüringen 1 nicht selten über 100 km. Man kann aber mittels der Zweitbefundung die Detektionsrate der Mammakarzinome um 4 bis 15% erhöhen (Jung et al

2014). Aufgrund der Wirtschaftlichkeit und Anwendbarkeit kann die Zweitbefundung in vielen Ländern nicht angewendet werden (Freer et al 2001). Deswegen sind CAD-Systeme häufig als Alternative zu der Zweitbefundung etabliert worden (Jung et al 2014).

Damit verbunden ist die Zahl sicher benigner histologischer Biopsieergebnisse kritisch zu sehen und Verbesserungen des diagnostischen Ablaufs wären wünschenswert, um die Zahl benigner Biopsien zu senken.

Bereits 2003 erfolgten Publikationen, die eine sehr niedrige falsch-positive Biopsierate für Mikrokalzifikationen unter Verwendung von CAD-Systemen nachwiesen bei gleichzeitig hohem negativen Vorhersagewert (Malich et al. 2003, Marx et al 2004). Die Zielstellung der vorliegenden Studie bestand darin, zu analysieren, ob die zusätzliche diagnostische Anwendung von CAD-Systemen und die Einbindung des CAD-Ergebnisses in die Entscheidungsfindung zur Biopsie zu einer Reduzierung von stereotaktischen Biopsien mit sicher benignem Outcome führt bei gleichzeitiger möglichst stabiler Detektionsrate prämaligener und maligner Läsionen. Desweiteren sollte analysiert werden, ob die drei aktuell verfügbaren CAD-Systeme eine vergleichbare Qualität hierbei aufweisen und es sollten mögliche Gründe für falsch positive und falsch negative CAD-Markierungen herausgearbeitet werden. Hierzu ist der entscheidende Parameter der positive sowie negative Vorhersagewert. Es wurde auch die Genauigkeit dreier verschiedener CAD-Systeme miteinander verglichen.

5.2.Methodik

In die Studie wurden alle Patientinnen mit einer stattgehabten stereotaktischen oder sonografisch gestützten Biopsie bei mammographisch sichtbarem Mikrokalkcluster, Verdichtung oder Architekturstörung einbezogen. Der diagnostische Standard der Voruntersuchungen war unterschiedlich, da die Befunder zwar ausschließlich KV- und screeningzertifiziert waren, aber nicht immer eine geblindete Doppelbefundung die Grundlage zur Biopsieentscheidung war.

Die Zahl der Mikrokalzifikationen überstieg die Zahl auffälliger Verdichtungen unter den gleichen Fällen signifikant, so dass nicht von einer Gausschen Normalverteilung ausgegangen werden kann. Darüber hinaus waren ca. 69% der suspekten Mikrokalzifikationen kleiner als 15 mm. Diese Ungleichverteilung der Läsionen kann dazu führen, dass die Aussagekraft der statistischen Teste eingeschränkt wird.

Fehlanalysen des histologischen Ergebnisses können ausgeschlossen werden, weil in der während der Biopsie durchgeführten Präparateradiografie der repräsentative Mikrokalk, aber auch die Verdichtungsstrukturen belegt werden konnten.

Alle Mammographien wurden vor der Biopsie immer von erfahrenen Fachärzten interpretiert.

Es gab einige Einschränkungen in dieser Studie. Erstens wurden in der Studie nur die Mammographien, die als karzinomverdächtig von den Radiologen eingestuft worden sind, eingeschlossen. Deswegen konnten wir keine Sensitivität bzw. Spezifität für die Radiologen bestimmen. Zwar sind alle einbezogenen Fälle histologisch gesichert worden als Goldstandard, diese Population entspricht aber keiner Normalverteilung, mithin ist auch die Zahl falsch positiver CAD-Ergebnisse pro Fall höher zu erwarten als in einer normalen Screeningpopulation. Es wurden andererseits nur mammographisch auffällige Läsionen einbezogen, so dass die Problematik von Intervallkarzinomen nicht Gegenstand der Promotion war und hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

5.3. Ergebnisse

Zwei von den benutzten CAD-Systemen haben keine durchgängig zuverlässige Anwendbarkeit mit der Analyse verschiedener Mammographien gezeigt. Das zweite CAD-System hat 93% der Mammographien analysiert, das CAD 1 nur 55%.

Am zuverlässigsten war das Second Look CAD, mit dem alle Mammographien prozessiert wurden. Deswegen ist die Vergleichbarkeit mit den anderen zwei Systemen nur sehr eingeschränkt möglich.

In dieser Studie wurde als Goldstandard das bioptisch-histologische Ergebnis einbezogen. Die B3 Befunde wurden in die Gruppe gutartiger Läsionen inkludiert, weil alle Läsionen postoperativ anhand der endgültigen Histologie am Gesamtpräparat zu einem B2 Befund zurückgestuft wurden. Alle diese Läsionen wurden von iCAD als suspekt markiert. Das CAD R2 hat 7 Mammographien von insgesamt 8 mit B3 Befunden analysiert und als positiv markiert. VuCOMP hat bei keiner von diesen Läsionen eine Analyse durchführen können. Alle histologisch als B3 eingestuften Läsionen wurden durch das Screeningprogramm generiert. Ob die B3 Läsion im Screening oder im Rahmen einer kurativen Mammographie auftritt, scheint jedoch für die weitere postoperative Unterteilung oder für die Karzinomdiagnose keine Rolle zu spielen (Maclean et al 2013). Die B3 Läsionen haben auch in der Literatur einen sehr geringen positiven Vorhersagewert für Malignität von ca. 12,5% (de Beca et al 2013). In einer entsprechenden Studie wurde gezeigt,

dass durch eine Unterteilung dieser Läsionen in 2 Klassen (B3a ohne Atypien und B3b mit Atypien) ein höherer positiver Vorhersagewert für die B3a Läsionen (36,36%) erreicht wird (de Beca et al 2013). Es gibt keine ausreichende studienbasierte Grundlage, die die Rolle von CAD-Systemen in der Detektion von B3 Läsionen analysiert.

Durch eine grundsätzlich durchgeführte präoperative Markierung und nachfolgende Präparateradiografie konnten falsch negative Operationsergebnisse ausgeschlossen werden.

Die positiven Vorhersagewerte der CAD-Systeme liegen in unserer Studie mit 38,62% bis 42,86% höher als die der Radiologen (37,71%), jedoch nicht statistisch signifikant. Ko hat 2006 in seiner Studie vergleichbare Ergebnisse publiziert, wo er feststellen konnte, dass die Benutzung von CAD im Rahmen des Screenings zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des positiven Vorhersagewertes geführt hat (Ko et al 2006). Bessere Werte konnte Jung in seiner Studie demonstrieren. In seiner Studie ermittelte er einen positiven Vorhersagewert von 58,74%, jedoch für die Analyse von Radiologe + CAD-System (Jung et al 2014). Es wurde hierbei der positive Vorhersagewert allein für das CAD-System nicht angegeben. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Mammographien, die in unserer Studie eingeschlossen wurden, sowohl kurative Mammographien als auch Screeningmammographien waren. Die Qualität der Befundung ist im Rahmen des Screeningprogramms im Vergleich zu der Befundung der kurativen bzw. klinischen Mammographien im Rahmen der zertifizierten Brustkrebszentren trotz Doppelbefundung in beiden Fällen nicht vergleichbar, auch die Tumorinzidenz ist eine gänzlich andere. Die verfügbare Zeit zur individuellen Befundung unterscheidet sich signifikant. 51 von den 171 Screening Mammographien bzw. 81 von den 179 kurativen Mammographien waren histologisch als Karzinome gesichert.

Der positive Vorhersagewert allein im Rahmen des Screeningprogramms lag bei 29,82% und damit unterhalb der positiven Vorhersagewerte der CAD-Systeme.

Die Spezifität der CAD-Systeme war mit Werten zwischen 13,17% und 26,6% in unsere Studie sehr gering. Es gibt jedoch aktuelle Studien, die deutlich bessere Ergebnisse zeigen konnten (Fenton et al 2011, Jung et al 2014). Fenton demonstrierte in seiner umfangreichen Studie, dass in Zentren wo keine CAD-Systeme benutzt wurden, die CAD-Systeme zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Spezifität führen können (Fenton et al 2011). Die Spezifität der Radiologen + CAD lag in diesen Zentren bei 91,3% (Fenton et al 2011).

In einer aktuellen Studie ermittelte Jung hoch spezifische Ergebnisse für die Benutzung des CAD-Systems, die sich auch in den negativen und positiven Vorhersagewerten ausdrückt. In

dieser Studie wurde eine Spezifität von 73% für die kombinierte Beurteilung von Radiologe + CAD R2 (ImageChecker) und ein negativer Vorhersagewert von 91,59% ermittelt (Jung et al 2014). Den höchsten negativen Vorhersagewert zeigte in unserer Studie mit 82,86 % das iCAD System, der deutlich höher im Vergleich zu den negativen Vorhersagewerten (69,44% und 72,97%) der übrigen CAD-Systeme (VuCOMP bzw. CAD R2) lag. Es lag jedoch keine statistische Signifikanz vor ($p=0,25$). Kritisch ist hierbei zu bemerken, dass der Grad der Auffälligkeit eines Befundes ebenso wie die Größe, Ausdehnung und die Dichte des Drüsenparenchyms maßgeblich die Detektionsrate und auch die Spezifität determinieren (Jung et al 2014). In der vorliegenden Studie wurden hierbei ausschließlich histologisch gesicherte und insofern vorselektiert zumindest auffällige Mammographiedaten einbezogen, was die niedrigeren Spezifitätsdaten hinreichend erklärt.

Die Sensitivität der CAD-Systeme (82%-91%) der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer retrospektiver Studien (The et al 2009, Bolivar et al 2010, Pai et al 2006). In einer Studie von Cole et al lag die Sensitivität der CAD R2 (v1.0) bzw. iCAD SecondLook (v1.4) bei 74% (Cole et al 2012). The et al konnten keinen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Detektionsrate belegen. In dieser Studie wurde die Version 7.2 von SecondLook iCAD benutzt.

Die von The et al berichtete Sensitivität betrug 94% (The et al 2009). Demgegenüber berichteten Bolivar et al von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Detektionsraten maligner Herde verschiedener maximaler Durchmesser (Bolivar et al 2010). Dieser Unterschied hat sich auch in unserer Studie bei zwei CAD-Systeme (VuCOMP und R2) gezeigt. Die Detektionsrate maligner Verdichtungen mit einer maximalen Dimension von <10mm war signifikant geringer im Vergleich zu allen anderen Dimensionen. Die Detektionsrate von Tumoren, die kleiner als 10 mm waren, lag jedoch in unserer Studie zwischen 55% und 73% und somit deutlich unter der, die von Bolivar et al gezeigt wurde (87%). In einer älteren Studie konnte Ellis zeigen, dass das CAD R2 (in einer früheren Softwareversion) eine statistisch signifikant bessere Sensitivität bei den Herden, die nicht mit Verkalkungen assoziiert waren, als iCAD hatte (Ellis et al 2007). In der aktuellen Studie lag die Sensitivität des CAD R2 für Herde mit 92.3% höher als die von iCAD (91,3%), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0.26$). Es muss auch erwähnt, dass in der vorliegenden Arbeit die Sensitivität beider Systeme deutlich höher lag als die von Ellis angegebenen Werte (81.8% für CAD R2 bzw. 60,9% für iCAD) (Ellis et al 2007). Dies ist auf die aktuelleren Softwareversionen zurückführbar und dokumentiert den auch aktuell noch erzielbaren Effekt von Weiterentwicklungen der Detektionsalgorithmen. Außerdem wurden in

der Studie von Ellis keine digitalen Mammographien benutzt. Mittels der digitalen Technik werden insbesondere die Mikrokalzifikationen besser beurteilbar (Karssemeijer et al 2009). Durch das sekundäre Einscannen der analogen Bilddaten kann ein Bildqualitätsverlust für die Detektion verbunden sein im Vergleich zur Analyse der Rohdaten der direkt-digitalen Mammographie (Malich et al 2007).

Der Durchschnitt der falsch positiven Markierungen pro Bild lag in unserer Studie zwischen 0,74 und 1,19 für Mikrokalk bzw. 0,25 und 1,17 für Herde. Die meisten falsch positiven Markierungen zeigte das CAD2. Zwischen den drei Systemen wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Diese falsch-positiven Werte sind deutlich niedriger als die von The et al (2.3 falsch positive Markierungen pro Fall). Es muss jedoch auf einige Unterschiede hingewiesen werden. Nur 97 der einbezogenen Mammographien lagen in 2 Ebenen vor. Die anderen Mammographien (253; 72%) erfolgten präbiptisch zur Interventionsplanung nur in ML Projektion, die vorher auswärtig angefertigten Mammographiedaten wurden in die Studie aufgrund der fehlenden Rohdatensätze nicht einbezogen. Daher konnten diese Bilder nicht von den CAD-Systemen analysiert werden. Nicht alle CAD-Systeme erkennen Datensätze in streng seitlicher ML-Dokumentation überhaupt und erlauben eine reliabel Analyse. Außerdem können thoraxwandnahe Läsionen mitunter nicht mit abgebildet sein in der ML-Aufnahme. Dies kann bei der vorliegenden Studie jedoch als Ursache niedrigerer Detektionsraten ausgeschlossen werden, da ja alle Fälle visualisiert und bioptiert wurden und somit eine Darstellung möglich gewesen sein muss. Darüber hinaus wurde in einer vorbenannten Studie darauf hingewiesen, dass das CAD-System die malignen Läsionen häufiger auf den CC-Aufnahmen markiert hat und dass die Radiologen vor allem auf die CAD-Markierungen auf diesen Aufnahmen ihren Fokus legen sollten (Destounis et al 2012). Das konnte man bereits 2005 in einer weiteren Studie zeigen, wo festgestellt wurde, dass unabhängig von der Histologie alle malignen Läsionen häufiger auf den CC-Aufnahmen von CAD markiert worden sind (Obenauer et al 2005). Es muss deswegen davon ausgegangen werden, dass falls die CAD-Systeme sowohl MLO als auch CC Bilder für die Analyse zur Verfügung gehabt hätten, die Detektionsrate höher ausgefallen wäre. Das wiederum hätte zur wahrscheinlichen Folge, dass die Zahl falsch positiver Markierungen auch zunehmen würde.

Andere Studien zeigten falsch positive Markierungsraten von 2,57 und 2,07 für iCAD Second Look v1.4 bzw. R2 ImageChecker v1.0 sowie 1,76 und 1,8 (ImageChecker M1000-DM, Version 3.1, R2 Technology) pro Fall (Cole et al 2012, Bargallo et al 2013, Yang et al 2007). Eine

deutlich niedrigere Rate falsch positiver Markierungen wurde von Kim und seinen Kollegen mit 0,4 pro Fall für Mikrokalk angegeben (Kim et al 2009). Sie erhielten eine falsch positive Rate von 70%, die unter den aktuell ermittelten Ergebnissen (73,4%-86,8%) liegt. In einer Studie von Bargallo wurde eine Spezifität von 26% der CAD-Analyse für Läsionen kleiner 10mm berichtet (Bargallo et al 2013). Vergleichbare Ergebnisse wurden in der vorliegenden Studie für die Anwendung des VuCOMP CAD (26,3%) und iCAD (26,6%) gefunden. Außerdem hat das iCAD System eine Spezifität von 33.5% für die als Mikrokalk sichtbaren Läsionen gezeigt, was statistisch signifikant besser als bei CAD R2 lag.

Sowohl die hohe Rate falsch positiver Fälle als auch die Zahl falsch negativer Ergebnisse dokumentiert, dass auch aktuell CAD-Systeme kein optimales Hilfsmittel zur Reduzierung der Anzahl der unnötigen Biopsien sind ohne hierbei therapierrelevante Karzinome zu übersehen.

Die beste Spezifität hat in dieser Studie mit 26,6% das iCAD gezeigt. Singh et al hatten höhere Werte (43%) ermittelt (Singh et al 2011). Mahoney zeigte dagegen niedrigere Ergebnisse (17%) für die gleiche Version des iCAD (SecoondLook v7.2), wobei er eine deutlich bessere Spezifität allein für Mikrokalzifikationen (75%) ermittelte (Mahoney et al 2011). Es wurde auch demonstriert, dass das CAD-System die Spezifität sowohl bei den erfahrenen Radiologen als auch bei den Assistenzärzten signifikant um ca. 20% bzw. 10% verbessern kann (Singh et al 2011). Jong konnte jedoch in seiner Studie eine nicht signifikante Verbesserung nur der Sensitivität der Assistenzärzte ermitteln (Jung et al 2014).

Interessant in diesem Zusammenhang erscheint der Aspekt der Größe einer Struktur auf das CAD-Ergebnis zu sein. Bei der vergleichenden Analyse der Spezifität des CAD-Systems in Abhängigkeit von der Tumorgröße zeigte sich beim iCAD ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0.01$) in der Detektion benigner Mikrokalzifikationen, die einen Durchmesser kleiner als 10 mm aufweisen, im Vergleich zu den größeren Läsionen. Laut diesen Ergebnissen hätten anhand der CAD-Systeme bei 30 von 82 (36,58%) benignen Mikrokalzifikationen kleiner 5mm bzw. bei 22 von 73 (30,13%) benignen Mikrokalzifikationen mit Durchmessern zwischen 5 und 10 mm unnötige Biopsien vermieden werden können. Die meisten kurativ erkannten Karzinome sind zwischen 10 und 30 mm groß (Malich et al 2003), während im Screening auch häufig kleinere Karzinome erkannt werden. Bei den anderen zwei CAD-Systemen von unserer Studie waren die Unterschiede kleiner und blieben ohne statistische Signifikanz.

Bei den Detektionsraten benigner Herde scheint die TumorgroÙe keine Bedeutung zu haben. Nur das iCAD System hat beide histologisch benignen Herde mit einer TumorgroÙe >30mm korrekt nicht als auffällig markiert.

Die meisten falsch negativen Fälle (n=12) wurden in vorliegender Studie bei dem iCAD SecondLook festgestellt. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die anderen zwei Systeme nicht alle Mammographien analysieren konnten. 50% der falsch negativen Fälle des iCAD und CAD R2 stellten sich als Mikrokalzifikationen und 50% als Herde dar. Ein 50 mm großer Herd wurde von diesen beiden Systemen übersehen. Der Herd befand sich präpektoral und lies sich auf der CC Aufnahme nicht komplett darstellen. Wie bereits oben erwähnt wurde, werden die malignen Läsionen vor allem auf den CC Aufnahmen von den CAD-Systemen markiert (Destounis et al 2012, Obenauer et al 2005). Das könnte als möglicher Grund der fehlenden Markierung in Erwägung gezogen werden. Das VuComp-System hat die Mammographie mit diesem Herd nicht analysieren können.

Die von allen CAD-Systemen übersehenen Mikrokalzifikationscluster wiesen eine maximale Ausdehnung von 13 mm auf. Nur wenige fälschlich nicht markierte mammographische Bilddatensätze (R2 und iCAD) wurden als ACR 3 und 4 eingestuft (20% bzw. 25%). Demzufolge scheint die Brustdicke keine wesentliche Rolle bei diesen falsch negativen Markierungen zu spielen. 45,4% der Mammographien, bei denen maligne Läsionen vom VuCOMP übersehen worden sind, waren als ACR 3 und 4 eingestuft. Bereits 2001 wurde von Birdwell in einer Studie belegt, dass mit zunehmender Dichte des Mammagewebes häufiger maligne Läsionen nicht detektiert werden (Birdwell et al 2001). In einer ähnlichen Studie von Brem wurde gezeigt, dass eine höhere Brustdicke andererseits zu häufiger falsch positiven Markierungen des CAD führt, jedoch ohne die Sensitivität des CAD einzuschränken (Brem et al 2005).

Die CAD-Systeme wurden so konzipiert, dass sie den Radiologen als sog. „second reader“ unterstützen und die Anzahl falsch negativer Befunde reduzieren sollen. Eventuell könnten sie die Zweitbefundung ergänzen oder sogar ersetzen, wie in verschiedenen Studien angedeutet wurde (Skaane et al 2012, Gilbert et al 2008, Skaane et al 2012). In einer großen Metaanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass aktuell keine evidenzbasierte Grundlage besteht, um eine Aussage hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit der Befundung von einem Radiologen mit CAD im Vergleich zur Befundung zweier Radiologen zu treffen (Azavedo et al 2012). Die CAD Algorithmen wurden in den letzten Jahren deutlich verbessert und werden sehr wahrscheinlich weiterhin verbessert. Es muss jedoch drauf geachtet werden, dass die Anwendung der CAD-

Analyse nicht zu weiteren falsch positiven Fällen führt und letztlich eine Zunahme unnötiger Biopsien resultiert. Die falsch positiven Markierungen der CAD können insbesondere bei jüngeren Radiologen diagnostische Unsicherheit induzieren (Hukkinen et al 2006).

In dieser Studie wurde auch versucht, eventuelle charakteristische bildmorphologische Veränderungen zu identifizieren, die die Spezifität der CAD-Systeme einschränken könnten. In der Literatur häufig als Ursache falsch positiver Markierungen genannte Gefäßverkalkungen und Narben waren jedoch nur in maximal 23% der falsch markierten Mikrokalzifikationen bzw. 2,8% der gesamten falsch positiven Läsionen nachzuweisen. Diese Veränderungen zeigen in der vorliegenden Studie keine signifikante Beeinflussung der falsch positiven Ergebnisse. Am häufigsten wurde jedoch in der Literatur die Rolle der Gefäßsklerose in der Mammographie als voraussagender Faktor für den Ausmaß der Koronarsklerose analysiert (Abi Rabef et al 2012, Dale et al 2008, Rotter et al 2008). Entsprechend der Studie von Balleyquier wurden auch aktuell die Mammographien mit den histologisch als benigne gesicherten Läsionen in 2 Kategorien von Dichten anhand von ACR BIRADS klassifiziert (Balleyquier et al 2007). Diese Kategorisierung ermöglicht einen besseren Vergleich mit der Literatur (Ko et al 2014). Das Design der CAD-Systeme begrenzt die maximale Anzahl der falsch positiven Markierungen pro Fall und deswegen kann zumindest theoretisch die maximale Anzahl falsch positiver Markierungen bei den Fällen mit malignen Läsionen nicht immer erreicht werden (Brem et al 2005). Folglich ist die maximale Anzahl falsch positiver Markierungen bei Mammographien ohne Malignitätsnachweis zu bestimmen (Brem et al 2005). Bei allen CAD-Systemen lag die Rate falsch positiver Markierungen pro Bild sowohl für Mikrokalk (1,1 – 1,81) als auch für Verdichtungen (0,33 – 1,35) höher bei als ACR 3 und 4 eingestuften Mammographien im Vergleich zu den als ACR 1 und 2 eingestuften Mammographien (1,03 – 1,54 pro Bild für Mikrokalk bzw. 0,22 – 1,18 pro Bild für Herde), war jedoch nicht statistisch signifikant. Die gleichen Ergebnisse hat auch Yang in seiner Studie 2012 zeigen können, wobei die Unterschiede für Mikrokalk in dieser Studie Signifikanz erreichen (Yang et al 2012). Er hat die gleiche Version vom iCAD Second Look Digital v7.2. benutzt. Bereits 2005 zeigte Brem auch, dass die falsch positiven Markierungen bei einer älteren Version des iCAD Second Look v4.0 häufiger in dichtem Mammagewebe auftreten (Brem et al 2005). Dies konnte Mahoney 2011 mit neueren Versionen (SecoondLook v5.0 bzw. v7.2) weiter erhärten (Mahoney et al 2011). In einer Studie von Engelken wurde belegt, dass das Volumen des fibroglandulären Gewebes und nicht der Prozentsatz der Brustdichte die Rate falsch positiver Herde des CAD bei der digitalen Mammographie erhöhen kann (Engelken et al 2012).

Hiermit lässt sich schlussfolgern, dass die Spezifität der CAD-Analyse mittels der Justierung des Schwellenwertes des CAD-Algorithmus verbessert werden kann (Engelken et al 2012).

Bemerkenswert ist, dass unter Verwendung des iCAD Sekond Look alle 5 lobulären Karzinome markiert wurden, obwohl diese Tumorentität mammographisch schwieriger zu diagnostizieren ist (The et al 2009, Brem et al 2005). Die kleine Anzahl dieser Läsionen ermöglichte jedoch keine weitere statistische Analyse. The und Brem konnten auch sehr gute Detektionsraten (zwischen 95-100%) für diesen Karzinomtyp zeigen (The et al 2009, Brem et al 2005).

5.4.Ausblick

Weitere, vor allem prospektive und mit umfangreicherem Patientengut versehene Studien sind wünschenswert, um statistisch das Potential der CAD-Systeme für die Reduktion unnötiger Biopsien zu analysieren. Der Einfluss weiterer aktueller Softwareentwicklungen auf diesen klinisch sehr wünschenswerten Effekt bleibt abzuwarten. Zum Zeitpunkt der Studie wurden die jeweils aktuellsten Softwarefassungen verwandt.

Weitere additive bildgebende Methoden können auch zu einer Reduzierung der Zahl unnötiger Biopsien beitragen. Zum Beispiel konnte Berg et al zeigen, dass die Elastographie zu einer Verbesserung der Spezifität führen kann (Berg et al 2012).

Eine weitere neue Methode ist die Tomosynthese. Die Tomosynthese ist im Prinzip ein modifiziertes digitales Mammographiegerät, das ein dreidimensionales Volumen vom dünn-schichtigen Datenmaterial akquirieren kann (Park et al 2007). Bilder sind dann in konventionellen Ausrichtungen mittels Rekonstruktionsalgorithmen, die ähnlich denen vom CT sind, verfügbar (Park et al 2007). Bei Mammographien mit suspekten Herden können die Begrenzung und die Anzahl der Herde sowie eventuell assoziierte erweiterte peritumorale Gefäße und Mikroverkalkungen möglicherweise zuverlässiger dargestellt werden, was zu einer sichereren Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen führen könnte (Park et al 2007, Noroozian et al 2012, Zuley et al 2012, Gennaro et al 2013). In einer Studie von Waldherr konnte gezeigt werden, dass die Tomosynthese im Zusammenhang mit der digitalen Mammographie die negativen Vorhersagewerte sowohl im Rahmen des Screenings als auch kurativ verbessern kann (Waldherr et al 2013). Diese Optimierung der negativen Vorhersagewerte fanden die Autoren unabhängig vom ACR Wert des Mammagewebes (Waldherr et al 2012). Eine prospektive Studie zeigte, dass die Tomosynthese im Rahmen des Screenings zu einer signifikanten Reduzierung falsch positiver Auswertungen führt (Skaane et al

2013). Allerdings scheint die Tomosynthese etwas weniger sensitiv als die digitale Mammographie für die Beurteilung allein der Mikrokalzifikationen zu sein (Spangler et al 2011).

6. Literaturverzeichnis

- Abi Rabef N, Castellanos MR, Khoueiry G, Meghani M, El-Sayegh S, Wetz RV, Lafferty JC, Kleiner M, Tmaburino F, Kiss A, Raia C, Kowalski M. 2012. Association between coronary artery disease diagnosed by coronary angiography and breast arterial calcification on mammography: meta-analysis of the data. *J Womens Health*. 21(10):1053-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994982> Abgerufen am 21.06.2014
- Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. 2004. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 6(3):149-156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC400666/> . Abgerufen am 03.02.2013.
- Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Hery C, Heanue M. 2010. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 341:c3620.DOI: 10.136/bmj.c3620. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20702548> . Abgerufen am 10.10.2012.
- Azavedo E, Zackrisson S, Mejare I, Arnlind MH. 2012. Is single reading with computer-aided detection (CAD) as good as double reading in mammography screening? A systematic review. *BMC Med Imaging*. 12:22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464719/?report=classic> . Abgerufen am 02.11.2013.
- Balleyqueir C, Ayadi S, Van Nquyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. 2007. BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol*. 61(2):192-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164080> Abgerufen am 14.06.2014
- Bargallo X, Velasco M, Santamaria G, Del Amo M, Arquis P, Sanchez Gomez S. 2013. Role of computer-aided detection in very small screening detected invasive breast cancer. *J Digit Imaging*. 26(3):575-577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23131867>. Abgerufen am 02.11.2013.

- Benveniste APA, Ferreira AHPG, Aguillar VLN. 2006. Double reading in mammographic screening. Radiol Bras. 39(2):85-89. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842006000200003&script=sci_arttext&tlng=en . Abgerufen am 05.01.13
- Berg WA, Cosgrove DO, Dore CJ, Schäfer FK, Svensson WE, Hooley RJ, Ohlinger R, Mendelson EB, Balu-Maestro C, Locatelli M, Tourasse C, Cavanaugh BC, Juhan V, Stavros AT, Tardivon A, Gay J. 2012. Shear-wave Elastography Improves the Specificity of Breast US: The BE1 Multinational Study of 939 Mases. Radiology. 262(2):435-449. <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.11110640?queryID=28%2F2086763> Abgerufen am 09.06.2014
- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter B, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. 2004. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR Imaging in preoperative assesment of breast cancer. Radiology. 233(3):830-849. <http://radiology.rsna.org/content/233/3/830.long> . Abgerufen am 04.02.2013.
- Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. 2001. Mammographic characteristic of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of computer aided detection. Radiology. 219(1):192-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274556> Abgerufen am 21.06.2014.
- Bolivar AV, Gomez SS, Merino P. 2010. Computer-aided detection system applied to full-field digital mammograms. Acta Radiol. 51:1086-1092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883182> Abgerufen am 20.10.2013.
- Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Jindal G, DiSimio MP, Rogers SK. 2005. Impact of Breast Density on Computer-Aided Detection for Breast Cancer. AJR. 184:439-44. http://www.quantason.com/pdf/breast_anatomy/density/impact_of_breast_density_on_computer_aided_detection_for_breast_cancer_Brem2_2005.pdf Abgerufen am 14.06.2014
- Brem RF, Rapelyea JA, Zisman G, Hoffmeister JW, Desimio MP. 2005. Evaluation of breast cancer with a computer-aided detection system by mammographic appearance and

histopathology. *Cancer*. 104(5):931-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047331>
Abgerufen am 16.06.2014

- Chen SC, Cheung YC, Lo YF, Chen MF, Hwang TL, Su CH, Hsueh S. 2003. Sonographic differentiation of invasive and intraductal carcinomas of the breast. *Br J Radiol*. 76(909):600-604. <http://bjr.birjournals.org/content/76/909/600.long> . Abgerufen am 03.02.2013.
- Ciatto S, Brancato B, Baglioni R, Turci M. 2006. A methodology to evaluate differential costs of full field digital as compared to conventional screen film mammography in a clinical setting. *Eur J Radiol*. 57(1):69-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183238> Abgerufen am 09.06.2014
- Cole EB, Zhang Z, Marques HS, Nishikawa RM, Hendrick RE, Yaffe MJ, Padungchaichote W, Kuzmiak C, Chayakulkheeree J, Conant EF, Fajardo L, Baum J, Gatsonis C, Pisano E. 2012. Assessing the Standalone Sensitivity of Computer-aided Detection (CADe) with Cancer Cases from the Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST). *Am J Roentgenol*. 199(3):W392-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649852/#R20>. Abgerufen am 20.10.2013
- Comas M, Arrospe A, Mar J, Sala M, Vilaprinyo E, Hernandez C, Cots F, Martinez J, Castells X. 2014. Budget Impact analysis of switching to digital mammography in a population-based breast cancer screening program: a discrete event simulation model. *PLoS One*. 15;9 (5). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832200> Abgerufen am 09.06.2014.
- Cornford EJ, Evans AJ, James JJ, Burrell HC, Pinder SE, Wilson AR. 2005. The pathological and radiological features of screen-detected breast cancers diagnosed following arbitration of discordant double reading opinions. *Clin Radiol*. 60(11):1182-1187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223614> .
- Dale PS, Richards M, Mackie GC. 2008. Vascular calcifications on screening mammography identify women with increased risk of coronary artery disease and diabetes. 2008. *Am J Surg*. 196(4):537-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809058> Abgerufen am 21.06.2014

- De Beca FF, Rasteiro C, Correia A, Costa S, Amendoeira I. 2013. Improved malignancy prediction by B3 breast lesions subclassification. *Ann Diagn Pathol.* 17(5):434-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773891> Abgerufen am 23.06.2014.
- De Larco JE, Reynolds R, Carlberg K, Engle C, Todaro GJ. 1980. Sarcoma growth factor from mouse sarcoma virus-transformed cells. Purification by binding and elution from epidermal growth factor receptor-rich cells. *J Biol Chem.* 255 (8):3685-3690. <http://www.jbc.org/content/255/8/3685.long>. Abgerufen am 10.10.2012.
- Dean JC, Ilvento CC. 2006. Improved cancer detection using computer – aided detection with diagnostic and screening mammography: prospective study of 104 cancers. *Am J Roentgenol.* 187(1):20-28. <http://www.ajronline.org/content/187/1/20.long> . Abgerufen am 05.01.2013.
- Delbrück H. 2008. *Brustkrebs: Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige.* W. Kohlhammer Verlag. 50
- Dell Turco MR, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, Lazzari B, Houssami N. 2007. Full – Field Digital Versus Screen – Film Mammography: Comparative Accuracy in Concurrent Screening Cohorts. *Am J Roentgenol.* 189(4):860-866. <http://www.ajronline.org/content/189/4/860.full.pdf+html>. Abgerufen am 02.01.2013.
- Destounis SV, Arieno AL, Morgan RC. 2012. CAD May Not be Necessary for Microcalcifications in the Digital era, CAD May Benefit Radiologists for Masses. *J Clin Imaging Sci.* 2:45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919559> Abgerufen am 09.06.2014.
- Dinnes J, Moss S, Melia J, Blanks R, Song F, Kleijnen J. 2001. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast.* 10(6):455-463. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965624> . Abgerufen am 05.01.13
- Ellis RL, Meade AA, Mathiason MA, Willison KM, Logan-Young W. 2007. Evaluation of Computer –aided Detection Systems in the Detection of Small Invasive Breast

Carcinoma. Radiology. 245(1):88-94.
<http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2451060760> Abgerufen am 09.06.2014.

- Engelken F, Bremme R, Bick U, Hamman-Kloss S, Fallenberg EM. 2012. Factors affecting the rate of false positive marks in CAD full-field digital mammography. Eur J Radiol. 81(8):844-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22647420> Abgerufen am 14.06.2014
- Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, Jordan L, Baker L, Thompson A. 2010. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. Breast Cancer Res. 12(6): R104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046449/> . Abgerufen am 14.04.2013.
- Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Wilson AR. 2001. Screen detected ductal carcinoma in situ (DCIS): overdiagnosis or an obligate precursor of invasive disease? J Med Screen. 8(3):149-151. <http://jms.rsmjournals.com/content/8/3/149.full.pdf> . Abgerufen am 14.01.2013.
- Evans WP 3rd, Starr AL, Bennos ES. 1997. Comparison of the relative incidence of impalpable invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ in cancers detected in patients older and younger than 50 years of age. Radiology. 204(2):489-491. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240541>. Abgerufen am 14.01.2013.
- Evans WP, Warren Burhenne LJ, Laurie L, O'Shaughnessy KF, Castellino RA. 2002. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic characteristics and computer-aided detection. Radiology. 225(1):182-189. <http://radiology.rsna.org/content/225/1/182.long> . Abgerufen am 04.02.2013.
- Feeley L, Kiernan D, Mooney T, Flanagan F, Hargaden G, Kell M, Stokes M, Kennedy M. 2011. Digital mammography in a screening programme and its implications for pathology: a comparative study. J Clin Pathol. 64(3):215-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21177749> Abgerufen am 09.06.2014.
- Fenton JJ, Abraham L, Taplin SH, Geller BM, Carney PA, D'Orsi C, Elmore JG, Barlow WE. 2011. Effectiveness of computer-aided detection in community mammography

practice. J Natl Cancer Inst. 103(15):1152-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795668> Abgerufen am 16.06.2014

- Fischer U, Hermann KP, Baum F (2003) Röntgenmammographie. Stuttgart: Thieme-Verlag. 134-208
- Freer TW, Ulissey MJ. 2001. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. Radiology. 12:781-6.
<http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2203001282>. Abgerufen am 07.06.2014.
- Friedlander LC, Roth SO, Gavenonis SC. 2011. Results of MR Imaging Screening for Breast Cancer in High-Risk Patients with Lobular Carcinoma in Situ. Radiology. 261(2):421-427. <http://radiology.rsna.org/content/261/2/421.long>. Abgerufen am 14.01.2013.
- Frykberg ER, Santiago F, Betsill WL Jr, O'Brien PH. 1987. Lobular carcinoma in situ of the breast. Surg Gynecol Obstet. 164(3):285-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3547723>. Abgerufen am 10.01.2013.
- Gabriel A. 2011. Breast Anatomy. In: Emedicine.Medscape. Stand 22 Jun 2011
<http://emedicine.medscape.com/article/1273133-overview#aw2aab6b3> . Abgerufen am 05.10.2012
- Gennaro G, Hndrick RE, Toledano A, Paquelet JR, Bezzon E, Chersevani R, di Maggio C, La Grassa M, Pescarini L, Polico I, Proietti A, Baldan E, Pomerri F, Muzzio PC. 2013. Combination of one-view digital breast tomosynthesis with one-view digital mammography versus standard two-view digital mammography: per lesion analysis. Eur Radiol. 23(8):2087-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620367> Abgerufen am 15.06.2014
- Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, Aqbaje OF, Wallis MG, James J, Boqqis CR, Duffy SW, CADET II Group. 2008. Single reading with computer-aided detection for screening mammography. N Engl J Med. 16;359(16):1675-1684.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832239> . Abgerufen am 02.11.2013.

- Gotzsche PC, Nielsen M. 2011. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev (1):CD001877. Doi 10.1002/14651858. CD001877.pub4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249649> . Abgerufen am 15.12.2012.
- Halstedt WS. 1894. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. Ann Surg 20(5):497-555 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493925/?page=3> . Abgerufen am 01.09.2012.
- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. 2003. Bildgebende Mammadiagnostik. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag, 301-365.
- Hukkinen K, Vehmas T, Pamilo M, Kivisaari L. 2006. Effect of computer-aided detection on mammographic performance: experimental study on readers with different levels of experience. Acta Radiol. 47(3):257-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16613306> Abgerufen am 14.06.2014
- Irvin VL, Kaplan RM. 2014. Screening mammography & breast cancer mortality: meta-analysis of quasi-experimental studies. PLoS One. 9(6):e98105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24887150> Abgerufen am 07.06.2014.
- Jansen SA, Newstead GM, Abe H, Schimauchi A, Schmidt RA, Karczmar GS. 2007. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. Radiology. 245(3):684-91. <http://radiology.rsna.org/content/245/3/684.long#ref-12> . Abgerufen am 01.02.2013.
- Jansen SA, Paunesku T, Fan X, Woloschak GE, Vogt S, Conzen SD, Krausz T, Newstead GM, Karczmar GS. 2009. Ductal Carcinoma in Situ: X-ray Fluorescence Microscopy and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Reveals Gadolinium Uptake within Neoplastic Mammary Ducts in a Murine Model. Radiology. 253:399-406. http://radiology.rsna.org/content/253/2/399.abstract?ijkey=b8f5802bf298acfb5925e7f1ec0ca78d34b63522&keytype2=tf_ipsecsha . Abgerufen am 01.02.2013.
- Jonsson H, Bordas P, Wallin H, Nyström L, Lenner P. 2007. Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality – an update. J Med

Screen. 14(2):87-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17626708> . Abgerufen am 31.12.2012.

- Jung NY, Kang BJ, Kim HS, Cha ES, Lee JH, Park CS, Whang IY, Kim SH, An YY, Choi JJ. 2014. Who could benefit the most from using a computer-aided detection system in full-field digital mammography? *World J Surg Oncol.* 12(1):168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885214>. Abgerufen am 07.06.2014
- Kaiser AW. 2008. *Signs in MR-Mammography*. Springer Verlag.
- Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Beekman M, Visser R, van Engen R, Bartels-Kortland A, Broeders MJ. 2009. Breast Cancer Screening Results 5 Years after Introduction of Digital Mammography in a Population – based Screening Program. *Radiology.* 253(2):353-358. <http://radiology.rsna.org/content/253/2/353.long> . Abgerufen am 05.01.13.
- Karssemeijer N, Bluekens AM, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Beekman M, Visser R, van Engen R, Bartels-Kortland A, Broeders MJ. 2009. Breast cancer screening results 5 years after introduction of digital mammography in a population-based screening program. *Radiology.* 253(2):353-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19703851> Abgerufen am 09.06.2014
- Kaufmann M, Jatoi I, Petit J. 2007. *Atlas der Brustchirurgie*. Springer Verlag.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Scharl A, Costa SD. 2006. *Mammakarzinom. Die Gynäkologie*, V. Springer Verlag, 477-533.
- Keen JD, Keen JE. 2009. What is the point: will screening mammography save my life?. *BMC Med Inform Decis Mark.* 9:18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341448> . Abgerufen am 31.12.2012.
- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. 1995. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA.* 273(2):149-154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799496>. Abgerufen am 31.12.2012.
- Key TJ, Allen NE .2001. Nutrition and breast cancer. *Breast* 10 (S3):9-13

- Key TJ, Schatzkin A, Willet WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. 2004. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 7(1A):187-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972060>. Abgerufen am 10.11.2012.
- Kim HS, Seok JH, Cha ES, Kang BJ, Kim HH, Seo YJ. 2010. Significance of nipple enhancement of Paget's disease in contrast enhanced breast MRI. *Arch Gynecol Obstet.* 282(2):157-162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838723> . Abgerufen am 13.02.2013.
- Kim SJ, Moon WK, Seong MH, Cho N, Chang JM. 2009. Computer-aided detection in digital mammography: false-positive marks and their reproducibility in negative mammograms. *Acta Radiol.* 50(9):999-1004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863409>. Abgerufen am 02.11.2013.
- Ko JM, Nicholas MJ, Mendel JB, Slanetz PJ. 2006. Prospective assessment of computer-aided detection in interpretation of screening mammography. *Am J Roentgenol.* 187(6):1483-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114541> Abgerufen am 09.06.2014.
- Ko SY, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ. 2014. Mammographic density estimation with automated volumetric breast density measurement. *Korean J Radiol.* 15(3):313-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24843235> Abgerufen am 14.06.2014
- Krebs in Deutschland 2007/2008 . Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 8.Ausgabe, 2012 http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile . Abgerufen am 06.12.2012
- Lam WW, Chu WC, Tse GM, Ma TK. 2004. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *Am J Roentgenol.* 182(4):1069-1074. <http://www.ajronline.org/content/182/4/1069.long> . Angerufen am 13.10.2013.

- Leinmüller R. Brustkrebs: Primäre Chemotherapie als prognostischer Marker. Dtsch Arztebl 1998;95(44): A-2753/B-2344/C-2082. Accesed at <http://www.aerzteblatt.de/archiv/14027>
- Leonard GD, Swain SM. 2004. Ductal Carcinoma In Situ, Complexities ans Challenges. J Natl Cancer Inst. 96(12):906-920. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/96/12/906.full#abstract-1> . Abgerufen am 14.01.2013.
- Lewin JM, Hendrick RE, D’Orsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A, Sisney GA, Kuni CC, Cutter GR. 2001. Comparison of Full-Field Digital Mammography with Screen-Film Mammography for Cancer Detection: Results of 4,945 Paired Examinations. Radiology. 218(3):873-880 <http://radiology.rsna.org/content/218/3/873.full.pdf+html>. Abgerufen am 02.01.2013.
- Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Schin SS, Park JG, Kang HK. 2011. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pahtologic correlation. 31(7):1973-1987. <http://radiographics.rsna.org/content/31/7/1973.full.pdf+html?sid=e5b3813d-cae8-470e-a543-e03058d4baf5> . Abgerufen am 13.02.2013.
- Liu H, Tan H, Cheng Y, Zhang X, Gu Y, Peng W. 2011. Imaging findings in mucinous breast carcinoma and correlating factors. Eur J Radiol. 80(3):706-712. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20615642> . Abgerufen am 03.02.2013.
- Lopez JK, Bassett LW (2009) Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings. RadioGraphics. 29:165-176. <http://radiographics.rsna.org/content/29/1/165.full.pdf+html?sid=e5b3813d-cae8-470e-a543-e03058d4baf5> . Abgerufen am 04.02.2013.
- Maclean GM, Courtney SP, Umeh H, Sanjeev S, McCormick C, Smith BM. 2013. Is mode of presentation of B3 breast core biopsies (screen-detected or symptomatic) a distinguishing factor in the final histopathologic result or risk of diagnostic of malignancy? World J Surg. 37(11):2607-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963348> Abgerufen am 23.06.2014.

- Mahoney MC, Meganathan K. 2011. False positive marks on unsuspecting screening mammography with computer-aided detection. *J Digit Imaging*. 24(5):772-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547517> Abgerufen am 16.06.2014
- Malich A, Marx C, Facius M, Boehm T, Fleck M, Kaiser WA. 2001. Tumor detection rate of a new commercially available computer-aided detection system. *Eur Radiol*. 11(12):2545-2549. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11734939> Abgerufen am 10.11.2012.
- Malich A, Sauener D, Marx C, Facius M, Boehm T, Pfeleiderer SO, Fleck M, Kaiser WA. 2003. Influence of Breast Lesion Size and Histologic Findings on Tumor Detection Rate of a Computer – aided Detection System. *Radiology*. 228(3):851-856. <http://radiology.rsna.org/content/228/3/851.long> . Abgerufen am 10.12.2012.
- Malich A, Beier A, Bank P, Gorna R. 2007. Is the application of CAD useful for radiologists for passing the official tests required for outpatient breast imaging? *RoFo*. 179(1):53-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17203444> Abgerufen am 14.06.2014.
- Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. 2008. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat*. 107(1):1-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2096637/> . Abgerufen am 03.02.2013.
- Marx C, Malich A, Facius M, Grebenstein U, Sauner D, Pfeleiderer SO, Kaiser WA. 2004. Are unnecessary follow-up procedures induced by computer-aided diagnosis (CAD) in mammography? Comparison of mammographic diagnosis with and without use of CAD. *Eur J Radiol*. 51(1):66-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15186887> Abgerufen am 15.06.2014.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science*. 266 (5182):66-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545954>. Abgerufen am 14.09.2012.

- Monzawa S, Yokokawa M, Sakuma T, Takao S, Hirokaga K, Hanioka K, Adachi S. 2009. Mucinous carcinoma of the breast: MRI features of pure and mixed forms with histopathologic correlation. *Am J Roentgenol.* 192(3):125-131. <http://www.ajronline.org/content/192/3/W125.long> . Abgerufen am 13.01.2013.
- Mulheron B, Gray RJ, Pockaj BA, Apsey H. 2009. Is it excisional biopsy indicated for patients with lobular neoplasia diagnosed on percutaneous core needle biopsy of the breast? *Am J Surg.* 198(6):792-797. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19969131?dopt=Abstract>. Abgerufen am 13.10.2013
- Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, Louwman MW. 2012. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res.* 14(1):R10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230363> . Abgerufen am 31.12.2012.
- Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnema-Moghadam S, Klein KA, Jeffries DO, Pinsky RW, Chan HP, Carson PL, Helvie MA, Roubidoux MA. 2012. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology.* 262(1):61-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998048> Abgerufen am 15.06.2014
- Obenauer S, Sohns C, Werner C, Grabbe E. 2005. Retrospective analysis of a computer-aided detection (CAD) system in full-field digital mammography in correlation to tumor histology. 177(8):1103-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16021542>. Abgerufen am 09.06.2014
- Pai VR, Gregory NE, Swinford AE, Rebner M. 2006. Ductal Carcinoma in Situ: Computer-aided Detection in Screening Mammography. *Radiology.* 241(3):689-694. <http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2413051366> Abgerufen am 09.06.2014.
- Park JM, Franken EA, Garg M, Fajardo LL, Niklason LT. 2007. Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications. *RadioGraphics.* 27:231-40. <http://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.27si075511> Abgerufen am 15.06.2014.

- Possinger K, Schmid P, Schmoll HJ, Höffken K, Kreienberg R, Dunst J. 2006. Mammakarzinom der Frau. In: Kompendium Internistische Okologie. Springer Verlag, 4215-4331.
- Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA, O'Sullivan DM. 2008. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. 15(2):276-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917612> Abgerufen am 21.06.2014
- Sapino A, Frigerio A, Peterse JL, Arisio R, Coluccia C, Bussolati G. 2000. Mammographically detected in situ lobular carcinomas of the breast. Virchows Arch. 436(5):421-430. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881735> . Abgerufen am 10.01.2013.
- Sato M, Kawai M, Nishino Y, Shibuya D, Ohuchi N, Ishibashi T. 2012. Cost-effectiveness analysis for breast cancer screening: double reading versus single + CAD reading. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104393> . Abgerufen am 02.11.2013.
- Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NM, Connolly JL, Harris JR. 1988. Ductal Carcinoma in Situ (Intraductal Carcinoma) of the Breast. N Engl J Med. 318(14):898-903. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198804073181406> . Abgerufen am 01.02.2013.
- Silva OE, Zurrida S. 2007. Brustkrebs: Diagnostik und Therapie. Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- Singh S, Maxwell J, Baker JA, Nicholas JL, Lo JY. 2011. Computer-aided classification of breast masses: performance and interobserver variability of expert radiologists versus residents. Radiology. 258(1):73-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971779/> Abgerufen am 07.06.2014.
- Skaane P, Bandos AI, Gulien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Izadi M, Jepsen IN, Jahr G, Krager M, Hofvind S. 2013. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. Eur Radiol.

23(8):2061-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553585> Abgerufen am 15.06.2014

- Skaane P, Kshirsagar A, Hofvind S, Jahr G, Castellino RA. 2012. Mammography screening using independent double reading with consensus: is there a potential benefit for computer-aided detection? *Acta Radiol.* 53(3):241-248. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22287148> . Abgerufen am 02.11.2013.
- Skaane P, Young K, Skjennald A. 2003. Population-based Mammography Screening: Comparison of Screen –Film and Full – Field Digital Mammography with Soft – Copy Reading – Oslo I Study. *Radiology.* 229(3):877-884. <http://radiology.rsna.org/content/229/3/877.full.pdf+html>. Abgerufen am 02.01.2013
- Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Abrams G, Abrams G, Ganott MA, Hakim C, Perrin R, Chough DM, Shah R, Gur D. 2011. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *Am J Roentgenol.* 196(2):320-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257882> Abgerufen am 15.06.2014
- Stout NK, Lee SJ, Schechter CB, Kerlikowske K, Alagoz O, Berry D, Buist DS, Cevik M, Chisholm G, de Koning HJ, Huang H, Hubbard RA, Miglioretti DL, Munsell MF, Trentham-Dietz A, van Ravensteyn NT, Tostenson AN, Mandelblatt JS. 2014. Benefits, Harms, and Costs for Breast Cancer Screening After US Implementation of Digital Mammography. *J Natl Cancer Inst.* 106(6). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872543> Abgerufen am 09.06.2014.
- Sung JS, Malak SF, Bajaj P, Alis R, Dershaw DD, Morris EA. 2011. Screening Breast MR Imaging in Women with a History of Lobular Carcinoma in Situ. *Radiology.* 261(2):414-420. <http://radiology.rsna.org/content/261/2/414.long> . Abgerufen am 14.01.2013
- Tabar L, Vitak B, Yen MF, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. 2004. Number needed to screen: lives saved over 20 years of follow-up in mammographic screening. *J Med Screen* 11(3):126-129 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333270> . Abgerufen am 31.12.2012.

- The History of Cancer. 2011. American Cancer Society. Accessed at <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002048-pdf.pdf>
- The JS, Schilling KJ, Hoffmeister JW, Friedmann E, McGinnis R, Holcomb RG. 2009. Detection of Breast cancer with full-field digital mammography and computer-aided detection. Am J Roentgenol. 192:337-440. <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.07.3884> Abgerufen am 20.10.2013
- The JS, Schilling KJ, Hoffmeister JW, Friedmann E, McGinnis R, Holcomb RG. 2009. Detection of breast cancer with full – field digital mammography and computer – aided detection. Am J Roentgenol. 192(2):337- 340. <http://www.ajronline.org/content/192/2/337.long> . Abgerufen am 05.01.2013.
- Thurfjell EL, Lernevall KA, Taube AA. 1994. Benefit of independent double reading in a population – based mammography screening program. Radiology. 191:241-244. <http://radiology.rsna.org/content/191/1/241.abstract> . Abgerufen am 05.01.13
- Varmus HE, Vogt PK, Bishop JM (1973) Integration of deoxyribonucleic acid specific for Rous sarcom virus after infection of permissive and nonpermissive hosts. Proc Natl Acad Sci USA. 70 (11):3067-3071. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC427171/>. Abgerufen am 10.10.2012.
- Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, Berclaz G, Ciriolo M, Buser K, Sonnenschein MJ. 2013. Value of One-View Breast Tomosynthesis versus Two-View Mammography in Diagnostic Workup of Women With Clinical Signs and Symptoms and in Women Recalled From Screening. AJR. 200:226-31. <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.11.8202> Abgerufen am 15.06.2014
- Wang LC, Sullivan M, Du H, Feldman MI, Mendelson EB. 2013. US Appearance of Ductal Carcinoma in Situ. Radiographics. 33(1):213-228. <http://radiographics.rsna.org/content/33/1/213.long> . Abgerufen am 01.02.2013.
- Weigel S, Decker T, Korsching E, Hungermann D, Böcker W, Heindel W. 2010. Calcifications in Digital Mammographic Screening: Improvement of early Detection of Invasive Breast Cancers? Radiology. 255(3): 738-45.

<http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.10091173?queryID=28%2F2086763>

Abgerufen am 09.06.2014.

- Wilson TE, Helvie MA, Oberman HA, Joynt LK. 1995. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance. *Am J Roentgenol.* 165(2):285-289. <http://www.ajronline.org/content/165/2/285.long> . Abgerufen am 10.12.2013.
- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nquyen K, Seal S, Tran T, Averill D. 1994. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science.* 265 (5181):2088-2090. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091231>. Abgerufen am 14.09.2012.
- Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijina I, Okumoto T, Seiji K, Takahashi S. 2010. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics.* 30(5):1183-1198. <http://radiographics.rsna.org/content/30/5/1183.long> . Abgerufen am 01.02.2013.
- Yang KY, Liu XJ, Zhai RY. 2012. Impact of breast density on computer-aided detection (CAD) of breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 34(5):360-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883457> Abgerufen am 14.06.2014.
- Yang SK, Moon WK, Chon N, Park JS, Cha JH, Kim SM, Kim SJ, Im JG. 2007. Screening mammography-detected cancers: sensitivity of a computer-aided detection system applied to full-field digital mammograms. *Radiology.* 244(1):104-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507722>. Abgerufen am 09.06.2014.
- Zuley ML, Bandos AL, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, Rathfon GY, Lu AH, Gur D. 2013. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology.* 266(1):89-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143023> Abgerufen am 15.06.2014

7. Publikationen

Chelaru LR, Malich A, Teichgräber U, Kott A. 2012. CAD-effect to discriminate subtle microcalcification clusters recommended for stereotactic vacuum-assisted breast biopsy (VABB) according to double blinded reading. European Congress of Radiology. DOI: 10.1594/ecr2012/C-0325

Chelaru LR, Malich A, Teichgräber U, Kott A, Hansch A. 2012. CAD-performance applied at mammograms selected for stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: can it replace the second reader and avoid unnecessary biopsies? European Congress of Radiology. DOI: 10.1594/ecr2012/C-0303

8. Anhang

Danksagung

Mein herzlicher Dank für das Gelingen meiner Arbeit gilt:

- Herrn Prof. Dr. med. A. Malich für die Vergabe des Themas dieser Promotion und für seine freundliche Unterstützung und Betreuung

- Herrn Prof. Dr. med. U Teichgräber für seine Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas

- Meiner Frau für das mir entgegen gebrachte Vertrauen sowie die geistige und moralische Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

- Name: Chelaru
- Vorname: Robert Laurentiu
- Geburtsdatum: 07.03.1985
- Familienstand: verheiratet

Ausbildung:

- 09/2000 – 08/2004 – Gymnasium in Roman, Rumänien
- 08/2004 – Abitur
- 10/2004 – 09/2010 – Medizinstudium an der „Iuliu Hatieganu“ Universität Cluj Napoca, Rumänien
- 09/2010 – Abschlussprüfung

Berufserfahrung:

- Seit 12/2010 – Assistenzarzt am radiologischen Institut, Südharz Klinikum Nordhausen

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof Dr. med. habil. A. Malich, Herr Prof. Dr. med. U. Teichgräber.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Nordhausen, den 10.09.2014