

Aus dem Institut für Radiologie an der Universität Tübingen
Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie

**Größenkorrelation vom Triple-Negativen Mammakarzinom
in Mammographie und MRT im Vergleich zur
Histopathologie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Fischer, Ferdinand Rudolf**

2020

Dekan (komm.): Professor Dr. D. Wallwiener

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Wiesinger

2. Berichterstatter: Professorin Dr. E.-M. Grischke

Tag der Disputation: 08.05.2020

Widmung

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	2
1.1. Epidemiologie.....	2
1.2. Ätiologie	5
1.3. Klassifikation des Mammakarzinoms.....	7
1.4. Pathologie	9
1.5. Diagnostik.....	12
1.5.1. Mammographie.....	12
1.5.2. Magnetresonanztomographie.....	15
1.6. Prognose	18
1.7. Zielsetzung.....	19
2. Material und Methodik	20
2.1. Patientengut	20
2.2. Bildgebung.....	20
2.2.1. Mammographie.....	20
2.2.2. MR – Mammographie	20
2.3. Analyse	21
2.3.1. Mammographie.....	21
2.3.2. MR – Mammographie	28
2.4. Histologie.....	33
2.4.1. Tumorfokalität	33
2.5. Datenerfassung und statistische Auswertung	33
3. Ergebnisse.....	34
3.1. Patientenkollektiv	34
3.1.1. Anzahl und Alter	34
3.1.2. Histologie	35
3.1.3. Tumorfokalität	37

3.2. Mammographie.....	37
3.2.1. Brustdichte in der Mammographie	37
3.2.2. BI-RADS®-Einteilung der Mammographie	38
3.2.3. Größenkorrelation in der Mammographie	39
3.2.4. Morphologie in der Mammographie	46
3.3. MR – Mammographie.....	47
3.3.1. BI-RADS®-Einteilung in der MR-Mammographie	47
3.3.2. Größenkorrelation in der MR-Mammographie	48
3.3.3. Morphologie in der MR-Mammographie	51
3.3.4. Kontrastmitteldynamik	52
3.3.5. Tumorfokalität in der MR-Mammographie.....	53
3.4. Operative Therapie	53
3.4.1. Therapie bei Mammographie.....	54
3.4.2. Therapie bei Mammographie und MR – Mammographie.....	55
3.4.3. Therapieänderung durch MR-Mammographie.....	55
4. Diskussion	57
4.1. Methodische Aspekte.....	57
4.2. Studienpopulation	57
4.3. Mammographie.....	58
4.3.1. BI-RADS®-Kategorisierung	58
4.3.2. Größenkorrelation in der Mammographie	59
4.3.3. Morphologie	60
4.4. MR-Mammographie	61
4.4.1. BI-RADS®-Kategorisierung	61
4.4.2. Größenkorrelation in der MR-Mammographie	61
4.4.3. Morphologie	62
4.4.4. Kontrastmitteldynamik	64
4.4.5. Tumorfokalität	64
4.5. Therapie.....	65
4.5.1. Chirurgie.....	65
4.5.2. Radiatio.....	68
4.5.3. Chemotherapie.....	68

5. Zusammenfassung	70
6. Literaturverzeichnis	71
7. Erklärung zum Eigenanteil	79
8. Danksagung	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [4].....	3
Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2012 [4].	4
Abbildung 3: Risikofaktoren zur Brustkrebsentstehung [13].	5
Abbildung 4 A+B: A: ACR A - überwiegend lipomatöse Brust. B: ACR B - fibroglanduläre Drüse.	22
Abbildung 5 A+B: A: ACR C - inhomogen dichte Drüse. B: ACR D - sehr dichte Brust.	23
Abbildung 6: Mammographie der rechten Brust in mediolateral obliquer (MLO) und kraniokaudaler (CC) Projektion.	26
Abbildung 7: Auswertungsbogen Mammographie.	27
Abbildung 8: MR-Mammographie der rechten Brust in transversaler Schnittebene.	30
Abbildung 9: MR-Mammographie der rechten Brust in transversaler Schnittebene.	31
Abbildung 10: Auswertungsbogen MR-Mammographie.	32
Abbildung 11: Schema der Patientinnen.	34
Abbildung 12: Altersverteilung der Patientinnen.	35
Abbildung 13: T - Stadien aller Patientinnen nach TNM Klassifikation.	36
Abbildung 14: Histologische Tumorentität aller Mammakarzinome.	37
Abbildung 15: Einteilung der Patientinnen nach Brustdichte in die ACR Kategorien.	38
Abbildung 16: Größenkorrelation der invasiven Karzinome in der Mammographie mit dem histologischen Befund.	40
Abbildung 17: Größenkorrelation der 177 invasiven TNBC in der Mammographie.	41
Abbildung 18: Tumorgößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC.	42
Abbildung 19: Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender von Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC.	43
Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm von Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC.	43
Abbildung 21: Tumorgößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulen TNBC.	44
Abbildung 22: Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender von Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulen TNBC.	45
Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramm von Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulen TNBC.	46
Abbildung 24: Größenkorrelation der invasiven Karzinome in der MR-Mammographie zum histopathologischen Befund.	48
Abbildung 25: Tumorgößendifferenz zwischen MR-Mammographie und Histologie.	50

Abbildung 26: Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender von MR-Mammographie und Histologie.	50
Abbildung 27: Bland-Altman-Diagramm von MR-Mammographie und Histologie.	51
Abbildung 28: Therapie der TNBC.	54
Abbildung 29: Therapie bei Mammographie.	55
Abbildung 30: Therapie bei Mammographie und MR-Mammographie.	55
Abbildung 31: Therapie bei Therapieänderung durch MR-Mammographie.	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation modifiziert nach Stufe-3 Leitlinie Brustkrebs [33].	9
Tabelle 2: Subtypen des Mammakarzinoms und ihr Rezeptorstatus modifiziert nach Carey et al. [48]. ...	11
Tabelle 3: Empfehlungen zur Durchführung einer, die Mammographie ergänzende MR-Mammographie. Modifiziert nach American Cancer Society [76].	17
Tabelle 4: Vergleich der primären Metastasenlokalisierung zwischen TNBC und Non-TNBC, modifiziert nach Foulkes et al. [91].	19
Tabelle 5: ACR-Kategorien modifiziert nach der BI-RADS®-Klassifikation [94].	22
Tabelle 6: BI-RADS® – Kategorien [96].	23
Tabelle 7: Menopausenstatus aller Patientinnen.	35
Tabelle 8: Tumorfokalität.	37
Tabelle 9: Mammographische BI-RADS®-Kategorien.	38
Tabelle 10: Aufteilung der BI-RADS®-Kategorien 0-3 nach ACR A-D.	39
Tabelle 11: Mammographisch nicht korrelierende Herdläsionen.	40
Tabelle 12: ACR - Kategorien aller mammographisch okkulten Patientinnen.	41
Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Tumorgrößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC.	42
Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Tumorgrößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulten TNBC.	44
Tabelle 15: Mammographische Form der invasiven Komponente.	46
Tabelle 16: Mammographischer Rand der invasiven Komponente.	47
Tabelle 17: Mammographische Dichte der invasiven Komponente.	47
Tabelle 18: MR-mammographische BI-RADS®-Kategorien.	47
Tabelle 19: MR-tomographisch nicht korrelierende Herdläsionen.	49
Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Tumorgrößendifferenz zwischen MR - Mammographie und Histologie.	49
Tabelle 21: Form der invasiven Komponente bei MR-Mammographie.	52
Tabelle 22: Anreicherungsform der invasiven Komponente im MR-Mammographie.	52
Tabelle 23: Initiale Kontrastmitteldynamik bei invasivem TNBC.	52
Tabelle 24: Postinitiale Kontrastmitteldynamik bei invasivem TNBC.	52
Tabelle 25: Korrelation der Tumorfokalität zwischen MR und Histologie sowie operativer Therapie.	53

Abkürzungsverzeichnis

ACR *American College of Radiology*

BI-RADS® *Breast Imaging-Reporting and Data System*

BRCA *Breast Cancer*

CT *Computertomographie*

DCIS *Duktales Carcinoma in situ*

DTPA *Diethylenetriaminpentaessigsäure*

ER-α *Östrogen-Rezeptor alpha*

ER-β *Östrogen-Rezeptor beta*

FISH *Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung*

Gd³⁺ *Gadolinium-Ion*

HER2 *Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2*

MRM *MR-Mammographie*

MRT *Magnetresonanztomographie*

MX *Mammographie*

NNS *number needed to screen*

NOS *invasive ductal carcinoma, not otherwise specified*

NST *invasive carcinoma of no special type*

PR-A *Progesteron-Rezeptor A*

PR-B *Progesteron-Rezeptor B*

T1fs *T1-Wichtung fat suppression*

T1w *T1-Wichtung*

TNBC *Triple-negative breast cancer*

UICC *Union Internationale Contre le Cancer*

WHO *Weltgesundheitsorganisation*

ZKfD *Zentrum für Krebsregisterdaten*

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau und verantwortlich für 1,4 Millionen Krebsneuerkrankungen weltweit jedes Jahr. So entfallen ca. 25% aller Malignome der Frau auf die Brust – dies entspricht einer Inzidenz von 110 Fällen in 100.000 Frauen. Oder anders formuliert: jede 8.-10. Frau erkrankt im Laufe ihres Leben an Brustkrebs. Dabei ist zu beachten, dass mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika die Inzidenz von Brustkrebs weltweit zunimmt [1]. In Deutschland beträgt das aktuelle Lebenszeitrisko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken 12,9% [2]. So war Brustkrebs im Jahr 2013 in Europa nach einer Studie von Malvezzi et al. mit einer prognostizierten Anzahl an Todesfällen von 14,6 pro 100.000 Frauen die häufigste letale Krebserkrankung aller europäischen Frauen. Somit sind ungefähr 15% aller Todesfälle aufgrund einer Krebserkrankung dem Brustkrebs geschuldet. Grundlage für diese Prognose sind die gemeldeten Krebsfälle der Jahre 2000-2009 [3].

In Deutschland erscheint alle 2 Jahre eine gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZKfD) im Robert Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID). Die aktuellste Publikation von 2015 analysiert die Daten bis 2012. In dieser wurde, speziell für die Bundesrepublik Deutschland, der prozentuale Anteil der Brustdrüse an allen Krebsneuerkrankungen mit 30,8% angegeben.

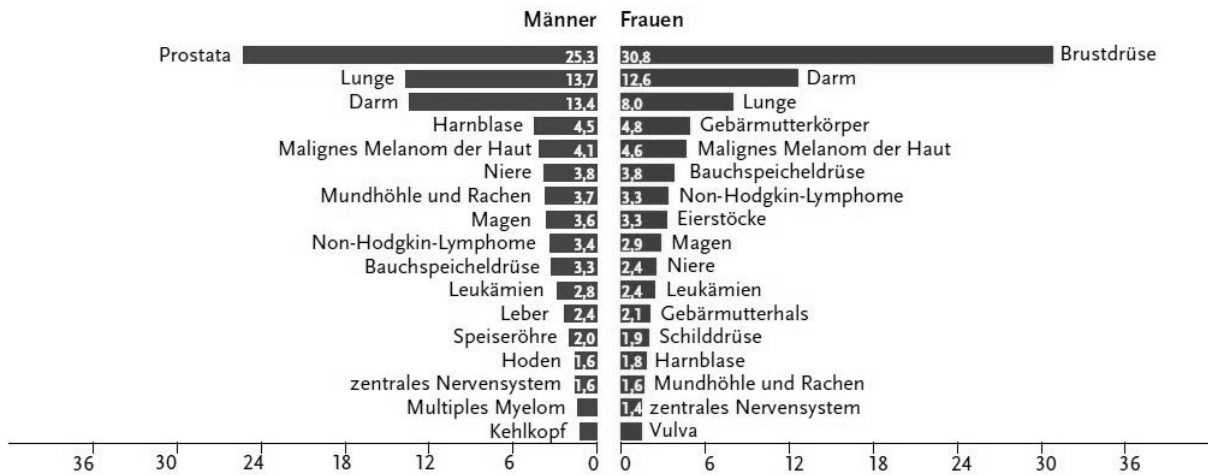


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2012 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) [4]. Gegenüberstellung von Männern und Frauen der unterschiedlichen Altersklassen.

Jedoch hat trotz dieser hohen Inzidenz die absolute Mortalität von Brustkrebs in den industrialisierten Ländern innerhalb der letzten Jahre konstant abgenommen. Ein Grund hierfür sind die verbesserten Diagnose- und Therapiemöglichkeiten. Dank immer besser werdender Screeningverfahren wird die Diagnose zunehmend früher gestellt. Dies ermöglicht eine schnellere Intervention und vergrößert somit die Heilungschancen.

Diese Entwicklung trifft allerdings nur auf die Industrieländer zu. Trotzdem ist in Deutschland der Anteil von Brustkrebs an allen Krebssterbefällen mit 17,5% trotz gewaltiger Fortschritte in Diagnose und Therapie nach wie vor noch am Höchsten [4].

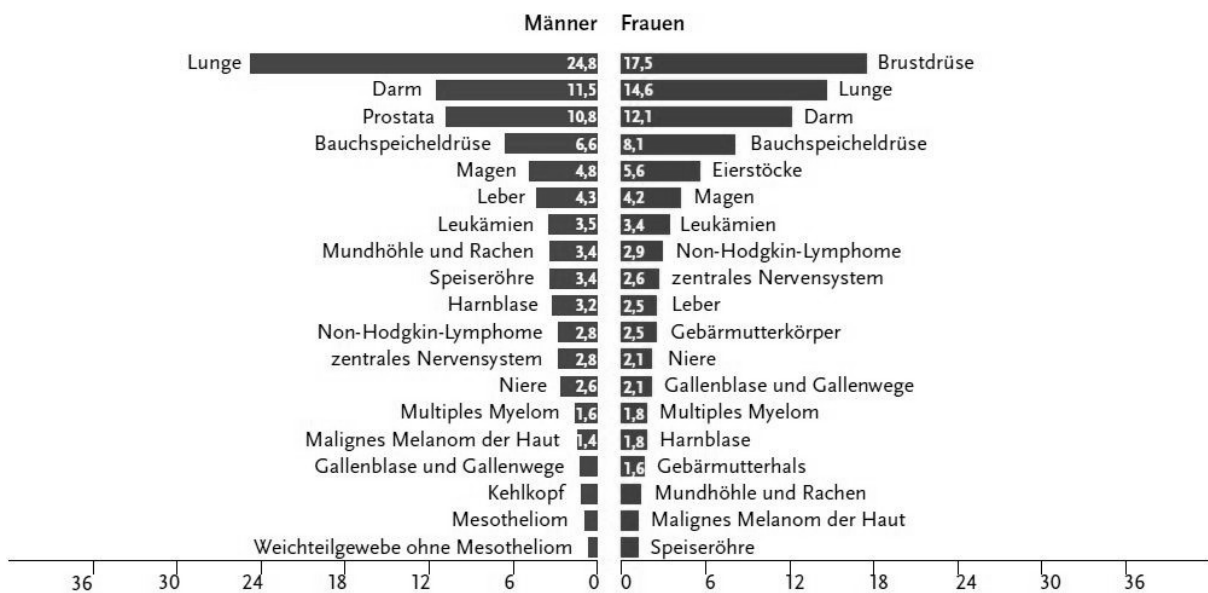


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2012 [4]. Gegenüberstellung von Männern und Frauen der unterschiedlichen Altersklassen.

In den Entwicklungsländern ist die Mortalität des Mammakarzinoms noch größer. Zurückzuführen ist dies unter anderem auf die nicht in gleichem Ausmaß vorhandenen Screeningverfahren sowie eine geringere Lebenserwartung. So wird in diesen Ländern der Brustkrebs erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt und ist dadurch deutlich schwieriger kurativ zu behandeln [5].

Eine besonders aggressive Subgruppe des Mammakarzinoms ist das in dieser Studie untersuchte dreifach rezeptornegative Mammakarzinom (Triple-negative breast cancer, TNBC). Dreifach rezeptornegativ bedeutet, dass es weder den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) noch den Östrogen- oder den Progesteronrezeptor besitzt. Durch diese fehlenden möglichen Angriffspunkte einer Antihormontherapie verläuft die Behandlung dieses Subtyps mit einer deutlich schlechteren Prognose im Vergleich zu anderen Brustkrebsarten [1, 6]. Der Anteil an TNBC an allen Brustkrebskrankungen beträgt zwischen 10-20%. Ein häufigeres Auftreten wurde bei jungen Frauen im prämenopausalen Alter und bei Frauen mit schwarzer Hautfarbe beobachtet. Ein Rezidiv entsteht meist in den ersten 5 Jahren nach Behandlungsbeginn und die absolute Überlebensrate ist nach Auftreten eines solchen Rezidives deutlich geringer als bei anderen Brustkrebssubtypen [1, 7, 8].

1.2. Ätiologie

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist unbekannt und die meisten Erkrankungen treten sporadisch auf. Ebenso unterscheiden sich die unterschiedlichen Formen erheblich in Aggressivität, Morphologie sowie Ausbreitungsmuster. Mischformen der unterschiedlichen Typen eines Mammakarzinoms sind möglich und erschweren so die klinische Beurteilung und damit auch die Prognosestellung. Zu den bekannten Risikofaktoren gehören neben genetischen Faktoren auch exogene Einflüsse wie beispielsweise eine besonders fleisch- und fettreiche Ernährung, Übergewicht (BMI > 30 kg/m²), Rauchen, Alkohol und Nulliparität [9-12]. Weitere Risikofaktoren sind in der folgenden Abbildung 3 dargestellt.

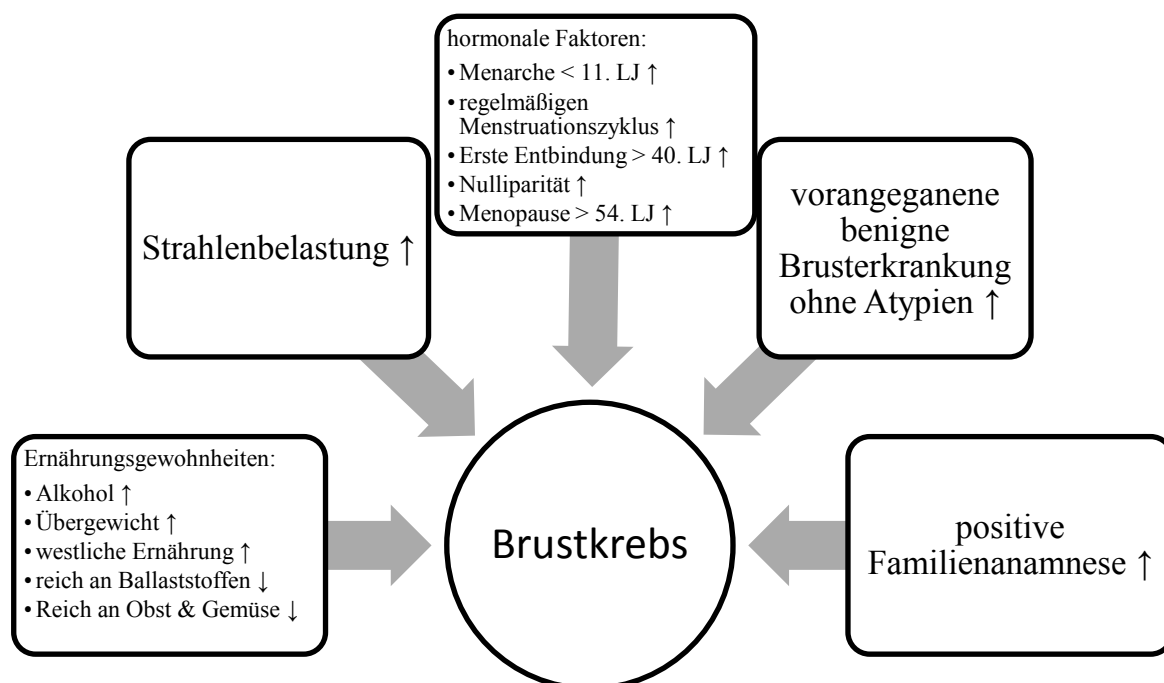


Abbildung 3: Risikofaktoren zur Brustkrebsentstehung [13]. Verschiedene Einflussfaktoren wie Strahlenbelastung, hormonale Faktoren, vorangegangenen Brusterkrankungen, positive Familienanamnese und Ernährungsgewohnheiten erhöhen das Brustkrebsrisiko.

Ein Zusammenhang zwischen oraler Kontrazeption und Brustkrebs ist in der Fachliteratur umstritten und Studien von Gierisch et al. konnten in ihrer Metaanalyse einen Zusammenhang zwischen oraler Kontrazeption und Brustkrebs nicht ausschließen [14], während Vessey et al. in ihrer Studie keinen kausalen Zusammenhang sehen [15]. In aktuellen Publikationen wird allenfalls eine geringe Risikosteigerung durch Einnahme oraler Kontrazeptiva anerkannt [16, 17]. Dem gegenüber steht der schützende Effekt der Geburt eines Kindes und es konnte gezeigt werden, dass Mütter ein

geringeres Risiko haben an Brustkrebs zu erkranken. Dieses Risiko wird weiter reduziert, wenn sie ihr Kind für mindestens 6 Monate gestillt haben [18]. Die meisten Brustkrebserkrankungen treten ohne familiäre Häufung auf. Dennoch wurde in den letzten Jahren eine Anzahl von genetischen Mutationen erkannt, die mit einem erhöhten Risiko von Brustkrebs assoziiert sind. Meist handelt es sich hierbei um Mutationen der Tumorsuppressorgene. Diese überwachen normalerweise den Zellzyklus und leiten bei Fehlern die Apoptose der jeweiligen Zelle ein. Eine Mutation in diesen Tumorsuppressorgen führt daher zu einer malignen Entartung. Für diese maligne Entartung müssen beide Allele pathologische Veränderungen aufweisen. Dadurch reicht bei Vererbung eines mutierten Allels bereits der Verlust des anderen, gesunden Allels zur Aufhebung der Tumorunterdrückung aus. Es kommt zur malignen Entartung der entsprechenden Zelle. Für die Mamma besonders relevante Tumorsuppressorgene sind Breast Cancer 1 und 2 (BRCA). Sie sind gemeinsam für 40% der vererbten Mammakarzinome verantwortlich [19]. Das BRCA-1 Gen liegt beim Menschen auf dem langen Arm von Chromosom 17 und das BRCA-2 Gen ist auf dem langem Arm von Chromosom 13 lokalisiert. Eine isolierte Mutation von einem der beiden Gene hat unterschiedliche Auswirkungen. So ist die isolierte Mutation des BRCA-1 Gens schwerwiegender als eine isolierte Mutation von BRCA-2. Durch die alleinige Mutation des BRCA-1 Gens sinkt die absolute Überlebensrate ebenso wie das progressionsfreie Überleben, während bei isolierter Mutation des BRCA-2 Gens dies nicht festgestellt werden konnte. Eine mögliche Ursache sind die unterschiedlichen Wirkungsweisen der beiden Tumorsuppressorgene [20]. So haben Mammakarzinome mit einer BRCA-1 Mutation ausgeprägte pathologische Eigenschaften und sind häufiger dreifach rezeptornegativ. Bis zu 70% der durch eine BRCA-1 Mutation verursachten Tumore sind TNBC [21].

Nach BRCA-Mutationen und Alter ist die mammographische Dichte der Brust der drittwichtigste Risikofaktor für ein Mammakarzinom. So ist in 25% aller Mammakarzinome die Dichte der Brust $\geq 50\%$ [22, 23]. Die mammografische Dichte der Brust ist ein Hinweis auf die Fülle an Epithel- und Bindegewebe. Diese Gewebearten haben in der konventionellen MX eine ähnliche Röntgendichte wie das Mammakarzinom und können daher zusätzlich ein solches Karzinom in den mammographischen Aufnahmen maskieren.

Weitere bekannte Risikofaktoren für Brustkrebs sind beispielsweise eine Mutation im Serin/Threonin Kinase Gen (STK11/LKB1), die zu dem autosomal dominanten Peutz-Jeghers-Syndrom führt; eine Mutation im Tumorsuppressorgen PTEN, die zu dem ebenfalls autosomal dominanten Cowden-Syndrom führt und eine Mutation des Tumorsuppressorgens TP53. Diese Mutation verursacht das Li-Fraumeni-Syndrom, das gleichzeitig auch durch ein erhöhtes Risiko an Schilddrüsen- und Uterusmalignomerkkrankungen gekennzeichnet ist [24-26].

Da die Ätiologie des Mammakarzinoms unbekannt ist, kann man auch zur Ätiologie des TNBC keine genaueren Angaben machen. Bekannt ist allerdings, dass das TNBC häufiger bei jungen Frauen im prämenopausalen Alter auftritt. Ebenso ist bekannt, dass bei Frauen mit dunkler Hautfarbe das Risiko an einem TNBC zu erkranken um das Dreifache höher ist als bei Frauen mit weißer Hautfarbe. Ein erhöhtes Risiko haben auch Frauen aus niedrigen sozialen Schichten [1, 27]. Das erhöhte Risiko dieser Frauen steht auch direkt im Zusammenhang mit dem Risikofaktor Übergewicht. So erhöht ein $BMI > 30\text{kg/m}^2$ zusätzlich das Risiko eines TNBC um 42% gegenüber normalgewichtigen Frauen. Dies gilt allerdings nur im prämenopausalen Alter [27].

Im Gegensatz zu anderen Subtypen des Mammakarzinoms konnten Dolle et al. in ihrer Studie 2013 einen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen unter 45 Jahren und TNBC feststellen [28]. So konnten sie bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva über einem Jahr in oben genannter Zielgruppe eine 2,5-fache Risikoerhöhung gegenüber Frauen gleichen Alters ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva herausarbeiten.

Trotz all dieser Risikofaktoren ist zu beachten, dass es sich bei der Entstehung von Brustkrebs um einen multifaktoriellen Prozess handelt. Dadurch kann mit Hilfe eines Gentests auf bekannte Prädispositionsgene das individuelle Risiko nicht sicher abgeschätzt werden.

1.3. Klassifikation des Mammakarzinoms

Im Jahr 2012 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ihr Standardwerk zur Klassifikation des Mammakarzinoms aktualisiert [29]. Die darin vorgenommenen Modifikationen betreffen neue Aspekte und Änderungen der Terminologie, die seit der letzten Auflage aus dem Jahr 2003 gewonnen wurden.

Beispielsweise wurde die Terminologie von „*invasive ductal carcinoma, not otherwise specified (NOS)*“ (2003), zu „*invasive carcinoma of no special type (NST)*“ (2012) geändert. Die Begründung hierfür ist, dass der Begriff „duktal“ einen histologischen Ursprung vermittelt, welcher nicht hinreichend wissenschaftlich belegbar ist. Trotz dieser Änderung der Terminologie bleibt die Definition des NST gleich. Daher stellt diese Subgruppe der Mammakarzinome weiterhin mit einem Anteil von 55% aller Mammakarzinome die größte Subgruppe dar [30]. Deutlich seltener ist das Mammakarzinom vom invasiv lobulären Typ mit einem Anteil von ca. 10-15% [31]. Dies wird gefolgt von den medullären und tubulären Karzinomen mit einer Häufigkeit von jeweils 2%. Die weiteren Formen des Mammakarzinoms treten sehr selten auf. Wie bei vielen Karzinomen gibt es auch bei den Mammakarzinomen Mischformen. Bei Mischformen trägt eine zweite Subgruppe mindestens 10% zum Gesamttumorvolumen bei.

Der Malignitätsgrad eines Tumors wird mithilfe des international anerkannten Nottingham (auch bekannt als Elston-Ellis) Grading Scores bestimmt [32]. Hierbei werden den folgenden Kategorien jeweils bis zu 3 Punkte zugeteilt: Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate. Umso höher der Wert dieser Punkte ist, desto ungünstiger ist das Verhalten der entarteten Zellen. Letztendlich wird anhand der Summe dieser 3 Werte der Tumor in eine Kategorie eingeteilt. G3 Tumore haben mit 8-9 Punkten den höchsten Malignitätsgrad und daher auch die schlechteste Prognose. Dementsprechend sind sie auch gering differenziert. Die beste Prognose haben gut differenzierte G1 Tumore. Die Mittelgruppe bilden die G2 Tumore. Sie sind mäßig differenziert und kommen auf 6-7 Punkte.

Eine weitere Möglichkeit zur Klassifikation von Brustkrebs bietet die TNM-Klassifikation. Sie wurde 1950 von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) eingeführt und seitdem regelmäßig aktualisiert. Die Kriterien für die verschiedenen Stadien sind in Tabelle 1 dargestellt:

		T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
Stadium 0		Tis: Carcinoma in Situ	N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen	M0: keine Fernmetastasen
Stadium I	A	T1mic: Mikroinvasion $\leq 0,1\text{cm } \emptyset$ T1: Tumor $\leq 2\text{cm } \emptyset$	N0	M0
	B	T0: kein Anhalt für Primärtumor T1mic, T1	N1mi: Mikrometastasen $\leq 0,2\text{ cm } \emptyset$	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1: Metastasen in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten	M0
		T2: $2\text{cm } \emptyset < \text{Tumor} \leq 5\text{cm } \emptyset$	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3: Tumor $> 5\text{cm } \emptyset$	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2: Metastasen in 4-9 ipsilateralen Lymphknoten	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4: Tumor jeder Größe mit Befall von Thoraxwand oder Haut	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3: Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen Lymphknoten	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1: Fernmetastasen

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation modifiziert nach Stufe-3 Leitlinie Brustkrebs [33]. T bezeichnet die Tumorgöße, N den Lymphknotenbefall und M die Metastasen.

1.4. Pathologie

Heutzutage wird Brustkrebs nicht mehr als einzelne Erkrankung verstanden. Vielmehr fasst dieser Begriff eine ganze Reihe von bösartigen Tumorerkrankungen zusammen, welche sich alle von einem Organ aus entwickeln und in Bezug auf die Prognose und die ihnen zugrunde liegende Tumorbiologie große Unterschiede aufweisen [34, 35]. Mit dieser Entwicklung hat sich auch die Rolle der Pathologen weg von der allein diagnostischen hin zu einer zunehmend klinischen Aufgabe geändert. So legen die Pathologen mit ihrer Evaluation des Tumors die Entscheidungsgrundlage für die systemische Therapie [36].

Die Einteilung von Brustkrebs in die verschiedenen Subtypen erfolgt anhand einer Gewebeprobe, die durch eine Biopsie oder Tumorentfernung gewonnen wird. An dieser Gewebeprobe wird mithilfe molekularbiologischer Untersuchungen die Expressierung verschiedener Marker und somit der jeweilige Subtyp bestimmt. Zu diesen Markern gehören der Hormonrezeptorstatus von Östrogen und Progesteron, der HER2-Rezeptor Status und der Proliferationsmarker Ki-67 [35, 36]. Sobald mehr als ein Prozent der Tumorzellen auf das Markierungsverfahren reagiert, wird davon ausgegangen, dass der

Tumor auf den entsprechenden Marker empfindlich ist [37]. Dies wird klinisch beispielsweise mit ER+ (Östrogenrezeptor-positiv) und/oder PR+ (Progesteronrezeptor-positiv) angegeben.

Die Auswirkungen von Östrogen auf das Brustparenchym werden von zwei verschiedenen Rezeptoren vermittelt: Östrogen-Rezeptor alpha (ER- α) und beta (ER- β). ER- α wurde umfassend untersucht und es konnte festgestellt werden, dass das Protein bei 50-80% aller Mammakarzinome exprimiert wird und ein guter Indikator für einen Erfolg der Hormontherapie, beispielsweise mit Tamoxifen, ist [38]. Von Experimenten an Mäusen ist bekannt, dass ER- α verantwortlich für den zellproliferativen Effekt von Östrogen ist. Dies geschieht durch einen parakrinen Mechanismus, welcher nicht-proliferative ER- α -positive Zellen involviert [39]. Über diesen Signalweg erklärt sich, dass übermäßige Östrogenexposition, beispielsweise durch eine frühe Menarche sowie eine späte Menopause [13], ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs darstellt und die Anti-Östrogen-Behandlung als Goldstandard in der Therapie von ER- α -positivem Brustkrebs angesehen wird [38]. Die Rolle von ER- β in der Karzinogenese wird, obwohl schon seit 20 Jahren bekannt, immer noch untersucht [40].

Ähnlich zu den Östrogenrezeptoren gibt es auch bei den Progesteronrezeptoren zwei verschiedene Typen: Progesteron-Rezeptor A (PR-A) und B (PR-B). Im menschlichen Brustparenchym ist PR-B der stärkere Transkriptionsfaktor der beiden, bei Ovar- und Uterusentwicklung ist hingegen PR-A dominant [41]. Im Brustparenchym wirkt Progesteron über PR-A proliferativ und vermittelt so beispielsweise postpubertär die Expansion des Drüsenparenchyms [42]. So wird Progesteron als Risikofaktor für Brustkrebs gesehen, gleichzeitig jedoch geht der Expressionsverlust von Progesteron in Primärtumoren mit einem wenig differenzierten und dadurch invasiveren Phänotyp des Mammakarzinoms einher. Progesteron ist also gleichzeitig ein Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs und auch ein Schutz bei bereits vorhandenem Brustkrebs vor einer möglichen Tumorprogression [41].

Der Tyrosinkinase Rezeptor HER2 wird in ungefähr 25% aller Mammakarzinome überexprimiert. In der Klinik wird das Mammakarzinom dann als HER2 positiv bezeichnet. Der HER2-Rezeptor wird durch Wachstumsfaktoren stimuliert und regt die Zellproliferation und Migration an [43, 44]. Bevor es eine spezifische Therapie für HER2 positiven Brustkrebs gab, war dieser mit einer schlechteren Prognose im

Vergleich zu HER2 normalem Brustkrebs assoziiert. Die Entwicklung von spezifischen, gegen HER2 gerichteten Pharmazeutika wie beispielsweise Trastuzumab, Lapatinib und Pertuzumab haben die Prognose deutlich verbessert. Der akkurate HER2-Status ist daher für die optimale Behandlung von Brustkrebs sehr wichtig. Dies geschieht meist mittels immunhistochemischem Verfahren. Dabei werden spezifische Antikörper zu der Probe gegeben und HER2 positive Zellen führen zu einem Farbumschlag. Dieser Farbumschlag wird dann in 0, 1+, 2+, oder 3+ kategorisiert. Bei einem Farbumschlag von 0 oder 1+ wird das Mammakarzinom als HER2 negativ angegeben. Bei einem Farbumschlag von 3+ ist das Mammakarzinom HER2 positiv. Wenn das Ergebnis dieser immunhistochemischen Untersuchung 2 + ergibt, ist der HER2 Status zunächst unklar und eine Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) wird zur endgültigen Klärung des Rezeptorstatus noch abschließend durchgeführt [45].

Das Ki-67 Antigen ist ein Protein, das sich zur Markierung von teilenden Zellen eignet. Ein hoher Wert signalisiert eine höhere Zellteilungsrate und ist daher mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Klinisch wird es in Bezug auf Brustkrebs vor allem verwendet, um verschiedenen ER+ Brustkrebssubtypen zu unterscheiden [46, 47].

Nachdem in der Pathologie die 4 verschiedenen Marker auf Expression geprüft wurden, erfolgt die Einteilung des Mammakarzinoms in folgende verschiedene Subtypen:

Subtyp	Überwiegender Rezeptorstatus	Prävalenz
Luminal A	ER + und/oder PR +, HER2 -, Ki-67 niedrig (<14%)	40%
Luminal B	ER + und/oder PR +, HER2 + oder HER2 -, Ki-67 hoch	20%
Basal-like	ER -, PR -, HER2 -	15-20%
HER2-type	ER -, PR -, HER2 +	10-15%

Tabelle 2: Subtypen des Mammakarzinoms und ihr Rezeptorstatus modifiziert nach Carey et al. [48].

Der in Tabelle 2 angegebene Rezeptorstatus ist nicht immer für alle Subtypen korrekt. Dies kann man an folgendem Beispiel gut erkennen: das TNBC wäre nach der Tabelle immer ein basal-like Subtyp. In dieser Terminologie jedoch gibt basal-like den Hinweis auf den Ursprung des Tumors: der basal-like Subtyp stammt von der basalen Epithelschicht ab [34] und stellt zunächst keinen Zusammenhang mit dem Rezeptorstatus dar. Klinisch konnte allerdings festgestellt werden, dass basal-like Subtypen zu ca. 80% im Hormonrezeptorstatus dreifach negativ sind. Genau genommen bedeuten die Begriffe TNBC und basal-like Subtyp daher nicht das Gleiche und es wird zurzeit an der Verbesserung einer Definition von basal-like Subtypen geforscht [49].

Eine weitere Pathologie, welche im Zusammenhang mit Brustkrebs häufig vorkommt, ist das sogenannte duktale Carcinoma in situ (DCIS). Dies ist eine intraduktale neoplastische Proliferation von Epithelzellen, die die Basalmembran der Milchgänge noch nicht durchbrochen und daher auch keinen Kontakt zum Brustdrüsenparenchym hat. Solange die Basalmembran nicht durchbrochen wird, geht man von einem nicht-invasiven Wachstum aus. Nach dem Durchbrechen der Basalmembran wird das Wachstum als invasiv bezeichnet. Es kommt bei ca. 40% der unbehandelten DCIS zu einer Progression von nicht-invasivem zu invasivem Wachstum [50]. Da es zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich ist vorherzusehen welches DCIS sich zu invasivem Brustkrebs entwickelt, werden die meisten DCIS therapeutisch mit ausreichendem Sicherheitsabstand bei einer brusterhaltenden Operation entfernt [51].

1.5. Diagnostik

Die Früherkennung von Brustkrebs in Screeningverfahren ist eine der aussichtsreichsten Möglichkeiten die Mortalität zu senken und die Behandlung von Brustkrebs zu optimieren. Daher wurde in Deutschland im Jahr 2005 nach internationalem Vorbild und unter Beachtung der entsprechenden europäischen Leitlinie ein nationales Mammographie-Screening-Programm vom Bundestag eingeführt [33, 52]. Seitdem wird jede Frau zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre zu einem Mammographie-Screening eingeladen. Dies entspricht in Deutschland einem Volumen von ca. 10 Millionen Frauen [53]. Ermöglicht wird dies durch eine Zusammenarbeit mit dem Einwohnermeldeamt. Um Frauen außerhalb der Ballungsgebiete ebenfalls eine mammographische Untersuchung zu ermöglichen, wurden sogenannte Mammobile eingeführt. Diese Sattelaufleger enthalten mammographische Geräte und decken so den Screeningbedarf in ländlichen Gebieten ab.

Die Mammographie ist fester Bestandteil der Triple-Diagnostik der Mamma. Bei dieser Routinediagnostik wird die Mamma palpirt, anschließend mammographisch, sonographisch oder durch die MRT dargestellt und die hier ebenfalls verdächtigen Befunde werden dann mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie histologisch überprüft [54].

1.5.1. Mammographie

Die Mammographie hat sich im Laufe der Jahre zur wichtigsten apparativen Methode in der Diagnostik des Mammakarzinoms etabliert. Durch die mit Hilfe dieser

Untersuchung angewandten Screeningprogramme konnte die Brustkrebssterblichkeit um 20% gesenkt werden [53, 55]. Die Testeigenschaften dieses Verfahren sind mit einer Sensitivität von ca. 80% relativ gut [56]. Eine schlechtere Sensitivität erreicht die Mammographie in der Anwendung an jüngeren Frauen. Ihr deutlich dichteres Brustgewebe erschwert die mammographische Diagnostik. Gleiches trifft bei der Behandlung mit Sexualhormonen zu. Erschwerend kommt hinzu, dass gerade bei jüngeren Frauen häufiger das TNBC auftritt. Diese Subgruppe weist in der Mammographie häufig nicht die typischen Merkmale eines Brustkrebses auf. Daher ist die alleinige Mammographie für diese Patientengruppe oft suboptimal. In ihrer Studie hierzu konnten Dogan et al. zeigen, dass das TNBC in 9,3% der Fälle in der Mammographie okkult ist [57]. Als Ergänzung für diese spezielle Subgruppe an Patienten bietet sich die MRT an [57, 58].

Die Screeningprogramme sind nicht unumstritten. So wird ihnen vorgehalten, dass sie eine hohe Rate an falsch positiven Befunden produzieren. So kam der *UK Review* zu dem Schluss, dass 20% der Befunde bei gescreenten Frauen zu Überdiagnosen führten. Meist handelt es sich dabei um das DCIS, welches eine Vorstufe zum Mammakarzinom darstellen kann, aber nicht zwingend muss. Es ist daher unbekannt wie viele der diagnostizierten DCIS sich ohne Behandlung in ein Mammakarzinom weiterentwickeln würden. Somit kommt es durch die Behandlung der DCIS zu einer Übertherapie. Beispielsweise wurden vor Einführung der Mammographie-Screening-Programme in Deutschland im Jahr 2004 57 000 Brustkrebsdiagnosen gestellt. Nach Einführung waren es dann im Jahr 2008 74 000 [53]. Durch die Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes ist kurzfristig eine erhöhte Fallanzahl zu erwarten gewesen und als Zeichen der Früherkennung erstrebenswert. Diese sollte jedoch nach Etablierung des Verfahrens wieder auf den Ausgangswert zurückfallen. Anhand von Analysen aus den USA und Skandinavien kann man jedoch erkennen, dass die Werte einige Zeit nach Einführung des Programmes die Ausgangswerte nicht mehr erreichen. Die deutliche Differenz zwischen beiden Werten ist ein weiteres Indiz für existierende Überdiagnosen [53, 59, 60].

Nichtsdestotrotz kommt das *UK Review* zu dem Schluss, dass die Mammographie als Screeningmethode signifikanten Nutzen bringt und daher auch unbedingt so weitergeführt werden sollte. Dieser Nutzen lässt sich an der Anzahl der Screenings

ablesen, welche nötig sind um einen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern. Dies wird mit der sogenannten „number needed to screen“ (NNS) angegeben. Werden beispielsweise über einen Zeitraum von 20 Jahren 180 Frauen gescreent, so kann bei einer Frau durch das Screening der Brustkrebs rechtzeitig erkannt und kurativ behandelt werden [55]. Weiterhin kommen auf 3-4 Überdiagnosen 7-9 gerettete Leben durch eine rechtzeitige Erkennung des Mammakarzinoms [61].

Um die große Variationsbreite der Mammographien in den USA zu vereinheitlichen, entwickelte das *American College of Radiology* (ACR) 1995 eine Klassifikation zur Befundung von Mammographien: das „*Breast Imaging-Reporting and Data System*“ (BI-RADS®). Dies ermöglichte eine Qualitätssicherung und Standardisierung aller mammographischen Aufnahmen. Mittlerweile ist die 5. Auflage herausgegeben worden. Der Atlas wurde im Jahr 2007 erstmals auch auf Ultraschall- und MRT-Aufnahmen erweitert.

Des Weiteren wurde im *BI-RADS*®-Atlas eine Einteilung der Brust in 4 verschiedene Dichtegrade vorgenommen. Frauen mit dichterem Brustparenchym haben ein größeres Risiko an Brustkrebs zu erkranken und auch die Früherkennung eines möglichen Mammakarzinoms durch den zuständigen Radiologen ist durch eine höhere Dichte erschwert [22, 62]. Um dieses Risiko adäquat beurteilen zu können, wird empfohlen für die Bewertung eines auffälligen Befundes die Brustdichte mit einfließen zu lassen. Hierbei ist ACR A eine Brust mit hohem Fettanteil und geringer Dichte, während ACR D eine Brust beschreibt welche eine extrem hohe Dichte hat und die Befundung dadurch nur erschwert möglich ist. Auch ist zu bedenken, dass sich die Dichte des Brustgewebes im Laufe des Lebens verändert und normalerweise mit zunehmendem Alter der Frau abnimmt [63]. Unter Hormontherapie, ebenso wie bei einem natürlich erhöhten Hormonspiegel an Östrogenen und Gestagenen nimmt die Dichte, wie auch das Risiko an Brustkrebs zu erkranken, zu [64, 65]. Der große Einfluss der Hormone auf die Brustdichte wird deutlich durch geringfügige Änderungen in der Dichte bei mammographischen Aufnahmen, die sich bereits innerhalb des menstrualen Zyklus feststellen lassen [65, 66]. Ebenso nimmt im Laufe der Schwangerschaft die Dichte zu [67].

1.5.2. Magnetresonanztomographie

Im Jahr 2003 bekamen Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie „für ihre Entdeckungen zur Bildgebung mit Magnetresonanz“. Mit dieser Entscheidung würdigte das Komitee die grundlegende Arbeit der beiden Wissenschaftler zum „Einsatz von Magnetresonanz bei der Abbildung unterschiedlicher Strukturen“ [68].

Bis zum Erreichen der heutigen Technik war es jedoch ein langer Weg. Einige Nobelpreise wurden für die Forschung auf diesem Gebiet vergeben. So hat Isidor Isaac Rabi bereits 1938 erstmals das nichtbildgebende Verfahren der Magnetresonanz beschrieben und eine Möglichkeit entwickelt die magnetischen Eigenschaften eines Atomkerns zu messen. Hierfür bekam er 1944 den Nobelpreis in Physik. 2 Jahre später forschten zeitgleich Felix Bloch und Edward Purcell auf dem Gebiet der „Kernspinresonanz“. Sie entdeckten unabhängig voneinander, dass in einem externen Magnetfeld bestimmte Atomkerne in der Lage sind hochfrequente Radiowellen zu absorbieren. Für diese physikalische Entdeckung des „Kern-Spin“ durften sich die beiden 1952 den Nobelpreis für Physik teilen. Auf ihren Forschungsergebnissen basiert die Forschung des Schweizer Richard Ernst. Er wurde für seine 1966 durchgeführten Forschungen zur „Entwicklung der hochauflösenden Kernresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance, NMR)“ 25 Jahre später mit dem Nobelpreis für Chemie gewürdigt [69].

In den folgenden Jahren wurde das Anwendungsgebiet der NMR immer weiter auf die Medizin ausgeweitet. So entdeckte Raymond Damadian, dass die Protonenrelaxationszeit in verschiedenen Geweben unterschiedlich ist und sich die Technik daher auch zur Differenzierung zwischen malignen Tumoren und nicht pathologischen Geweben eignen könnte [70]. Kurz darauf entstanden die MRT-Bilder des menschlichen Körpers, maßgebend hierfür war die Arbeit der oben genannten Forscher.

Von nun an ging die Entwicklung schneller voran und 1980 gab es das erste kommerziell erhältliche MRT-Gerät auf dem Markt. Daraufhin führte Ross 1982 die erste in-vivo Kernspintomografie der Brust durch [71] und 7 Jahre später wurde die erste Anwendung einer Mamma-Doppelspule durchgeführt. Dies ermöglichte die simultane Untersuchung beider Brüste - ein Gewinn an Zeit und Erleichterung des

diagnostischen Seitenvergleiches bei dynamischer Kontrastmittelanreicherung [72]. Weitere Fortschritte in der Mamma MRT-Diagnostik wurden Mitte der 1980er Jahre gemacht, als Heywang et al. die kontrastmittelverstärkte Mamma Magnetresonanztomografie einführen [73, 74].

Dank dieses technischen Fortschrittes werden mittlerweile jährlich mehr als 60 Millionen Untersuchungen mit dieser Methode durchgeführt. Beim MRT werden die Patienten liegend in eine Röhre hineingefahren. In dieser werden die Wasserstoffprotonen im Körper des Patienten dank eines sehr starken, konstanten Magnetfeldes parallel zu den Magnetfeldlinien ausgerichtet. Bei der folgenden Messung wird ein Hochfrequenzimpuls auf die Wasserstoffkerne eingestrahlt. Die Atomkerne absorbieren diese Radiowellen (sogenannte Resonanz) und erhöhen dadurch ihr Energieniveau. Wird dieser Impuls wieder abgestellt, fallen die Kerne auf ihr ursprüngliches Niveau zurück. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Dabei senden die Kerne Radiowellen aus, die mit hochempfindlichen Antennen gemessen und mittels Computer und mathematischer Verfahren in ein Bild umgewandelt werden. So kann beim MRT im Gegensatz zur Computertomographie (CT) auch die Richtung der Schnittebene frei gewählt werden, ohne dass hierfür die Lage des Patienten verändert werden muss.

Ein Vorteil des MRT, wie auch der Sonographie gegenüber der herkömmlichen Mammographie, ist die fehlende Belastung des Patienten mit Röntgenstrahlung. Zudem eignet sich das MRT aufgrund des hohen Weichteilkontrastes besser für die Darstellung von Weichteilgewebe im Vergleich zum CT. Daher wird das MRT zunehmend bei Verdacht auf ein Mammakarzinom eingesetzt. In den Vereinigten Staaten hat sich von 2000 bis 2009 die Anwendung bei dieser Indikation um das 20-fache erhöht [75]. Diese Entwicklung ist auch der *American Cancer Society* zu verdanken, welche in ihren Leitlinien die Patientenauswahl anhand folgender Kriterien empfiehlt:

Jährliches MRT Screening empfohlen (evidenzbasiert):

- BRCA Mutation
- Verwandter ersten Grades mit BRCA-Mutation, Patient nicht getestet
- Lebenszeitrisiko zwischen 20-25% (ermittelt mittels BRCAPro oder ähnlichen, auf Familienanamnese basierenden statistischen Modellen)

Jährliches MRT Screening empfohlen (basiert auf Expertenkonsens):

- Bestrahlung der Brust zwischen 10-30 Jahren
- Li-Fraumeni Syndrom und erstgradige Verwandte von Patienten
- Cowden und Ruvalcaba-Myhre-Smith-Syndrom, sowie erstgradige Verwandte von Patienten

Tabelle 3: Empfehlungen zur Durchführung einer, die Mammographie ergänzende MR-Mammographie. Modifiziert nach American Cancer Society [76].

Trotzdem ist die Auswahl der Patientinnen für diese Untersuchungsmethode noch nicht optimal. So wird nicht allen oben aufgeführten Patientinnen ein MRT zugeordnet und umgekehrt profitieren nicht alle Patientinnen, die eine MRT bekommen davon [75].

Hierbei ist das TNBC als Indikation nochmals hervorzuheben. Dieser Tumorsubtyp ist in der konventionellen Mammographie oft okkult, in einer MRT-Untersuchung jedoch ist die Entdeckungswahrscheinlichkeit höher [57, 58, 77, 78]. Das TNBC tritt bevorzugt bei Frauen jüngeren Alters auf. Diese haben ein dichteres Brustgewebe und eine dadurch erschwerte Diagnostik in der Mammographie. Bei einer MRT-Untersuchung beeinflusst die Dichte des Brustgewebes die Diagnostik nicht so stark und ermöglicht es so dem befundenden Radiologen ein Mammakarzinom leichter zu entdecken.

Bei der Untersuchung mittels MRT sollten die dabei anfallenden Kosten jedoch ebenfalls berücksichtigt werden. So kostet die MR-Mammographie das 7,5-12fache einer konventionellen Mammographie [79]. Es ist daher auch aus diesem Grund sinnvoll das MRT nur ausgewählten Patientengruppen zukommen zu lassen.

Dennoch hat allerdings auch das MRT Nachteile gegenüber den anderen Methoden. Zu diesen gehört, dass magnetisierende Objekte im Patienten (Cochlea Implantat, Herzschrittmacher...) eine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung darstellen können. Durch das Magnetfeld während der Untersuchung könnten sich diese Objekte erhitzen oder dislozieren und so den Patienten gefährden. Beim Herzschrittmacher besteht außerdem die Gefahr einer, durch das Magnetfeld induzierten, potenziell lebensbedrohlichen Fehlfunktion. Falls jedoch die Vorteile einer durchgeführten MRT-Untersuchung die Gefahren deutlich überwiegen, ist es auch bei Patienten mit einem Herzschrittmacher möglich ein MRT durchzuführen [80-82]. Patienten mit Klaustrophobie sind durch die enge Röhre zusätzlich belastet, sodass bei diesen oftmals

ein MRT nur unter zusätzlicher Sedierung mit möglichen Nebenwirkungen erfolgen kann [83].

Bei der Untersuchung im MRT werden oft zusätzliche Kontrastmittel eingesetzt. Diese erleichtern die Unterscheidung zwischen zwei im physiologischen Zustand ähnlichen Geweben. Die meisten Kontrastmittel basieren auf dem Gadolinium-Ion (Gd^{3+}). Dieses wird, da es in freier Form schädlich ist, mittels Chelatkomplexen wie beispielsweise Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) gebunden. Es kann nun nicht mehr in die Zellen eindringen. Unter normalen Bedingungen ist die Blut-Hirn-Schranke ebenfalls nicht durchgängig. Gd^{3+} -DTPA ist durch ungepaarte Elektronen in der Elektronenhülle stark paramagnetisch. Im Körper ermöglicht es so den umgebenden Protonen, zumeist Wasser, eine schnellere Relaxation. Die T_1 -Zeit wird konzentrationsabhängig verkürzt. In T_1 gewichteten Aufnahmen (T_1w) erscheinen diese Protonen hell. Dies erschwert die Unterscheidung von in der T_1w -Aufnahme ebenfalls hell erscheinendem Fettgewebe, sodass dieses zusätzlich abgesättigt werden kann (T_1fs). In diesen T_1fs -Aufnahmen ist ein deutlicher Kontrastunterschied zwischen verschiedenen, benachbarten Geweben zu erkennen. Gd^{3+} -DTPA wird renal und ohne Sekretion und Rückresorption abgebaut. Dabei besitzt es ein deutlich geringeres allergisches Potenzial im Vergleich zu Röntgenkontrastmitteln ohne dabei relevant nephrotoxisch zu sein.

1.6. Prognose

Die Prognose des Mammakarzinoms ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Der wichtigste Prognosefaktor ist die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten. Die Prognose eines Mammakarzinoms wird mit der Anzahl der distal befallenen Lymphknoten schlechter, da dies die Wahrscheinlichkeit weiterer Metastasen in anderen Organen erheblich erhöht. Ein weiterer klinischer Prognosefaktor ist die Tumorgöße, so gibt es eine lineare Beziehung zwischen Tumorgöße und Gesamtüberleben, welche unabhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten ist [84]. Zudem gibt es einen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Prognose eines Mammakarzinoms. Bei höherem BMI sinkt das Gesamtüberleben, unabhängig davon ob die Patientin prä- oder postmenopausal erkrankt [85-87].

Auch der Hormonrezeptorstatus eines Mammakarzinoms hat Auswirkungen auf die Prognose. Das TNBC wird aufgrund des häufigen Auftretens und schnelleren

Wachstums bei jüngeren Frauen oft erst im weiter fortgeschrittenen Stadium entdeckt [88]. Kommt es nun zu einer Metastasierung, hat das TNBC eine schlechtere Prognose als andere pathologische Subtypen, denn diese metastasieren häufiger in Haut und Knochen während das TNBC eher in die Lunge und das Gehirn metastasiert [7, 89]. Dieser Vergleich ist in Tabelle 4 veranschaulicht.

	Gehirn	Lunge	Leber	Knochen
TNBC	30%	40%	20%	10%
Non-TNBC	10%	20%	30%	40%

Tabelle 4: Vergleich der primären Metastasenlokalisation zwischen TNBC und Non-TNBC, modifiziert nach Foulkes et al. [88].

Bei Auftreten einer Metastase eines TNBC ist die Zeit bis zum Tod der Patienten kürzer als bei Metastasen anderer Tumore. Dies lässt sich durch die Häufigkeit einer Metastasierung ins Gehirn erklären [89].

Es gibt auch einen Unterschied in der 3-5 Jahresüberlebensrate zwischen an TNBC und Non-TNBC Erkrankten. Innerhalb der ersten 3-5 Jahre nach Diagnose ist die Letalität des TNBC höher als die der anderen Brustkrebsarten. Ab 5 Jahren nach Erstdiagnose sinkt die Letalität des TNBC, da nun das Auftreten einer Metastase unwahrscheinlicher wird [88, 90]. Da das TNBC bei jungen Frauen eine hohe Prävalenz hat, in den ersten Jahren nach Erkrankung eine hohe Letalität besitzt und in der mammographischen Untersuchung oft übersehen wird, bietet sich für Frauen mit bekannten Risikofaktoren eine MRT-Untersuchung an.

Wir haben daher in der vorliegenden Studie die Entdeckungsrate von TNBC in der konventionellen Mammographie mit der Entdeckungsrate des MRT in einer größeren Population verglichen.

1.7. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die diagnostische Genauigkeit der konventionellen Mammographie und MR-Mammographie des TNBC im Vergleich zur Histopathologie zu evaluieren. Zusätzlich wurden die morphologischen Charakteristika des Triple-negativen Mammakarzinoms evaluiert.

2. Material und Methodik

2.1. Patientengut

Die vorliegenden Daten wurden prospektiv aus dem Patientengut der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter der aktuellen Leitung des Ärztlichen Direktors Herrn Prof. Dr. med. K. Nikolaou zwischen Juni 2009 und Dezember 2013 erhoben.

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten TNBC sowie einer präoperativen Bildgebung und Operation an der Universitätsfrauenklinik Tübingen um direkten Zugang zu den digitalen Bilddaten, dem Operationsbericht und dem Histologiebefund zu ermöglichen. Dies schließt auch Patientinnen ein, welche an einem TNBC Rezidiv erkrankten.

Ausgeschlossen von der Analyse wurden Patienten mit männlichem Geschlecht sowie Patientinnen, welche bereits eine erfolgreiche neoadjuvante Chemotherapie erhielten, da bei diesen eine Größenkorrelation zwischen Histologie und Bildgebung therapiebedingt nur noch eingeschränkt möglich war.

2.2. Bildgebung

2.2.1. Mammographie

Die mammographische Bildgebung erfolgte mittels eines digitalen Vollfeldmammographiegerätes. Die radiologische Universitätsklinik Tübingen verfügt über zwei unterschiedliche digitale Vollfeldmammographen: Selenia Dimension[®] (Hologic[®] Inc., Bedford, USA) und Senographe Essential (GE Healthcare, Fairfield, USA). Die Aufnahmen wurden standardmäßig in kraniokaudaler (CC) und mediolateral obliquer (MLO) Projektion angefertigt.

2.2.2. MR – Mammographie

Für die MR-mammographische Bildgebung stand ein 1,5 Tesla Tomograph (Achieva, Philipps Healthcare, Hamburg, Deutschland) mit einer SENSE-Mammadoppelspule (Philipps Healthcare, Hamburg, Deutschland) zur Verfügung. Zusätzlich hierzu wurde mit einer Kompressionsvorrichtung die Brust der Patientinnen fixiert, um Bewegungsartefakte zu verringern ohne dabei die Gewebepfusion einzuschränken.

Die Bildgebung wurde mit einer transversalen T2-gewichteten STIR-Sequenz (TE 50 ms, TR 3200 ms, TI 160 ms, FOV 360 mm, Akquisitionsmatrix 512x512 Pixel, effektive Schichtdicke 3,5 mm) und einer transversalen T1-gewichteten 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (T1w fast field echo = T1e-FFE) durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium-Chelat (Gadovist[®], Bayer HealthCare AG, Berlin, Deutschland) verwendet. Dies wurde intravenös mit einer maschinell gesteuerten Flussrate von 2 ml/s injiziert. Anschließend wurden noch 30 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung nachgespült.

Die T1w-3D-FFE-Sequenz wurde mit folgenden Parametern vor und nach Kontrastmittelgabe gefahren: TE 3,7 ms, TR 7,5 ms, FOV 400 mm, Akquisitionsmatrix 512x512 Pixel, Flipwinkel 20°, Schichtdicke 1,5 mm. Die dynamische Messung beinhaltete insgesamt 8 Messzeitpunkte, hiervon eine native und sieben Kontrastserien. Jede Serie hatte eine Messzeit von 75 Sekunden.

2.3. Analyse

2.3.1. Mammographie

Alle Mammographien wurden von erfahrenen Radiologen der Universitätsklinik Tübingen an einer der beiden Befundungsstationen (SecurView DX Workstation, Hologic[®] Inc., Bedford, USA) befundet.

Bestimmung der Brustdichte

Die Sensitivität der Mammographie hängt wesentlich von der Brustdichte ab. Eine dichtere Brust führt nicht nur zu einem höheren Risiko an Brustkrebs zu erkranken, sie erschwert es dem zuständigen Radiologen auch ein mögliches Mammakarzinom zu entdecken [22, 62]. Die Einteilung der Brustdichte aufgrund der Beschaffenheit des Drüsengewebes erfolgt anhand der BI-RADS[®]-Klassifikation in vier verschiedene ACR-Kategorien (Tabelle 5).

Brustdichte	Charakteristik
ACR A (siehe Abbildung 4)	Die Brust besteht nahezu vollständig aus Fettgewebe.
ACR B (siehe Abbildung 4)	In der fortgeschrittenen Involution des Brustdrüsengewebes finden sich einzelne zerstreute Inseln von fibroglandulärem Gewebe.
ACR C (siehe Abbildung 5)	Heterogene Dichte des Brustdrüsengewebes, an einzelnen Stellen können aufgrund der Dichte kleinere Läsionen übersehen werden.
ACR D (siehe Abbildung 5)	Das Brustdrüsengewebe ist sehr dicht, daher können größere Läsionen übersehen werden. Die Sensitivität der Mammographie sinkt.

Tabelle 5: ACR-Kategorien modifiziert nach der BI-RADS®-Klassifikation [91].Einteilung in die verschiedenen ACR – Kategorien je nach mammographischem Befund.

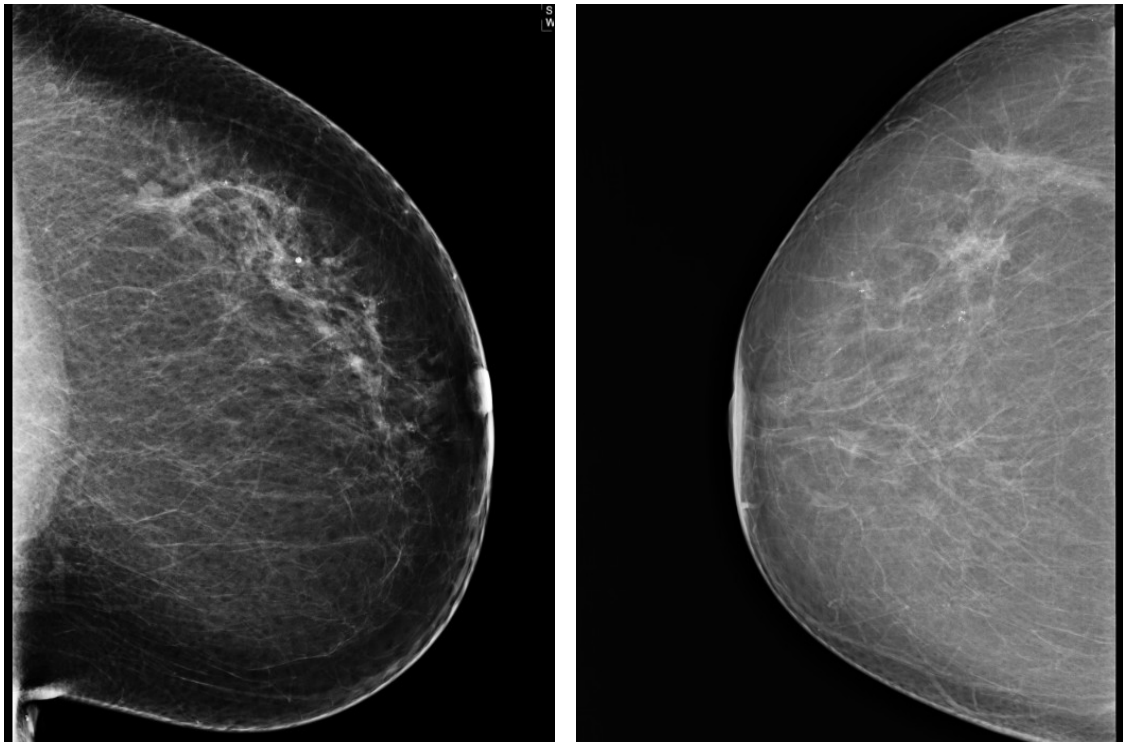


Abbildung 4 A+B: A: ACR A - überwiegend lipomatöse Brust. B: ACR B - fibroglanduläre Drüse.

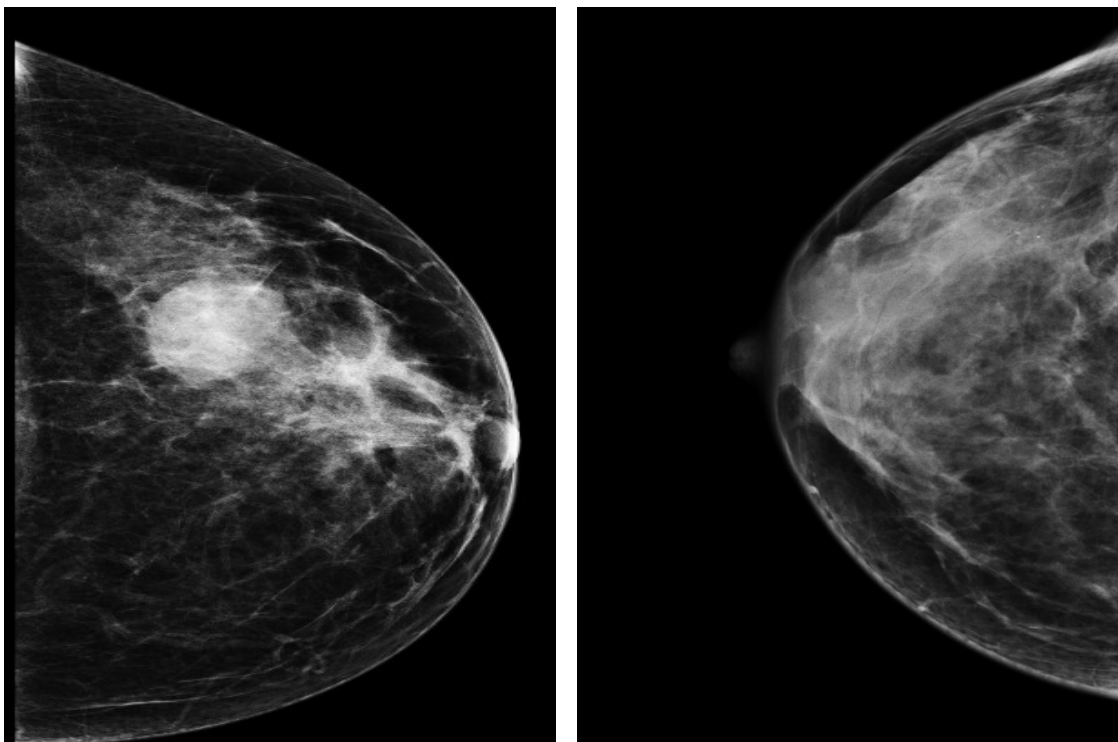


Abbildung 5 A+B: A: ACR C - inhomogen dichte Drüse. B: ACR D - sehr dichte Brust.

BI-RADS® - Kategorisierung

Am Ende jedes Befundes sollte nach einer ausformulierten Beurteilung auch die Klassifikation in eine der BI-RADS®-Kategorien erfolgen. Bei der Einteilung in eine der 7 BI-RADS®-Kategorien fließen viele verschiedene Faktoren mit ein. So spielt neben Form, Rändern und Dichte der Läsion auch das Vorhandensein von Verkalkungen und Architekturstörungen eine Rolle. Am Ende der Untersuchung wird dann jeweils die Lokalisation und Größe beschrieben [92] und abschließend die Brust in eine der folgenden 6 Kategorien eingeordnet:

BI-RADS® – Kategorien	Bedeutung
0	Weitere Bildgebung wird benötigt
1	Negativ
2	Gutartiger Befund
3	Wahrscheinlich gutartiger Befund
4	Suspekter Befund, evtl. Biopsie
5	Hochverdächtig auf Malignität
6	Durch Biopsie nachgewiesene Malignität

Tabelle 6: BI-RADS® – Kategorien [93].

Einteilung in die 7 verschiedenen BI-RADS®-Kategorien je nach mammographischer Erscheinung.

Diese 7 Kategorien haben sich durchgesetzt und werden in den meisten Ländern mit einem Mammographie-Screening-Programm angewendet. Dadurch sind die Befunde vergleichbarer geworden, es kommt zu weniger Missverständnissen und die Analyse und Evaluation dieser Screening-Programme wurde erleichtert [92]. Zusätzlich leitet sich aufgrund der Einstufung einer Läsion in eine BI-RADS®-Kategorie das weitere Vorgehen ab.

Bei Einstufung in BI-RADS® 0 wird eine weitere Bildgebung benötigt, dementsprechend ist BI-RADS® 0 keine endgültige Diagnose.

Die Kategorie BI-RADS® 1 beschreibt beidseits symmetrisch unauffällige Mammæ ohne Architekturstörung und Verkalkungen, sodass keine weitere Abklärung benötigt wird.

Unter BI-RADS® 2 wird ein gutartiger Befund wie beispielsweise ein Lipom oder verkalkte Sekretgänge eingeschlossen, welche mammographisch eindeutig zu beurteilen sind und daher ebenfalls keiner weiteren Abklärung bedürfen.

Am schwierigsten zu beurteilen ist die Kategorie BI-RADS® 3. So kann durch ein Mammographie-Screening die endgültige Einordnung in BI-RADS® 3 nicht erfolgen und es sollte eine weitere Abklärung beispielsweise mittels Ultraschall erfolgen [94]. Die Einordnung in diese Kategorie ist ebenfalls stark von der Erfahrung des befundenden Radiologen abhängig. Eine Kontrolle der Läsion in 6 Monaten wird empfohlen, um über diesen Zeitraum den Verlauf beurteilen zu können und zu beweisen, dass sich der Befund nicht weiter verändert. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Läsion als maligne erweist, liegt bei unter 3%.

BI-RADS® 4 beschreibt einen suspekten Befund, welcher radiologisch nicht ganz malignomtypisch erscheint. Es wird in weitere 3 Unterkategorien unterteilt: BI – RADS® 4a: geringe Wahrscheinlichkeit, BI-RADS® 4b: mittelgradige Wahrscheinlichkeit und BI-RADS® 4c: mäßige Wahrscheinlichkeit. Eine Abklärung durch eine Biopsie ist erforderlich.

Die Einstufung in BI-RADS® 5 ist für hochgradig karzinomverdächtige Läsionen vorgesehen. Das Risiko einer Malignität liegt in dieser Kategorie bei über 95% und es wird ebenfalls eine definitive histologische Abklärung empfohlen. Dies geschieht meist mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie. Die Einstufung in die BI-RADS®-Kategorien 4 und 5 sollte nach der 5. Auflage des BI-RADS®-Lexikons nicht mehr bei Mammographie-

Screening verwendet werden, sondern erst nach Abschluss der weiteren diagnostischen Bildgebung [95].

Histologische gesicherte Karzinome werden in die BI-RADS®-Kategorie 6 eingestuft.

Morphologie

Der ACR BI-RADS®-Atlas beinhaltet für Herdläsionen 3 mammographische Charakteristika: Form, Rand und Dichte.

Die Form dieser Läsionen wird beschrieben als entweder oval, rund oder irregulär. Eine irreguläre Herdläsion ist weder rund noch oval und in der Mammographie meist ein suspekter Befund.

Der Rand ist entweder umschrieben, verdeckt, mikrolobuliert, unscharf oder spikuliert. Ein umschriebener Rand ist scharf abgegrenzt, nach ACR BI-RADS®-Atlas müssen mindestens 75% des Randes klar definiert sein, um die Herdläsion als umschrieben beschreiben zu können. Verdeckt bezeichnet einen beispielsweise durch benachbartes fibroglanduläres Gewebe überlagerten Rand, wohingegen ein mikrolobulierter Rand durch wellige Vorwölbungen gekennzeichnet ist. Ein unscharfer Rand hat keine klare Abgrenzung gegenüber dem umgebenden Gewebe und ein spikulierter Rand kennzeichnet sich durch von der Herdläsion radiär auslaufende Linien. Sowohl ein mikrolobulierter, unscharfer oder spikulierter Rand beschreibt meist einen mammographisch suspekten Befund.

Die Dichte der Herdläsion kann sich durch vermehrte Dichte (hyperdens), gleiche Dichte (isodens), niedrige Dichte (hypodens) oder Fett enthaltend kennzeichnen. Sie dient zum Vergleich der Schwächung der Röntgenstrahlung mit dem, die Herdläsionen umgebenden, fibroglandulären Gewebe. Eine vermehrte Dichte einer Herdläsion ist signifikant mit Malignität vergesellschaftet [96]. Herdläsionen sind zwingend dreidimensional und raumeinnehmend mit in die Peripherie abnehmender Dichte [91].

Beispiel

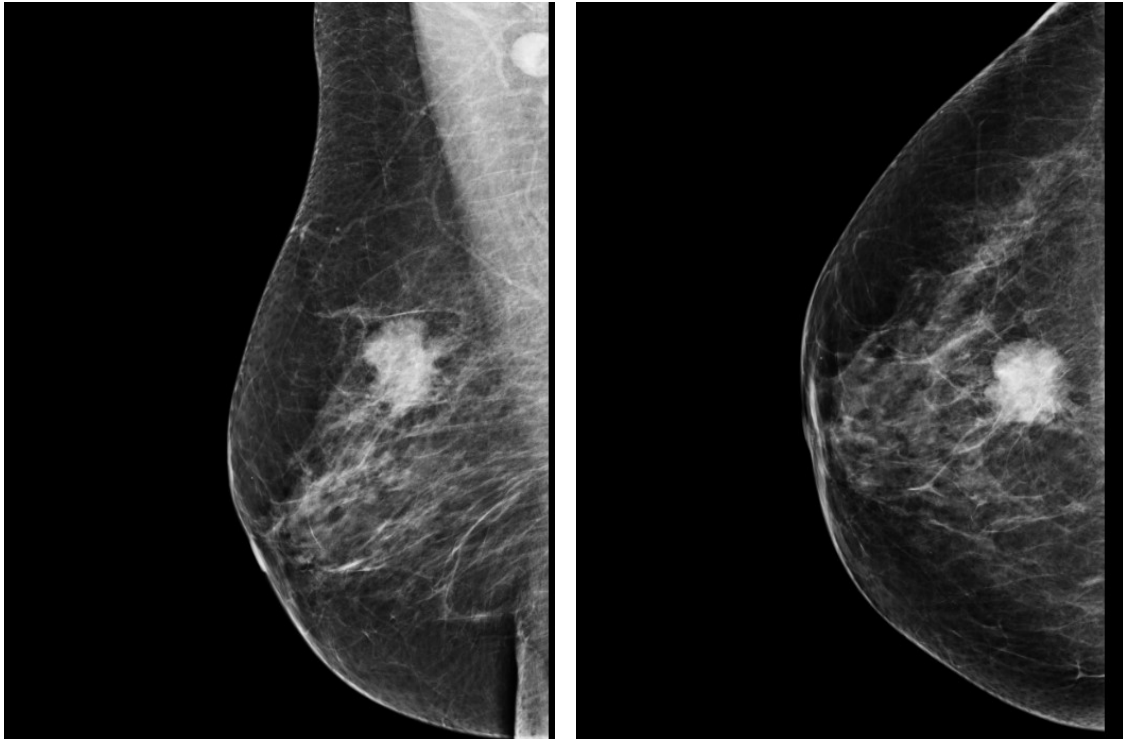


Abbildung 6: Mammographie der rechten Brust in mediolateral obliquer (MLO) und kraniokaudaler (CC) Projektion. ACR B. Unifokal, unscharf mikrolobulierte hyperdense T2 Raumforderung mit zentraler DCIS Komponente und suspektem axillären Lymphknoten. BI-RADS® 5.

Auswertungstabelle

Um die Auswertung im Rahmen der Datenerhebung für unsere Studie zu standardisieren, haben wir den in Abbildung 7 dargestellten Bogen verwendet. So enthalten die Befunde neben den persönlichen Daten der Patientinnen wie Name und Geburtsdatum die Gesamt- sowie Einzeltumorgröße, Form, Rand, Dichte, ACR- und BI-RADS®-Kategorie der Läsionen.

Nachname	Form	B	A	Rand (Shape)	B	A	Dichte	B	A	Größe	B	A	ACR	B	A
	lobuliert			glatt			hyperdens								
Geb.datum	rund			circumstanted			isodense								
	oval			mikrolobuliert			hypodense								
	irregulär			überlagert											
				unscharf											
Pat.ID				spikuliert											
TGR, mm	Calcifikationen	B	A	benigne Erscheinung	B	A	maligne Erscheinung			Verteilung			Eindruck		
B	Haut			rund			amorph			diffus					1
A	Vasosklerose			lanzettförmig			grobschollig			regional					2
einzel	grobschollig			randlich			pleomorph			gruppiert					3
gesamt	Popcorn			kalkmilchzysten			linear			linear					4
										segmental					5

Abbildung 7: Auswertungsbogen Mammographie.

2.3.2. MR – Mammographie

Die Befundung der MR-mammographischen Aufnahmen erfolgte durch erfahrene Radiologen der Universitätsklinik Tübingen an einem speziell hierfür eingerichteten Arbeitsplatz (Viewforum, Philipps Healthcare, Hamburg).

Analog zur Mammographie wurden die Befunde auch bei der MRM abschließend entsprechend der Kategorisierung des BI-RADS®-Atlas eingeteilt. Zusätzlich wurden die Signalintensitäts-Zeit-Kurven jeder Läsion anhand der Region of Interest (ROI)-Analyse der Subtraktionsserien ermittelt.

Morphologie

Der ACR BI-RADS®-Atlas legt ähnlich zur Mammographie auch bei der MR-Mammographie für Herdläsionen verschiedene Charakteristika bezüglich Form, Rand und innerem Enhancement fest.

Analog zur Mammographie wird die Form der Herdläsion in der MR-Mammographie ebenfalls mit oval, rund oder irregulär charakterisiert.

Der Rand einer Herdläsion in der MR-Mammographie wird umschrieben charakterisiert, wenn diese mit einem abrupten Übergang zum umgebenden fibroglandulären Gewebe endet. Falls dies nicht der Fall ist, so wird der Rand als nicht umschrieben charakterisiert. Dies impliziert einen suspekten Befund.

Die Charakteristika des Enhancements beschreiben die verschiedenen Muster möglicher Kontrastmittelaufnahmen einer Struktur, die durchblutet ist. Bei homogenem Enhancement liegt ein konfluierendes einförmiges Enhancement vor. Wenn das Enhancement nicht einheitlich ist und unterschiedliche Signalintensität besitzt, wird es charakterisiert als heterogenes Enhancement. Das Rand-Enhancement ist zentral in der Herdläsion nicht so ausgeprägt wie in der Peripherie. Zusätzlich beschreibt man Septen im Inneren einer Läsion welche kein Kontrastmittel aufnehmen können. Charakteristisch treten diese beispielsweise bei Fibroadenomen auf [91].

Kontrastmitteldynamik

Bei der Kontrastmitteldynamik unterscheidet man zwischen initialer und postinitialer Kontrastmittelaufnahme.

Das initiale Enhancement fasst die Kontrastmittelaufnahme innerhalb der ersten drei Minuten nach Kontrastmittelgabe zusammen. Es ist ein relativer Wert und wird in

Prozent des Ausgangswertes angegeben. Der Ausgangswert ist das Nativbild ohne Kontrastmittel. Ein starkes initiale Enhancement entspricht einem Signalanstieg von >100% bis Punkt 3.

Das postinitiale Enhancement beschreibt den Verlauf der Kontrastmittelanreicherung vom ersten Peak nach 3 Minuten bis zur letzten Messung. Ein Signalabfall von über 10% wird als „wash-out“ definiert. Dies ist mit Malignität assoziiert, da Karzinome eine ausgeprägte Neovaskularisation mit arteriovenösen Shunts besitzen und diese das Kontrastmittel vergleichsweise rasch aus der Läsion befördern. Eine plateauförmige, postinitiale Kontrastmitteldynamik ist unspezifisch im Vergleich zu einer kontinuierlich steigenden Kontrastmitteldynamik, die typischerweise bei benignen Läsionen zu erkennen ist [97, 98].

Beispiel

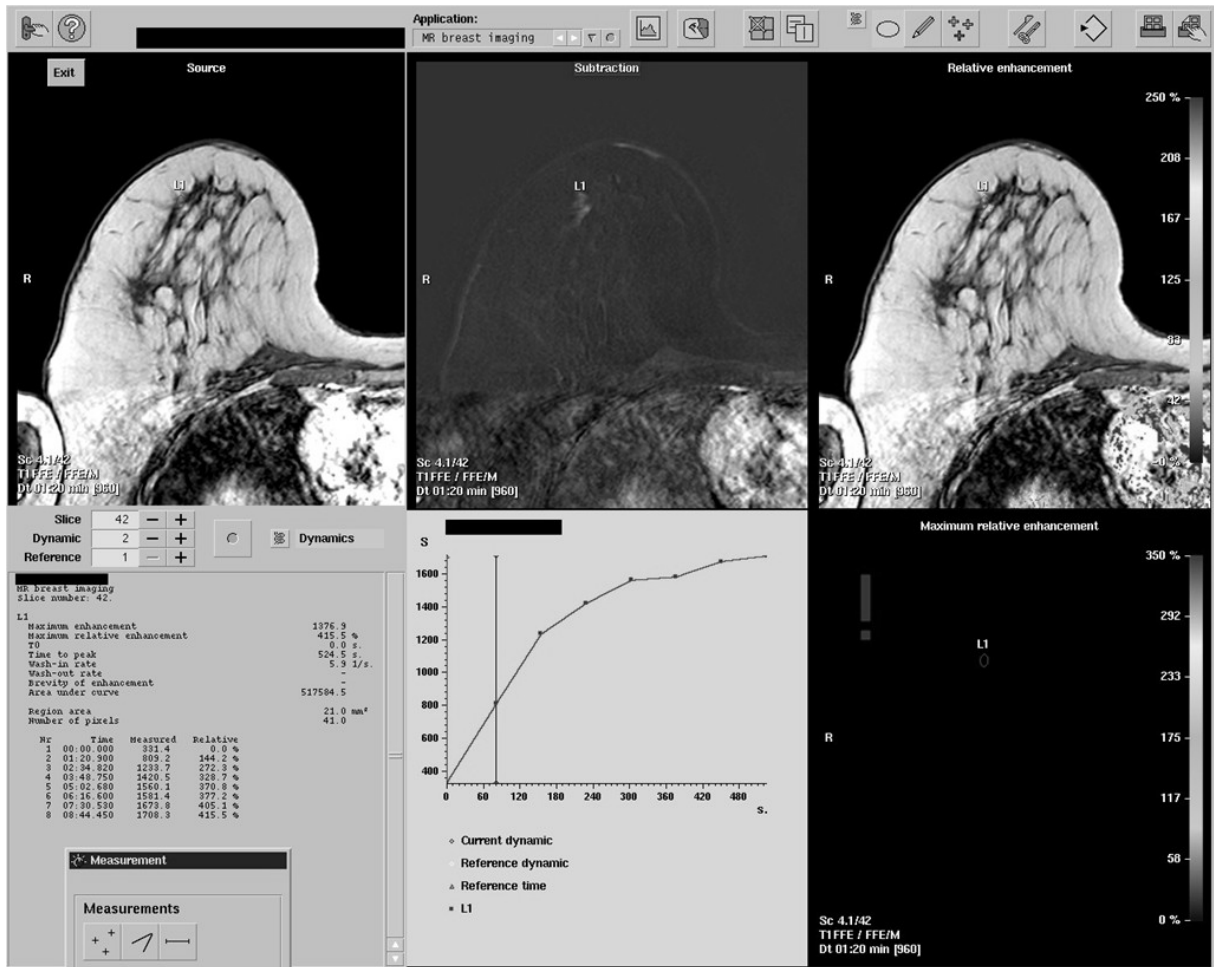


Abbildung 8: MR-Mammographie der rechten Brust in transversaler Schnittebene. Unschärf begrenzte Raumforderung mit inhomogenem Enhancementmuster und irregulärer Form. In der Kontrastmitteldynamik zeigt sich eine kontinuierliche Kinetik. Nachweis eines 70 mm großen DCIS, dessen Kinetik hier untersucht wurde. BI-RADS®-Kategorie 4.

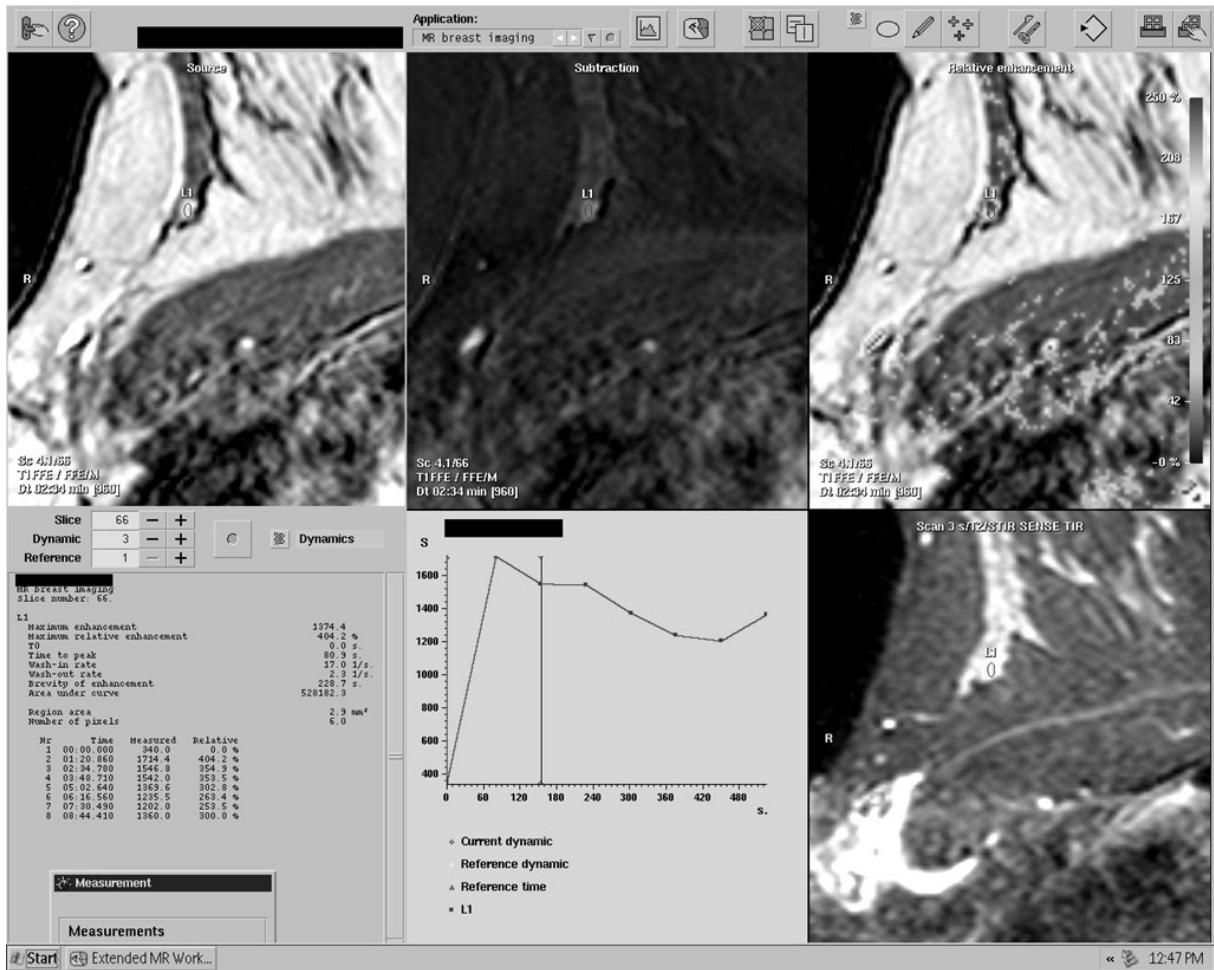


Abbildung 9: MR-Mammographie der rechten Brust in transversaler Schnittebene. Unscharf begrenzte Raumforderung mit inhomogenem Enhancementmuster und ovaler Form. In der Kontrastmitteldynamik zeigt sich eine initial starke Kontrastmittelaufnahme mit postinitialer wash-out Kinetik. BI-RADS®-Kategorie 5.

Auswertungstabelle

Wie bei der Auswertung der mammographischen Aufnahmen haben wir zur Standardisierung der Datenerhebung der MR-Mammographie den in Abbildung 10 dargestellten Bogen verwendet. Die Befunde enthalten daher neben der Kontrastmitteldynamik auch persönliche Daten der Patientinnen wie Name und Geburtsdatum, die Gesamt- sowie Einzeltumorgröße, Form, Begrenzung, Ausbreitung, Enhancement Muster und die Klassifikation nach BI-RADS®-Lexikon der Läsion.

Nachname	BPE	Form	Enh. muster	Begrenzung	Initialer Signalanstieg	postinit Signalanst.	Ausbreitung
	minimal	lobuliert	homogen	scharf	<50%	kont. steigend	unifokal
Geb. datum	mild	linear	inhomogen	unscharf	50-100%	plateauförmig	bifokal
	moderate	dendritisch	septiert		<100%	wash-out	trifokal
	marked	sternförmig	randständig				multifokal
		spikuliert	zentral		Eindruck		multizentrisch
PatID		rund					diffus
		oval					
		irregulär					
TGR. mm	FGT	Form	Muster	Symmetrie	Initialer Signalanstieg	postinit Signalanst.	Besonderheiten
	fatty	linear	homogen	symmetrisch	<50%	kont. steigend	Cutsinfiltration
1)	scattered	duktal	inhomogen	asymmetrisch	50-100%	plateauförmig	Mamilleninfiltr.
2)	heterog.den.	segmental	stüppchenförmig		<100%	wash-out	Cutsverdickung
	dense	regional	klumpig				Ödem
		multiple Regionen	retikulär		Ausbreitung		Pectoralisinfiltr.
		diffus	diffus		unifokal		
					multifokal		inflammatorisch
					multizentrisch		
					diffus		

Abbildung 10: Auswertungsbogen MR-Mammographie.

2.4. Histologie

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung sind als Goldstandard in Bezug auf die Dignität und Größe der Läsionen definiert. Diese Befundung erfolgte am Institut für Allgemeine Pathologie der Universität Tübingen unter der Leitung des ärztlichen Direktors Herrn Prof. Dr. med. Falko Fend.

2.4.1. Tumorfokalität

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung lieferten auch den Goldstandard bezüglich der Tumorfokalität. Diese wurde in unifokal, multifokal und multizentrisch unterteilt.

Unifokale Tumorherde sind auf einen Herd beschränkt. Multifokalität beschreibt das Vorkommen verschiedener Tumorherde in dem gleichen Quadranten der Brust, während bei Multizentrität verschiedene Tumorherde in über 3 auf die Brust projizierten Uhrzeiten vorkommen.

2.5. Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Daten der vorliegenden prospektiven Studie wurden aus dem Patientenkollektiv der Universitätsfrauenklinik Tübingen retrospektiv entnommen. Sowohl die Patientendaten als auch die Bildgebung der Mammographie und MR-Mammographie lagen in digitaler Form vor und wurden in eine Datenbank von Microsoft Excel (Microsoft Office Excel 2007, Redmond, USA) überführt. Diese Datenbank wurde codiert, in das Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics Version 24, Armonk, USA) überführt und ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Martin Eichner am Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikum Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Anzahl und Alter

Aus 2293 Patientinnen, welche im Zeitraum zwischen Juni 2009 und Dezember 2013 in unserem Brustzentrum vorstellig wurden, konnten 189 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten, triple negativen Mammakarzinom in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Alle diese Patientinnen erhielten eine Vollfeldmammographie in 2 Ebenen. Zusätzlich zu dieser erhielten 126 der 189 Patientinnen eine MR-Mammographie. Eine genauere Auflistung der Patientinnen erfolgt in Abbildung 11.

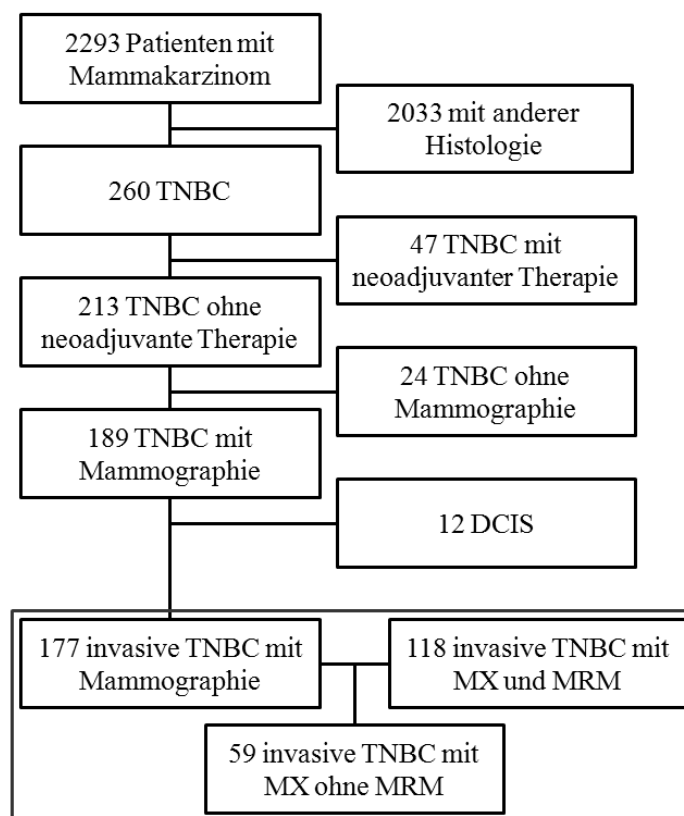


Abbildung 11: Schema der Patientinnen.

Die 189 Patientinnen waren im Schnitt bei Diagnosezeitpunkt 55 Jahre alt, die Standardabweichung beträgt 14,056 Jahre.

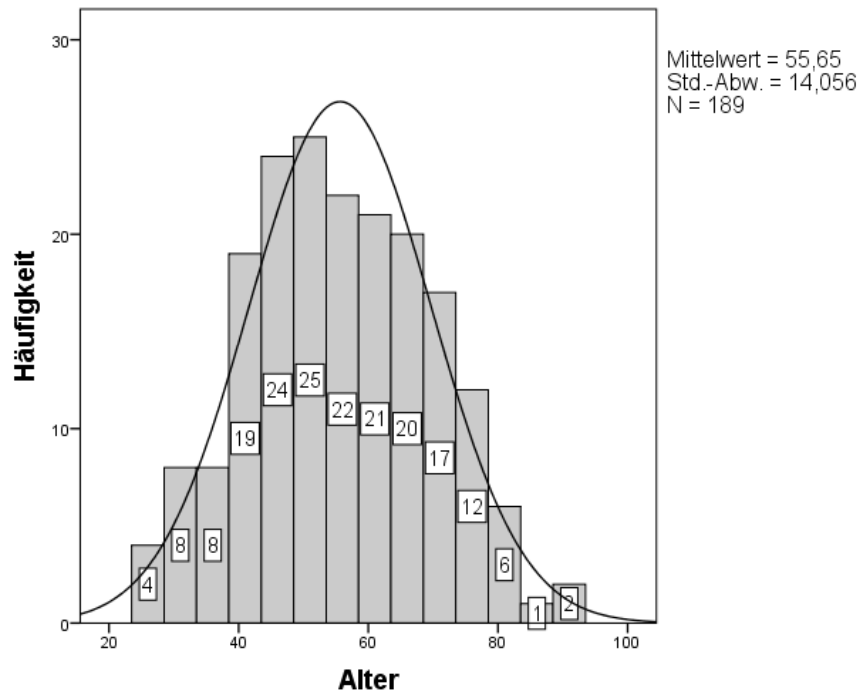


Abbildung 12: Altersverteilung der Patientinnen.

In Bezug auf die Lebensjahrzehnte der Frauen bei Erkrankung an einem TNBC waren 27 Frauen zum Diagnosezeitpunkt 40 Jahre alt oder jünger. 50 Frauen befanden sich im Alter zwischen 41-50 Jahren, gefolgt von 41 Frauen im Alter zwischen 51 und 60 Jahren. Ebenfalls 41 Frauen erkrankten zwischen 61 und 70 Jahren. Ab einem Alter von über 70 Jahren erkrankten 30 Frauen an einem TNBC. Der Menopausenstatus ist in Tabelle 7 dargestellt.

(N = 189) Menopausenstatus			
prämenopausal		postmenopausal	
[N]	[%]	[N]	[%]
77	40,7%	112	59,3%

Tabelle 7: Menopausenstatus aller Patientinnen.

So befanden sich 77 der Patientinnen (entspricht 40,7%) zum Diagnosezeitpunkt in der Prämenopause, während 112 Patientinnen (entspricht 59,3%) aus dem Kollektiv sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in der Postmenopause befanden.

3.1.2. Histologie

Der Median der Tumorgröße in der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate betrug 20 mm, der Interquartilsabstand reichte von 12 mm bis 29,5

mm. Als Primärherde von allen 189 Patientinnen wurden 177 invasive Karzinome und 12 DCIS festgestellt.

Die histopathologische Einteilung nach T-Stadien der TNM-Klassifikation ist in Abbildung 13 dargestellt.

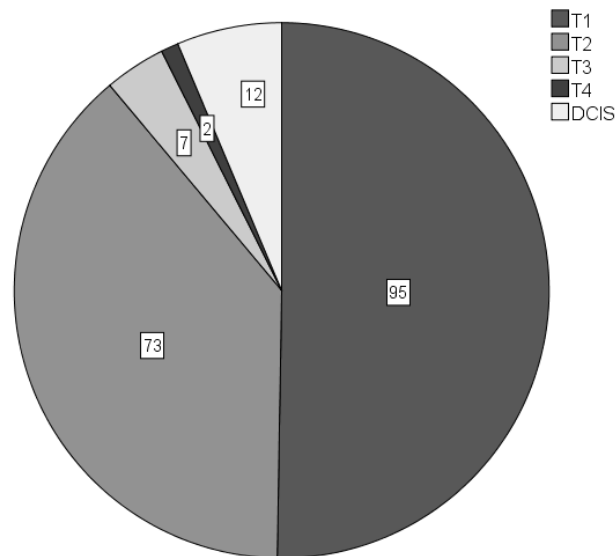


Abbildung 13: T - Stadien aller Patientinnen nach TNM Klassifikation.

Insgesamt 12 Patientinnen (6,3%) hatten ein DCIS. Bezüglich des TNM Stadiums der invasiven Komponente lag bei 95 Patientinnen (50,3%) ein T1-Stadium, bei 73 (38,6%) ein T2-Stadium, bei 7 (3,7%) ein T3-Stadium und bei 2 Patientinnen (1,1%) ein T4-Stadium vor. So zeigte sich bei der Mehrheit der Patientinnen ein invasives Mammakarzinom mit einem maximalen Durchmesser von bis zu 2 cm (T1) oder ein In-Situ-Karzinom.

Bei der Tumorentität aller 177 invasiven Karzinome überwogen mit 155 die invasiv-duktales Karzinome (87,6%), gefolgt von 7 invasiv-lobulären (4%) und 3 Mischtypen (1,7%) der beiden histologischen Karzinome. Zudem wurden noch 5 medulläre Mammakarzinome (2,8%), 4 metaplastische Mammakarzinome (2,3%) sowie jeweils 1 apokrines, muzinöses Mammakarzinom (0,6%) und 1 Plattenepithelkarzinom (0,6%) diagnostiziert. Zusätzlich zu den invasiven Karzinomen wurden durch die histopathologische Aufarbeitung 12 nichtinvasive duktales Karzinome in Situ diagnostiziert.

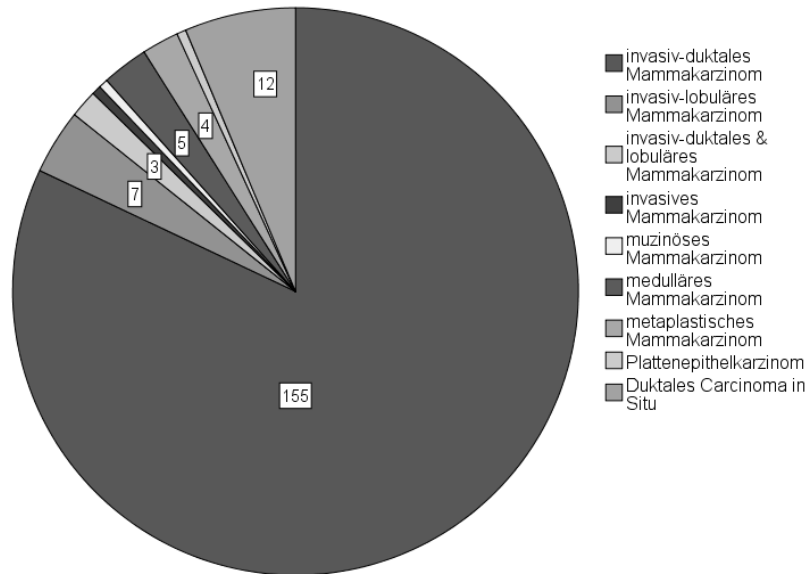


Abbildung 14: Histologische Tumorentität aller Mammakarzinome.

3.1.3. Tumorfokalität

Anhand des histologischen Präparates konnte postoperativ neben Hormonrezeptorstatus, Tumorgöße und Tumorentität ebenfalls die Fokalität bestimmt werden. Hierbei wurde zwischen unifokalem, multifokalem und multizentrischem Tumorbefall unterschieden. Am häufigsten kamen die unifokalen Läsionen vor, gefolgt von multifokal und multizentrisch.

Fokalität		
(N = 189)	[N]	[%]
unifokal	141	74,6
multifokal	34	18,0
multizentrisch	14	7,4

Tabelle 8: Tumorfokalität.

3.2. Mammographie

Bei allen 189 Patientinnen der Studie wurde eine Mammographie durchgeführt. Hier wurde standardmäßig die Brustdichte nach den ACR-Kriterien bewertet.

3.2.1. Brustdichte in der Mammographie

14 Patientinnen (7,4%) hatten mit ACR A eine nahezu komplette Fettgewebsinvolution des Drüsengewebes. Bei 66 Patientinnen (34,9%) zeigten sich gemäß ACR B bei fortgeschrittener Involution des Brustdrüsengewebes noch einzelne zerstreute Inseln von fibroglandulärem Gewebe. Mit 71 Patientinnen (37,6%) hatte die Mehrheit der

untersuchten, triple negativen Mammakarzinome eine heterogene Dichte des Brustdrüsengewebes, also ACR C. Die Einteilung in ACR D erfolgte bei 38 Patientinnen (20,1%) der Studie.

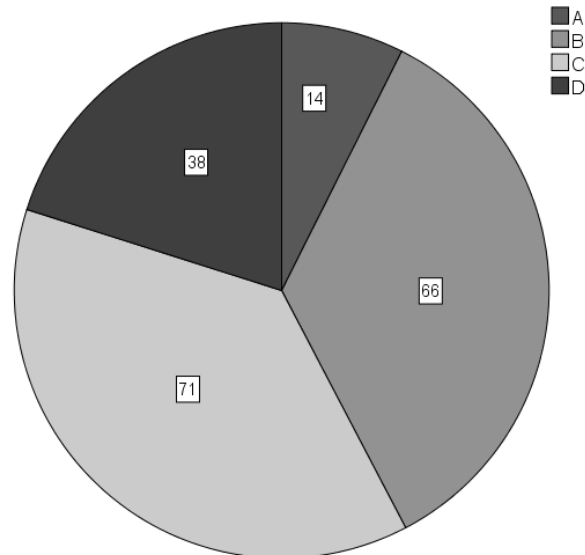


Abbildung 15: Einteilung der Patientinnen nach Brustdichte in die ACR Kategorien.

3.2.2. BI-RADS®-Einteilung der Mammographie

Die endgültige Einstufung der Diagnosekriterien aller 189 Läsionen erfolgte gemäß BI-RADS®-Katalog. Die folgende Tabelle 9 zeigt die Einteilung aller Mammakarzinome in die in der Mammographie zugeteilte BI-RADS®-Kategorie.

(N=189)	BI-RADS® 0	BI-RADS® 1	BI-RADS® 2	BI-RADS® 3	BI-RADS® 4	BI-RADS® 5
[N]	22	2	1	11	104	49
[%]	11,6	1,1	0,5	5,8	55,0	25,9

Tabelle 9: Mammographische BI-RADS®-Kategorien.

Von allen 189 Läsionen erschienen 153 (81%) mammographisch suspekt und wurden den entsprechenden BI-RADS®-Kategorien 4 bzw. 5 zugeordnet.

Die Tabelle 10 zeigt die mammographisch nicht suspekten Läsionen der BI-RADS®-Kategorien 0-3 aufgeschlüsselt nach der Dichte des Brustdrüsengewebes.

(N=36)			BI-RADS® 0	BI-RADS® 1	BI-RADS® 2	BI-RADS® 3
ACR	A	[N]	0	0	0	1
		[%]	0,0	0,0	0,0	2,8
	B	[N]	0	0	0	3
		[%]	0,0	0,0	0,0	8,3
	C	[N]	10	0	0	3
		[%]	27,8	0,0	0,0	8,3
	D	[N]	12	2	1	4
		[%]	33,3	5,6	2,8	11,1

Tabelle 10: Aufteilung der BI-RADS®-Kategorien 0-3 nach ACR A-D.

Die BI-RADS®-Kategorie 0 tritt in der Studie mammographisch bei 22 Patientinnen (11.6%) auf. Diese Patientinnen haben ein dichtes Brustparenchym mit ACR C und D. Gemäß BI-RADS®-Katalog ist bei diesen Patientinnen keine Befundung möglich und eine weitere Bildgebung wird benötigt. Daher bekamen alle 22 Patientinnen zusätzlich eine MR-Mammographie.

Die BI-RADS®-Kategorien 1 und 2 treten bei insgesamt 3 Patientinnen (1,5%) auf und sind so vergleichsweise selten. Bei diesen Patientinnen ist das Brustdrüsengewebe gemäß ACR D sehr dicht. Daher ist bei diesen Patientinnen das TNBC mammographisch okkult.

Die BI-RADS®-Kategorie 3 tritt bei 11 Patientinnen (5,8%) auf. Hier konnte mammographisch kein Karzinom gesehen werden. Stattdessen wurde bei einem Teil dieser Patientinnen eine Architekturstörung oder Mikrokalk beschrieben, während bei Läsionen anderer Patientinnen aufgrund höherer Dichte des Brustdrüsengewebes die Läsion als mammographisch okkult beschrieben wurde. Gemäß Empfehlungen des BI-RADS®-Kataloges sollte eine Kontrolle der Läsion in 6 Monaten erfolgen um den Verlauf über diesen Zeitraum beurteilen zu können.

3.2.3. Größenkorrelation in der Mammographie

Die Größenangaben der invasiven TNBC Primärkarzinome in der Mammographie wurden mit der histopathologischen Tumorgröße als Goldstandard verglichen. Hierbei wurde die Grenze der Korrelation auf 10 mm festgelegt. Unterschiede in der Läsionsgröße von $\leq \pm 10$ mm wurden als Übereinstimmung der Mammographie mit der histopathologischen Tumorgröße gewertet. Für die Größenbestimmung in der Mammographie wurde der größte Diameter der Herdläsion bestimmt.

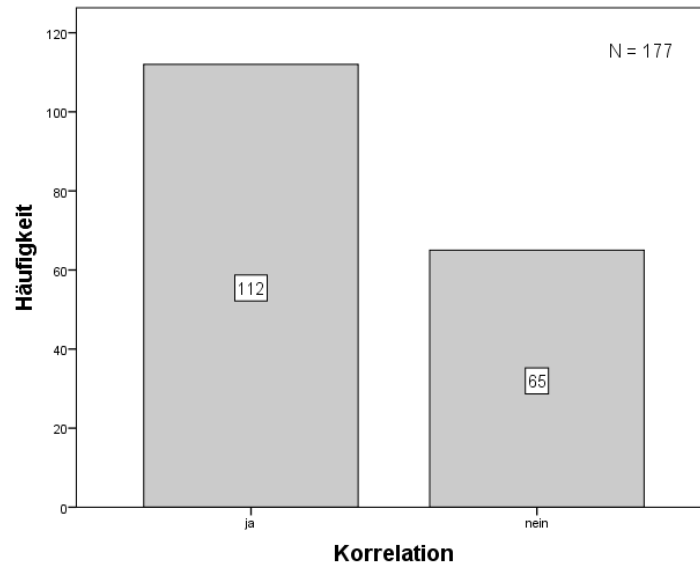


Abbildung 16: Größenkorrelation der invasiven Karzinome in der Mammographie mit dem histologischen Befund. Die Korrelation wurde bei einem Größenunterschied von $\leq \pm 10$ mm zwischen Mammographie und Histologie als gegeben angesehen.

Bei 112 aller 177 invasiven Karzinome (entspricht 63,3%) korreliert die präoperative mammographische Tumorgöße und Fokalität mit der postoperativen histopathologischen Befundung. Bei 65 Läsionen (36,7%) kommt es zu einer Abweichung von größer 10 mm zwischen präoperativer mammographischer und postoperativer histopathologischer Tumorgöße. Daher korrelieren diese nicht.

39 dieser 65 nicht korrelierenden Läsionen sind mammographisch okkult. Von den anderen 26 Herdläsionen sind jeweils 13 größer beziehungsweise kleiner 10 mm als die tatsächliche Tumorgöße.

(N = 65) Mammographische Größe					
mammographisch okkult		> 10 mm		< 10 mm	
[N]	[%]	[N]	[%]	[N]	[%]
39	60,0%	13	20,0%	13	20,0%

Tabelle 11: Mammographisch nicht korrelierende Herdläsionen.

In Abbildung 17 ist eine graphische Darstellung der Größenkorrelation aller 177 invasiver TNBC in der Mammographie.

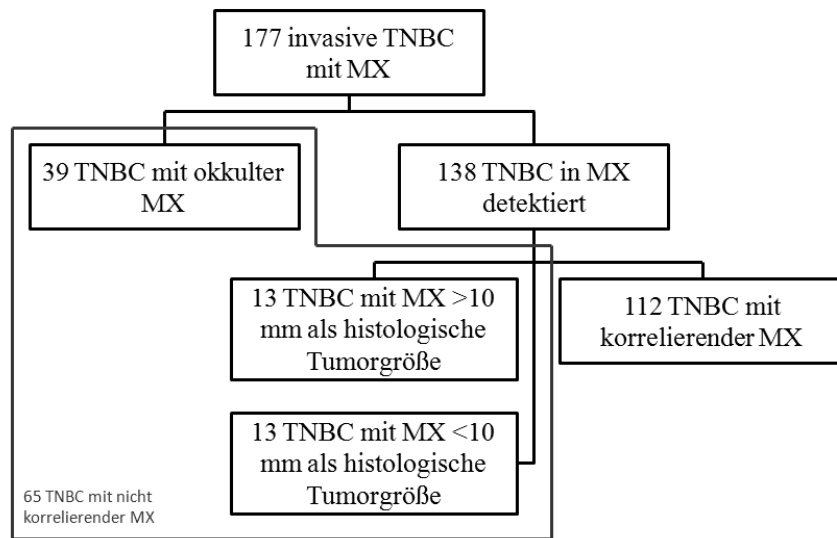


Abbildung 17: Größenkorrelation der 177 invasiven TNBC in der Mammographie.

Der Altersmedian der 39 mammographisch okkulten Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt betrug 47 Jahre, die Aufteilung nach ACR-Kategorien ist in Tabelle 12 dargestellt.

(N = 39)	ACR-Kategorie nach BI-RADS®			
	A	B	C	D
[N]	0	2	14	23
[%]	0,0	5,1	35,9	59,0

Tabelle 12: ACR - Kategorien aller mammographisch okkulten Patientinnen.

So haben 59% der mammographisch okkulten Läsionen ein, gemäß ACR D, dichtes Brustdrüsenparenchym. Jüngere Patientinnen haben ein dichteres Brustdrüsengewebe, dass die Detektion von Mammakarzinomen erschwert.

Von allen 38 Patientinnen der Studie mit ACR D hatten 23 (60,5%) ein mammographisch okkultes TNBC.

Von den 177 Patientinnen mit einem invasiven TNBC wurden zur Darstellung der Genauigkeit der konventionellen Mammographie die 39 mammographisch okkulten Mammakarzinome abgezogen. So wurden aus 177 Läsionen nach Abzug dieser 39 Läsionen also 138 Läsionen. Von diesen 138 Läsionen wurde nun die Differenz zwischen konventionell mammographischer und histologischer Tumorgroesse berechnet. Das hierausstehende Histogramm ist in Abbildung 18 mit der dazugehörigen deskriptiven Statistik in Tabelle 13 dargestellt.

Deskriptive Statistik			
(N = 138)		Statistik	Standardfehler
Tumorgrößendifferenz zwischen MX und Histologie	Mittelwert	-0,54	1,1853
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-2,884
		Obergrenze	1,804
	Standardabweichung	13,9239	
	Minimum	-89,5	
	Maximum	46,5	

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Tumorgrößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC.

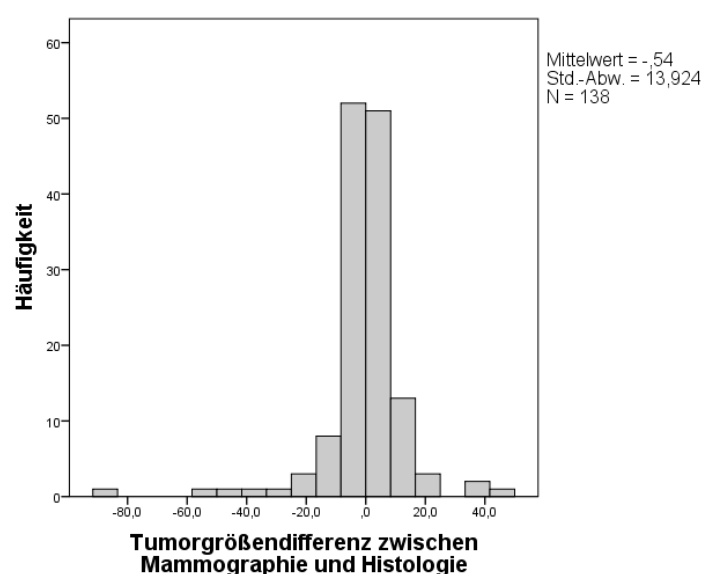


Abbildung 18: Tumorgrößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC. Die Angaben auf der X-Achse zeigen die Größendifferenz der mammographisch sichtbaren TNBC zur Histologie in mm.

Bei Herausnahme der in der Mammographie okkulten Läsionen und einer Beschränkung auf die 138 mammographisch sichtbaren Läsionen ist der Mittelwert der Tumorgrößendifferenz -0,54 mm, das 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes reicht von -2,884 mm bis 1,804 mm. Das 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes schließt also die Null mit ein. Der Mittelwert ist mit -0,54 mm nicht weit von der Wahrheit (=0 mm) entfernt. Zur graphischen Darstellung der Schwankungsbreite der Abweichungen der konventionell mammographisch bestimmten Tumorgröße von der histologischen Tumorgröße ist in Abbildung 19 eine Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender dargestellt. Abbildung 19 und Abbildung 20 ist die gleiche Darstellung für die 138 mammographisch sichtbaren Läsionen.

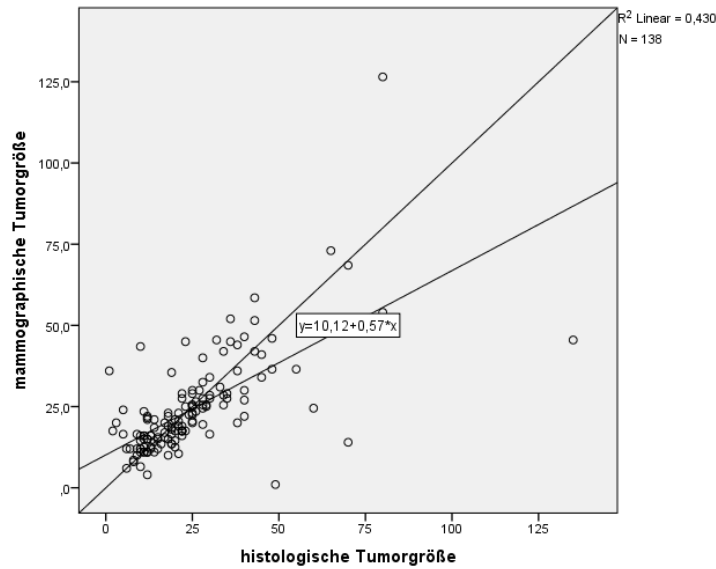


Abbildung 19: Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender von Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC. Mammographische Tumorgöße der 138 detektierbaren TNBC im Vergleich zur histologischen Tumorgöße in mm.

Die Winkelhalbierende stellt in dieser und den folgenden Abbildung 22 und Abbildung 26 den Optimalfall dar, in welchem die Messungen aus der Mammographie oder MR-Mammographie absolut mit der histologisch gemessenen Tumorgöße übereinstimmen. Die Abweichungen der in der jeweiligen Bildgebung gemessenen Tumorgöße von der histologischen Tumorgöße spiegeln sich im Abstand der Punkte von der Winkelhalbierenden wieder.

Zur genaueren graphischen Abbildung und weiteren Bewertung erfolgte die Auswertung mit folgendem in Abbildung 20 sichtbarem Bland-Altman-Diagramm.

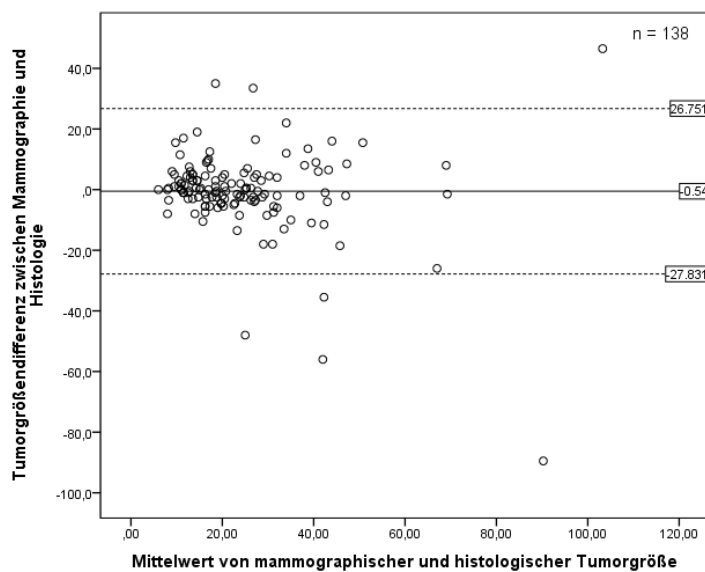


Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm von Mammographie und Histologie ohne mammographisch okkulte TNBC. Alle Größenangaben in mm.

Die in Abbildung 20 durchgezogene Linie stellt den Mittelwert der Tumorgößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie dar. Die beiden gestrichelten Linien sind der Mittelwert der Tumorgößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie $\pm 1,96 \cdot \text{Standardabweichung}$. Innerhalb der beiden gestrichelten Linien befindet sich das 95% Konfidenzintervall der Y-Achse.

Wenn nun alle 177 invasiven Läsionen, also ebenfalls die mammographisch okkulten invasiven Läsionen in diese deskriptive Statistik mit einfließen, so stellt sich das in Tabelle 14 und Abbildung 21 herausgearbeitete Ergebnis dar.

Deskriptive Statistik				
(N = 177)			Statistik	Standardfehler
Tumorgößendifferenz zwischen MX und Histologie	Mittelwert		-5,059	1,2547
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-7,535	
		Obergrenze	-2,583	
	Standardabweichung		16,6923	
	Minimum		-90,0	
	Maximum		46,5	

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Tumorgößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulten TNBC.

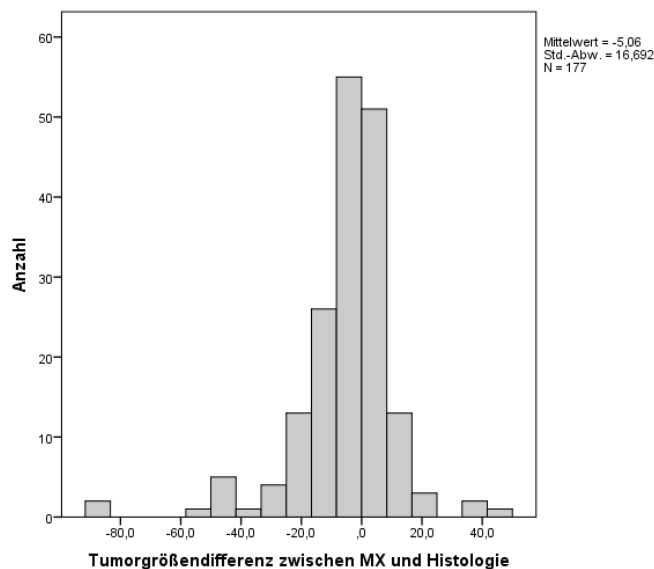


Abbildung 21: Tumorgößendifferenz zwischen Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulten TNBC. Die Angaben auf der X-Achse zeigen die Größendifferenz der invasiven TNBC zur Histologie in mm.

Bei dieser größeren Gruppe von Patientinnen mit allen invasiven Läsionen ist der Mittelwert -5,059 mm, das 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts reicht von -7,535 mm bis -2,583 mm. Das 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes schließt also nicht die Null mit ein und damit ist bei Zusammenlegen aller Patientinnen mit einer invasiven Läsion die konventionelle Mammographie im Mittel falsch. Zudem ist der Mittelwert mit -5,059 mm auch deutlicher von der Wahrheit (= 0 mm) entfernt.

Zur graphischen Darstellung der Schwankungsbreite der Abweichung der konventionell mammographisch bestimmten Tumorgöße von der histologischen Tumorgöße aller 177 Läsionen ist in Abbildung 22 eine Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender abgebildet.

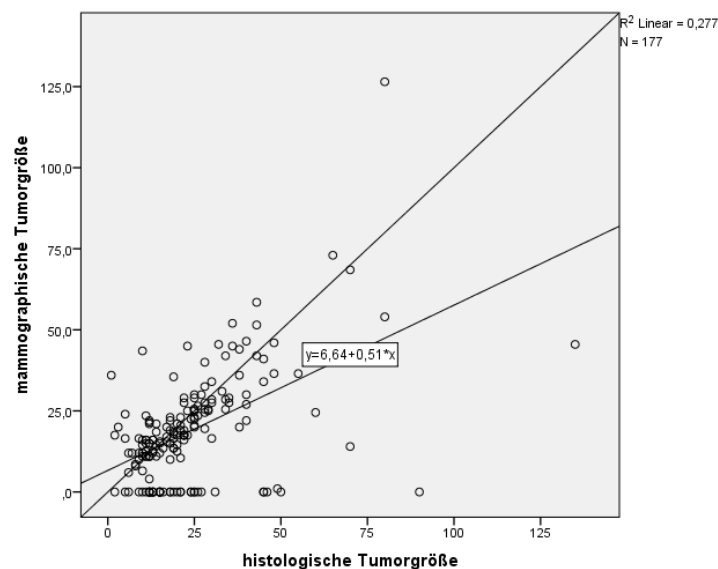


Abbildung 22: Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender von Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulten TNBC. Mammographische Tumorgöße aller 177 invasiven TNBC im Vergleich zur histologischen Tumorgöße in mm.

Die mammographisch okkulten TNBC stellen sich hierbei am unteren Rand der Grafik dar.

Zur genaueren graphischen Abbildung und weiteren Bewertung erfolgte die Darstellung in folgendem Bland-Altman-Diagramm (Abbildung 23).

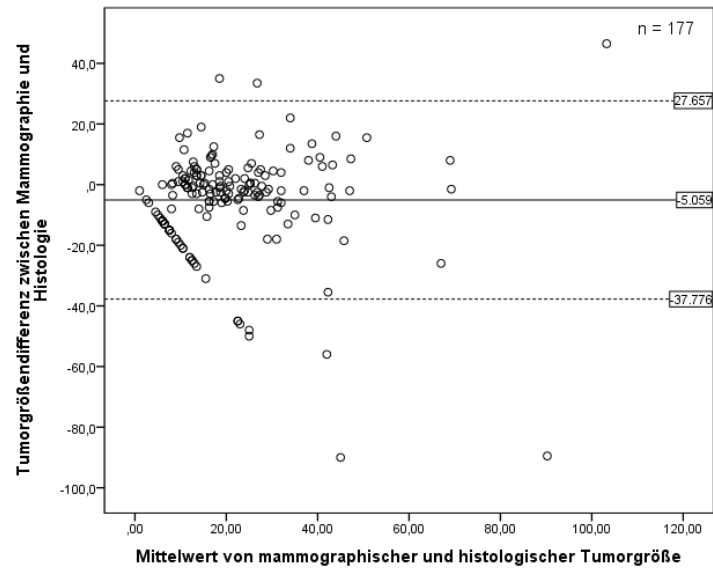


Abbildung 23: Bland-Altman-Diagramm von Mammographie und Histologie mit mammographisch okkulten TNBC. Alle Größenangaben in mm.

Die Bedeutung der Linien ist analog zu Abbildung 20. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert der Tumorgroessendifferenz zwischen Mammographie und Histologie dar, während die beiden gestrichelten Linien das 95% Konfidenzintervall der Y-Achse nach oben bzw. unten begrenzen. In dieser Abbildung stellen sich die mammographisch okkulten TNBC als absteigende Punkte dar.

3.2.4. Morphologie in der Mammographie

Die Morphologie der invasiven TNBC in der Mammographie konnte bei 138 invasiven Läsionen ausgewertet werden, da von den ursprünglich 189 Läsionen 39 mammographisch okkult waren und bei 12 Patientinnen ein DCIS diagnostiziert wurde. Bezüglich der mammographischen Form der invasiven Komponente ergab sich folgende Verteilung:

(N = 138)		[N]	[%]
Form	irregulär	63	45,7%
	rund	51	37,0%
	oval	24	17,4%

Tabelle 15: Mammographische Form der invasiven Komponente.

Der mammographische Rand der invasiven Komponente ist in der Tabelle 16 dargestellt.

(N = 138)		[N]	[%]
Rand	unscharf	112	81,2%
	spikuliert	15	10,9%
	umschrieben	7	5,1%
	mikrolobuliert	3	2,2%
	verdeckt	1	0,7%

Tabelle 16: Mammographischer Rand der invasiven Komponente.

Die Verteilung der mammographischen Dichte der invasiven Komponente auf die 3 Kategorien hyperdens, isodens oder hypodens ist in Tabelle 17 erkennbar.

(N = 138)		[N]	[%]
Dichte	hyperdens	88	63,8%
	isodens	45	32,6%
	hypodens	5	3,6%

Tabelle 17: Mammographische Dichte der invasiven Komponente.

Die häufigsten morphologischen Charakteristika der Mammographie bezüglich Form, Rand und Dichte sind eine irreguläre Form mit unscharfem Rand und hyperdenser Dichte. Von allen 138 invasiven Läsionen hatten 30 Läsionen (entspricht 21,7%) diese drei am häufigsten vorkommenden Charakteristika.

3.3. MR – Mammographie

Von 189 Patientinnen erhielten 126 (66,7%) eine präoperative MR-Mammographie. Diese sind im Median 50 Jahre alt. Das 25-/ 75-Perzentil liegt bei 43 / 61 Jahren. Die jüngste Patientin, die eine MR-Mammographie erhielt war 26 Jahre alt, die älteste Patientin 82 Jahre.

3.3.1. BI-RADS®-Einteilung in der MR-Mammographie

Analog zu der Mammographie wurden auch in der MR-Mammographie die TNBC Karzinome einer BI-RADS®-Kategorie zugeteilt. Diese Einteilung zeigt die folgende Tabelle 18.

(N = 126)	BI-RADS® 3	BI-RADS® 4	BI-RADS® 5
[N]	3	49	74
[%]	2,4	38,9	58,7

Tabelle 18: MR-mammographische BI-RADS®-Kategorien.

Von allen 126 Läsionen erschienen MR-mammographisch 123 (97,6%) suspekt und wurden in die entsprechenden BI-RADS®-Kategorien 4 oder 5 eingestuft. Hierunter

sind auch die 22 Patientinnen welche in der konventionellen Mammographie in die BI-RADS®-Kategorie 0 eingestuft wurden.

In die BI-RADS®-Kategorie 3 wurden 3 (2,4%) Patientinnen eingestuft. Diese 3, in der MR-Mammographie in BI-RADS®-Kategorie 3 eingeordnete Läsionen, waren mammographisch bereits suspekt und wurden dort in BI-RADS®-Kategorie 4 eingestuft.

Es traten keine Läsionen auf, welche MR-mammographisch in die BI-RADS®-Kategorien 0-2 eingestuft wurden.

3.3.2. Größenkorrelation in der MR-Mammographie

Analog zur Mammographie wurde auch die in der MR-Mammographie diagnostizierte Tumorgröße der 118 invasiven TNBC mit der postoperativen histopathologischen invasiven Tumorgröße korreliert. Hierfür galt ebenfalls ein Grenzwert von 10 mm als Kriterium für eine Korrelation. Lag die in der MR-Mammographie festgelegte Tumorgröße innerhalb von $\leq \pm 10\text{mm}$ wurde dies als Übereinstimmung mit der histopathologischen Tumorgröße gewertet.

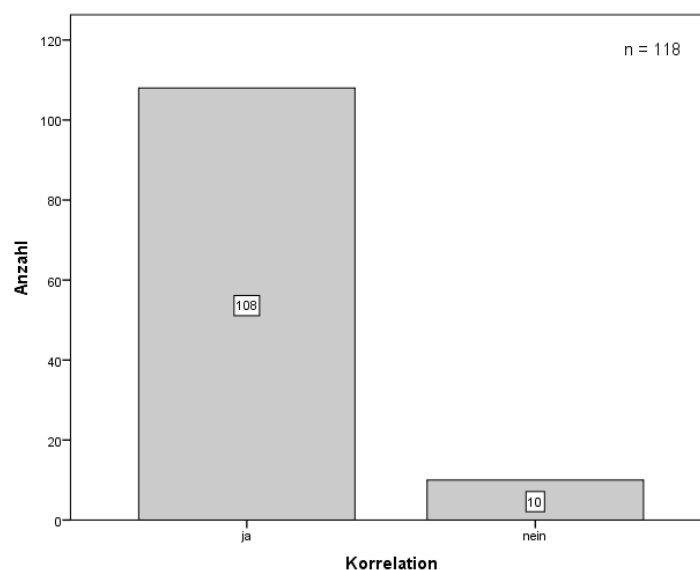


Abbildung 24: Größenkorrelation der invasiven Karzinome in der MR-Mammographie zum histopathologischen Befund. Die Korrelation wurde bei einem Größenunterschied von $\pm 10\text{mm}$ zwischen Mammographie und Histologie als gegeben angesehen.

Von allen 118 Patientinnen mit einem invasiven TNBC und durchgeführter präoperativer MR-Mammographie korrelierte die Bildgebung bei 108 Patientinnen (entspricht 91,5%).

Von diesen 10 nicht korrelierenden Herdläsionen wurden 7 als zu groß und 3 als zu klein beschrieben.

(N = 10) MR-tomographische Größe			
> 10 mm		< 10 mm	
[N]	[%]	[N]	[%]
7	70,0%	3	30,0%

Tabelle 19: MR-tomographisch nicht korrelierende Herdläsionen.

Von den 10 Patientinnen mit nicht korrelierender MR-Mammographie korrelierte die konventionelle Mammographie in 6 Fällen ebenfalls nicht.

Analog zur Auswertung der Mammographie wurde von allen 118 invasiven Läsionen mit MR-Mammographie die Differenz zwischen MR-Mammographie und histologischer Tumorgröße berechnet. Das hieraus entstehende Histogramm ist in Abbildung 25 dargestellt, während die dazugehörige Statistik in Tabelle 20 steht. Da in der MR-Mammographie im Gegensatz zur konventionellen Mammographie keine Läsionen okkult waren, sind alle 118 mit MR-Mammographie in die Statistik mit eingeflossen.

Deskriptive Statistik				
(N = 118)			Statistik	Standardfehler
Tumorgrößendifferenz zwischen MR und Histologie	Mittelwert		0,299	0,9130
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	-1,509	
		Obergrenze	2,107	
	Standardabweichung		9,9182	
	Minimum		-72,5	
	Maximum		25,5	

Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Tumorgrößendifferenz zwischen MR - Mammographie und Histologie.

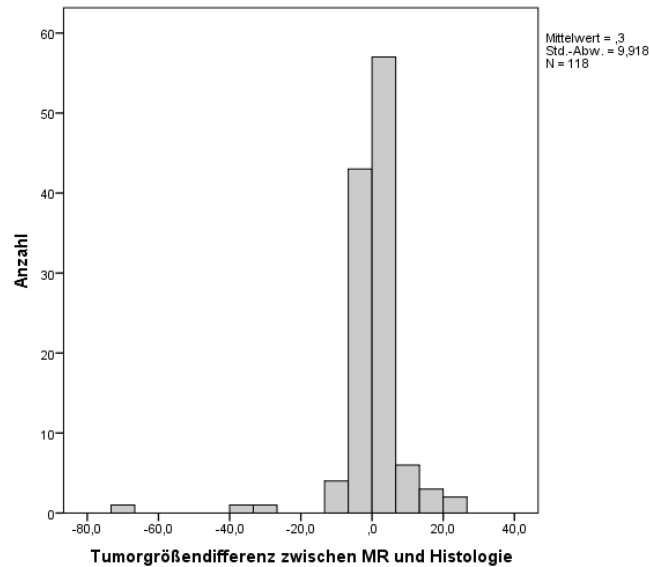


Abbildung 25: Tumorgrößendifferenz zwischen MR-Mammographie und Histologie. Die Angaben auf der X-Achse zeigen die Größendifferenz der invasiven TNBC zur Histologie in mm.

Der Mittelwert der Tumorgrößendifferenz zwischen MR-Mammographie und Histologie beträgt 0,299 mm, das 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes reicht von -1,509 mm bis 2,107 mm. Es schließt also die Null mit ein und ist daher im Mittel richtig. Zudem ist der Mittelwert mit 0,299 mm nicht weit von der Wahrheit (= 0 mm) entfernt. Die Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender für die MR-Mammographie ist in Abbildung 26 dargestellt.

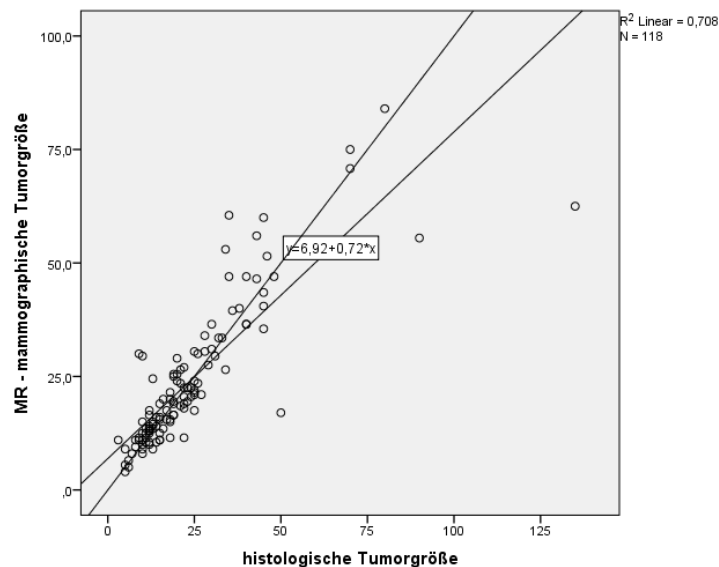


Abbildung 26: Punktwolke mit Regressionsgerade und Winkelhalbierender von MR-Mammographie und Histologie. MR-mammographische Tumorgöße der 118 TNC im Vergleich zur histologischen Tumorgöße in mm.

Zur besseren graphischen Darstellung der Schwankungsbreite der Abweichungen der MR-mammographisch bestimmten Tumorgöße von der histologischen Tumorgöße und um die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der konventionellen Mammographie zu vereinfachen, ist in Abbildung 27 ein Bland-Altman-Diagramm für alle 118 invasiven Läsionen in der MR-Mammographie dargestellt.

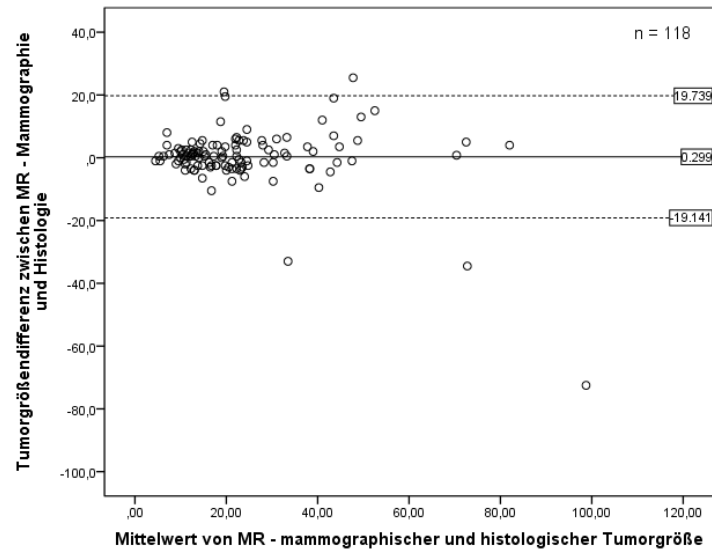


Abbildung 27: Bland-Altman-Diagramm von MR-Mammographie und Histologie. Alle Größenangaben in mm.

Die Bedeutung der Linien ist analog zu Abbildung 20. Die durchgezogene Linie in Abbildung 27 stellt den Mittelwert der Tumorgößendifferenz zwischen MR-Mammographie und Histologie dar. Die beiden gestrichelten Linien sind der Mittelwert der Tumorgößendifferenz zwischen MR-Mammographie und Histologie $\pm 1,96 \cdot \text{Standardabweichung}$. Sie begrenzen das 95% Konfidenzintervall der Y-Achse jeweils nach oben und unten.

3.3.3. Morphologie in der MR-Mammographie

Die 118 invasiven Läsionen mit einer präoperativen MR-Mammographie wurden bezüglich Begrenzung, Form und Anreicherungsform beurteilt.

Alle 118 invasiven Läsionen in der MR-Mammographie wurden als unscharf begrenzt beschrieben.

Die Form der invasiven Komponente gemäß BI-RADS[®]-Katalog sind in der Tabelle 21 dargestellt.

(N = 118)		[N]	[%]
Form	irregulär	60	50,8%
	rund	41	34,7%
	oval	17	14,4%

Tabelle 21: Form der invasiven Komponente bei MR-Mammographie.

Die verschiedenen Charakteristika des inneren Enhancement der Herdläsionen sind in der folgenden Tabelle 22 dargestellt. In der Mehrzahl der invasiven Läsionen reichte sich das Kontrastmittel randständig an.

(N = 118)		[N]	[%]
Anreicherungsform	Rand-Enhancement	58	49,2
	heterogen	50	40,4
	homogen	10	8,5

Tabelle 22: Anreicherungsform der invasiven Komponente im MR-Mammographie.

3.3.4. Kontrastmitteldynamik

Neben MR-Morphologie bei allen 118 Patientinnen mit einem invasiven TNBC wurde standardmäßig zur weiteren Beurteilung der Läsion zuerst eine initiale und nach 3 Minuten eine postinitiale Kontrastmitteldynamik durchgeführt.

(N = 118)		[N]	[%]
Initiale Kontrastmitteldynamik	50-100	1	0,8
	> 100	117	99,2

Tabelle 23: Initiale Kontrastmitteldynamik bei invasivem TNBC.

Hierbei wurde bei 117 invasiven Komponenten (99,2%) eine initiale Kontrastmitteldynamik von > 100 festgestellt, eine invasive Läsion (0,8%) hatte eine initiale Kontrastmitteldynamik von 50-100.

(N = 118)		[N]	[%]
Postinitiale Kontrastmitteldynamik	kontinuierlich steigend	6	5,1
	Plateau	31	26,3
	Wash out	81	68,6

Tabelle 24: Postinitiale Kontrastmitteldynamik bei invasivem TNBC.

Das postinitiale Kontrastmittel-Enhancement der invasiven Komponente zeigte sich bei 6 (5,1%) Läsionen kontinuierlich steigend, bei 31 (26,3%) plateauförmig und in 81 (68,6%) der Läsionen mit einer Wash out-Kinetik.

3.3.5. Tumorfokalität in der MR-Mammographie

Bei allen 118 invasiven Läsionen wurde standardmäßig die Fokalität in der MR-Mammographie erhoben. Die Ergebnisse der MR-Mammographie wurden mit den histologischen Resultaten in Tabelle 25 korreliert.

(N = 118)			Fokalität in der MR-Mammographie						Summe [N]
			unifokal		multifokal		multizentrisch		
			[N]	[%]	[N]	[%]	[N]	[%]	
histologische Fokalität	unifokal	BET	55	46,6%	2	1,7%	0	0,0%	57
		Ablatio	20	16,9%	3	2,5%	1	0,8%	24
	multifokal	BET	11	9,3%	2	1,7%	0	0,0%	13
		Ablatio	6	5,1%	7	5,9%	0	0,0%	13
	multizentrisch	BET	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0
		Ablatio	3	2,5%	4	3,4%	4	3,4%	11
Summe			[N]	95		18		5	

Tabelle 25: Korrelation der Tumorfokalität zwischen MR und Histologie sowie operativer Therapie.

Insgesamt wurden MR-mammographisch 88 von 118 Läsionen (entspricht 74,5%) korrekt der entsprechenden Tumorfokalität zugeordnet. Am häufigsten wurden die Läsionen in der MR-Mammographie mit 95 Läsionen als unifokal klassifiziert. In der histologischen Aufarbeitung erscheinen 81 Läsionen als unifokal. Es ist hervorzuheben, dass von den 95 MR-mammographisch unifokal erscheinenden Läsionen 75 (63,6%) nach histologischer Aufarbeitung korrekt klassifiziert wurden. Multifokalität wurde MR-mammographisch bei 9 (7,6%) Läsionen und Multizentrität bei 4 (3,4%) Läsionen korrekt klassifiziert. Die MR-mammographisch unifokal erscheinenden Läsionen wurden in 69,5% brusterhaltend operiert. Die MR-mammographisch multifokal erscheinenden Läsionen wurden 22,2% brusterhaltend operiert. Alle MR-mammographisch multizentrisch erscheinenden Läsionen wurden mastektomiert. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Fokalität der TNBC in der MR-Mammographie die Operationsmethode beeinflusst.

3.4. Operative Therapie

Nach Beurteilung der konventionellen und falls vorhanden MR-Mammographie wurde in Rücksprache mit den Patientinnen und im Einklang mit der Bildgebung die passende

Therapie ausgewählt. Diese bestand bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen aus einer operativen Entfernung der Tumorherde entweder per brusterhaltender, konservativer Operation oder per Mastektomie. Indikationen für eine Mastektomie waren ein ungünstiges Tumor-Brust-Größenverhältnis, ein multizentrisches TNBC, Hautbefall oder Einbruch in die umgebende Muskulatur, Wunsch der Patientin und eine vorliegende BRCA 1- oder 2-Mutation.

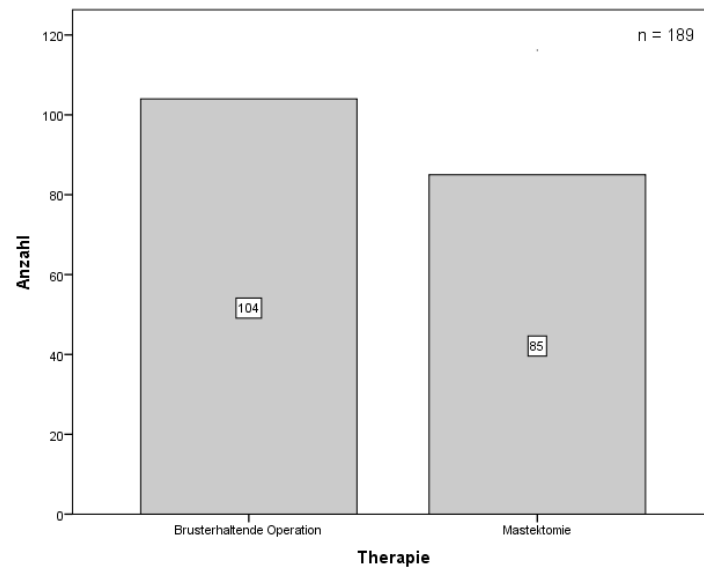


Abbildung 28: Therapie der TNBC.
Im Vergleich brusterhaltende Operation gegenüber Mastektomie.

Bei 104 von 189 Patientinnen (entspricht 55%) konnte eine konservative brusterhaltende Therapie durchgeführt werden, während bei 85 von 189 Patientinnen (45%) eine Mastektomie durchgeführt wurde.

3.4.1. Therapie bei Mammographie

Von den 63 Patientinnen nur mit Mammographie erhielten 27 Patientinnen (entspricht 42,9%) eine brusterhaltende Operation, während bei 36 Patientinnen (57,1%) eine Mastektomie erfolgte. Bei Patientinnen, die nur eine Mammographie erhielten, wurde eine Mastektomie prozentual häufiger durchgeführt als bei Patientinnen, die zusätzlich zur konventionellen Mammographie eine MR-Mammographie erhielten.

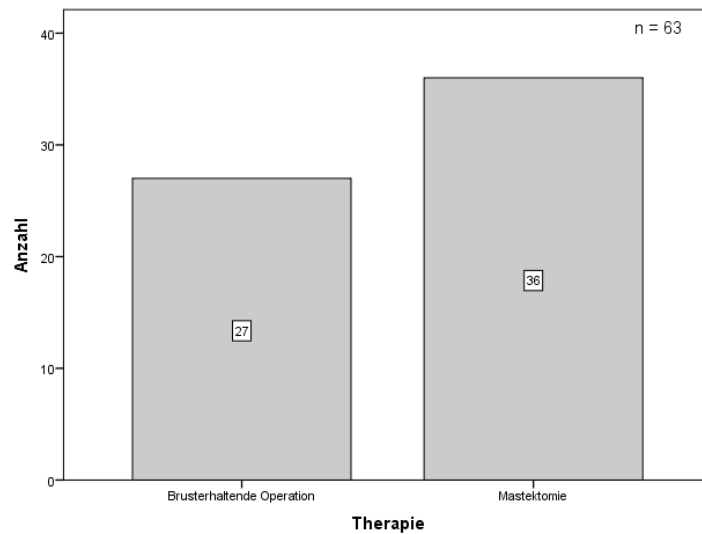


Abbildung 29: Therapie bei Mammographie.
Im Vergleich brusterhaltende Operation gegenüber Mastektomie.

3.4.2. Therapie bei Mammographie und MR – Mammographie

126 Patientinnen bekamen zusätzlich zur konventionellen Mammographie eine MR-Mammographie. Von diesen 126 Patientinnen konnten 77 (61,1%) brusterhaltend operiert werden. 49 Patientinnen (38,9%) wurden nach MR-Mammographie durch eine Mastektomie operiert.

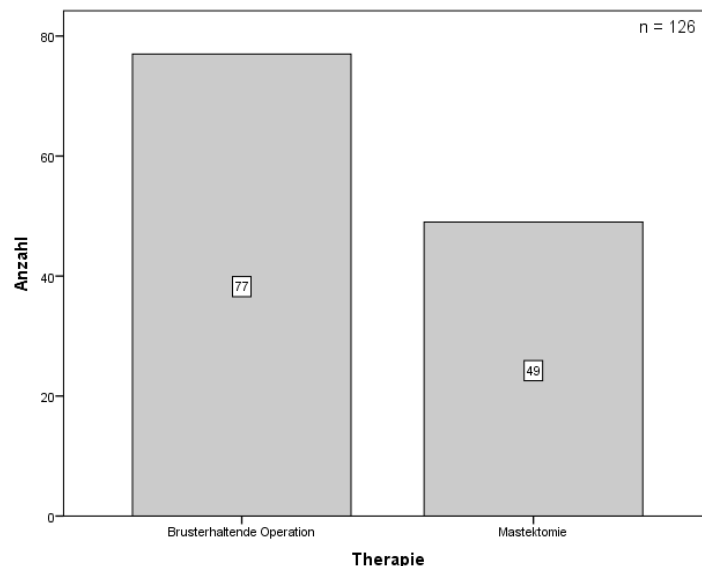


Abbildung 30: Therapie bei Mammographie und MR-Mammographie.

3.4.3. Therapieänderung durch MR-Mammographie

Von einer Therapieänderung durch die MR-Mammographie wurde bei Diskrepanz der Tumorgröße zwischen konventioneller und MR – Mammographie von > 10 mm

ausgegangen. Zusätzlich hierzu kam es zu einer Therapieänderung bei einer Änderung der Fokalität wie beispielsweise von unifokal zu multifokal oder multizentrisch.

Von allen 126 Patientinnen, welche nach der konventionellen Mammographie noch eine MR-Mammographie erhielten, kam es bei 47 Patientinnen (37,3%) noch zu einer Therapieänderung. Die anderen 79 Patientinnen (62,7%) wurden wie ursprünglich geplant operiert.

Unter den 47 Patientinnen, bei welchen es zu einer Therapieänderung aufgrund des MRT kam, wurde eine Mastektomie bei 28 Patientinnen (entspricht 59,6%) durchgeführt. So wurde bei 10 dieser 28 Patientinnen in der MR-Mammographie eine Multifokalität und bei 3 Patientinnen eine Multizentrität festgestellt. Bei weiteren 5 dieser 28 Patientinnen ist die Läsion mammographisch okkult und bei den restlichen 10 kommt es zu einem Größenunterschied von > 10 mm zwischen MR-Mammographie und konventioneller Mammographie.

Bei den anderen 19 Patientinnen mit Therapieänderung aufgrund MR-Mammographie waren in der konventionellen Mammographie 11 TNBC okkult. Die Läsion wurde in der MR-Mammographie entdeckt und konnte noch mittels BET operiert werden. Bei den anderen Patientinnen kam es zu einer vergrößerten Tumorexzision („wide excision“), da die MR-Mammographie einen größeren Tumor anzeigte als die konventionelle Mammographie. Zusammenfassend ist eine Mastektomie wahrscheinlicher, wenn es im Zuge der MR-Mammographie zu einer Therapieänderung kommt.

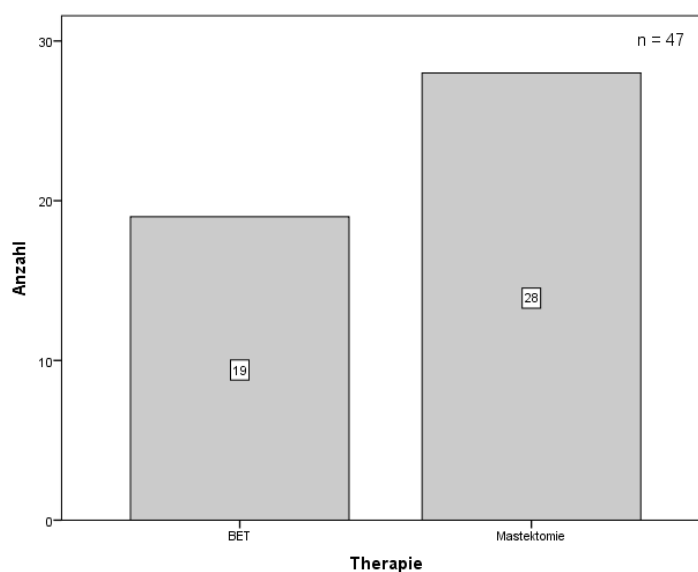


Abbildung 31: Therapie bei Therapieänderung durch MR-Mammographie.

4. Diskussion

4.1. Methodische Aspekte

Bei der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der bildgebenden Diagnostik retrospektiv ausgewertet. Die befundenden Radiologen der MR-Mammographien hatten Zugriff auf die Resultate der in allen Fällen bereits stattgefundenen konventionellen Mammographie. Da es sich deshalb um eine offene Studie handelt, wurde auf Bestimmung der Sensitivität und Spezifität verzichtet.

4.2. Studienpopulation

Aus 2293 Patientinnen konnten wir 189 Patientinnen in unsere vorliegende Studie aufnehmen. Dies entspricht nicht der Inzidenz des TNBC, welches 15-20% aller Mammakarzinome ausmacht [7]. Innerhalb der 2293 Patientinnen gab es einige Patientinnen mit einem TNBC, die bereits bei Erstvorstellung in der Universitätsklinik Tübingen neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und somit nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Der Altersmedian in unserem Patientinnenkollektiv lag bei Erstdiagnose bei 55 Jahren. In Deutschland ermöglicht das Brustkrebsfrüherkennungsprogramm für Frauen im Alter von 50-69 Jahren alle 2 Jahre eine Mammographie. So kann es in diesem Alter zu einer Häufung der Inzidenz kommen. In der Literatur finden sich ähnliche Angaben. Bauer et al. konnten in ihrer epidemiologischen Studie an 6370 TNBC erkrankten Frauen einen Altersmedian von 54 Jahren feststellen [99]. Die größte Altersgruppe der erkrankten Frauen in dieser Studie ist, vergleichbar mit Liedtke et al., zwischen 41 und 50 Lebensjahren [100].

77 Patientinnen (40,7%) wurden in der Prämenopause diagnostiziert. Dies allein ist aber nicht auswertbar, da neben dem Alter bei Menopause auch das Alter bei Menarche und damit die Dauer der Menstruation einen Risikofaktor darstellt [101]. Bei Patientenaufnahme wurde weder das Alter bei Menarche noch das Alter bei der Menopause erhoben. In der Literatur tritt das TNBC, wie in dieser Studie auch, gehäuft bei Frauen in der Prämenopause auf [1, 8]. Im Gegensatz hierzu findet sich bei Grady et al. in ihrer Studie über alle Mammakarzinome, ohne Berücksichtigung der Rezeptoren, ein Anteil von 78% an postmenopausalen Frauen [102].

Nicht alle Patientinnen mit einer präoperativen Mammographie bekamen auch eine präoperative MR-Mammographie. Die Patientinnen, welche eine präoperative MR-Mammographie zusätzlich erhalten haben sind im Median 5 Jahre jünger. Es gibt sowohl Studien bei denen die Patientenkollektive keinen signifikanten Unterschied aufweisen [103] als auch Studien mit einem Altersunterschied zwischen beiden Patientenkollektiven [102]. Diese Studien unterscheiden jedoch nicht zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen, beinhalten also nicht ausschließlich Patientinnen mit TNBC sondern alle Arten eines Mammakarzinoms.

Der Median der histologischen Tumorgöße in dieser Studie betrug 20 mm. Die Studie von Bauer et al. hatte einen Median von 22 mm. Beide Größen sind über der medianen Tumorgöße aller Mammakarzinome von 17 mm [99].

Die Verteilung der histologischen Subtypen in unserer Studie ist ähnlich zu der Studie von Kim et al. In dieser Studie beträgt der Anteil an invasiven duktalem Karzinomen 88,9% [104]. Bei Zhao et al. ist der Anteil an invasiv duktalem Karzinomen in ihrer Studie mit 19828 Patienten mit TNBC bei 91,5% [105]. In der vorliegenden Studie sind 87,6% aller TNBC invasiv-duktales Karzinome. Dies deckt sich mit der Lehrmeinung, dass invasiv-duktales Karzinome die häufigste histologische Subgruppe stellen [106, 107]. Invasiv-duktales Karzinome kommen in der durchschnittlichen Tumorpopulation des Mammakarzinoms in 70 – 80% der Fälle vor [108].

Beide Ergebnisse passen zu der gängigen Aussage, dass das TNBC häufiger bei jüngeren Frauen im weiter fortgeschrittenen Stadium beobachtet wird. Das TNBC wird tendenziell bei einer größeren Tumorgöße entdeckt und ist dann über das Stadium einer Präkanzerose hinaus mit entsprechender aggressiverer Klinik [7, 28, 100, 109, 110].

4.3. Mammographie

4.3.1. BI-RADS®-Kategorisierung

Die BI-RADS®-Kategorisierung der konventionellen Mammographie in der vorliegenden Studie ergab bei 153 Patientinnen (81%) einen suspekten Befund. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass 19% der Patientinnen eine mammographisch okkulte Läsion hatten. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der Literatur kommt zu ähnlichen Resultaten. So hatten bei Boisserie-Lacroix et al. in ihrer Studie zu den radiologischen

Eigenschaften von TNBC 85% der Patientinnen einen mammographisch suspekten Befund [111].

4.3.2. Größenkorrelation in der Mammographie

Bei 112 der 177 invasiven Herdläsionen (63,3%) korreliert die präoperative, mammographisch gemessene Tumorgröße mit dem histologischen Befund ± 10 mm Abweichung. Dies unterscheidet sich von der bei Hieken et al. beschriebenen Größenkorrelation von 85% [112]. Allerdings wurde in der Studie von Hieken et al. kein Unterschied zwischen den histologischen Subtypen gemacht. Eine niedrigere Größenkorrelation bei TNBC im Vergleich zu allen Mammakarzinomen bestätigt die schwierigere mammographische Diagnose des TNBC welche in der Literatur angegeben ist [57, 58, 104, 113]. Dies basiert auf dem oft untypischen mammographischen Erscheinungsbild des TNBC und jüngeren Patientinnenalter mit erhöhter Brustdichte. Insgesamt 65 Herdläsionen (36,7%) korrelieren mammographisch nicht mit der histologischen Tumorgröße. Hiervon sind 39 Herdläsionen (22% von 177 Patientinnen) okkult. In anderen retrospektiven Analysen sind 9,3% [57] oder 18% [58, 114] der TNBC in der Mammographie okkult. Ein möglicher Grund hierfür ist die höhere Brustdichte jüngerer Patientinnen, welche Herdläsionen in der Mammographie maskieren kann [22, 115, 116]. So sind 23 der 39 mammographisch okkulten Herdläsionen (59%) in sehr dichtem Brustparenchym (ACR D) lokalisiert. In dichtem und sehr dichtem Brustparenchym (ACR C und D) sind insgesamt 37 (95%) der mammographisch okkulten Herdläsionen.

Der Mittelwert der Tumorgrößendifferenz zwischen konventioneller Mammographie und Histologie aller 138 invasiver, mammographisch nicht okkulten Läsionen beträgt in dieser Studie -0,54 mm. Bei einem Vergleich dieser Ergebnisse mit der Literatur findet sich eine Übereinstimmung, die konventionelle Mammographie unterschätzt tendenziell die histologische Tumorgröße. In der Studie von Hieken et al. ist die mammographische Tumorgröße im Mittelwert 3,5 mm kleiner als die histologische Tumorgröße [112]. Bei Gruber et al ist die mammographische Tumorgröße im Mittelwert 1 mm kleiner als die histologische Tumorgröße [117]. Beide Studien haben nicht ausschließlich TNBC untersucht.

4.3.3. Morphologie

Die Form der invasiven Komponente in der Mammographie ist in der vorliegenden Studie bei 63 Herdläsionen (45,7%) irregulär, gefolgt von 51 runden Herdläsionen (37,0%) und 24 ovalen (17,4%). In der Literatur finden sich hierzu verschiedene retrospektive Studien zur Evaluation der mammographischen Eigenschaften von TNBC an einem Patientinnenkollektiv von bis zu 133 TNBC. So ist bei Kim et al. bei 31 von 45 TNBC die irreguläre Form am meisten verbreitet [104]. In der Studie von Bae et al. ist die irreguläre Form bei 29 von 92 TNBC ebenfalls am häufigsten vertreten [113] und in der Studie von Krizmanich-Coniff et al. sind 65 von 133 TNBC mit einer irregulären Form beschrieben [118]. Eine irreguläre Form ist mammographisch ein Hinweis auf einen suspekten Befund, daher passt in diesen Fällen die Morphologie zur vorliegenden Histologie [91]. Im Gegensatz hierzu kommt bei Yang et al die ovale Form am häufigsten vor. Diese Studie hatte allerdings auch das kleinste Patientinnenkollektiv (N = 38) [119].

Der mammographische Rand ist in dieser Studie bei 112 Herdläsionen (81,2%) unscharf und bei 15 (10,9%) spikuliert. In den Studien von Kim et al. [104], Bae et al. [113], Krizmanich-Conniff et al. [118] und Yang et al. [119] ist der mammographisch unscharfe Rand als die häufigste Form der Berandung beschrieben. Die Verteilung der weiteren Rand-Charakteristika variiert danach in jeder Studie der oben genannten Studien etwas. Sowohl das mammographische Beschreibungskriterium eines unscharfen Randes als auch das eines spikulierten Randes sind nach BI-RADS Kriterien eines malignomsuspekten, biopsiebedürftigen Befundes [91].

Bezüglich der mammographischen Dichte der TNBC sind in dieser Studie die hyperdensen Herdläsionen mit N = 88 (63,8%) am häufigsten. Gefolgt von isodensen Herdläsionen mit N = 45 (32,6%) und 5 hypodensen TNBC (3,6%). Bei Kim et al. kommen die hyperdensen Herdläsionen ebenfalls am häufigsten vor, gefolgt von isodensen Herdläsionen [104]. Die anderen oben aufgeführten Studien haben die mammographische Dichte nicht ausgewertet. Woods et al. kommen in ihrer Studie über mammographische Dichte in Herdläsionen ohne Kalzifikation zu dem Schluss, dass Hyperdensität signifikant mit Malignität assoziiert ist und daher für den befundenden Radiologen ein Hinweis auf die Dignität des Befundes geben kann [96].

Ein Sonderfall hierbei sind die G3 charakterisierten Mammakarzinome mit zentraler Nekrose. Bei diesen stellt sich trotz hoher Malignität aufgrund der zentralen Nekrose bildgebend eine geringe Dichte dar. Zudem kann dieser Tumorart aufgrund der sehr schnellen Wachstumskinetik öfters eine desmoplastische Begleitreaktion fehlen, welche sich mammographisch als tumortypisch spikuliert darstellen würde.

4.4. MR-Mammographie

4.4.1. BI-RADS®-Kategorisierung

In der MR-Mammographie wurde keine Herdläsion in die BI-RADS®-Kategorie 0 – 2 eingestuft. Es waren alle Aufnahmen aussagekräftig und keine unauffällig. Nur 3 Herdläsionen (2,4%) wurden in die BI-RADS®-Kategorie 3 eingestuft: wahrscheinlich gutartiger Befund. Diese 3 Herdläsionen wurden mammographisch in BI-RADS®-Kategorie 4 eingestuft und daher biopsiert und anschließend operiert.

Die Kinetik in der MRM stellt ein wesentliches Kriterium zur BI-RADS®-Kategorisierung dar. G1 Karzinome enhance teilweise noch nicht malignomtypisch, während bei fortgeschritteneren G3 Karzinomen durch eine zentrale Nekrose das Enhancement im Randbereich anders ist als im Zentrum. Die vorliegenden als BI-RADS® 3 kategorisierten Läsionen waren histologisch als G3 klassifiziert.

123 Herdläsionen (97,6%) wurden als MR-mammographisch suspekt in die BI-RADS®-Kategorien 4 oder 5 eingestuft. Die standardisierte BI-RADS®-Kategorisierung ist also eine gute Möglichkeit maligne Befunde zu entdecken. Diese Resultate decken sich mit Ergebnissen der Literatur. So wurde in einer Studie von Boisserie-Lacroix et al. alle 13 TNBC MR-mammographisch in eine suspekte BI-RADS®-Kategorie 4 oder 5 eingestuft [120]. Mahoney et al. kamen in ihrer retrospektiven Studie über den positiven prädiktiven Wert der BI-RADS®-Kategorisierung in der MR-Mammographie mit 969 Patientinnen zu dem Ergebnis, dass diese sich zur Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit möglicher Malignität gut eignet [121].

4.4.2. Größenkorrelation in der MR-Mammographie

Bei 108 von 118 Patientinnen (91,5%) mit invasivem TNBC korreliert die Größe der MR-Mammographie mit dem histologischen Befund. Bei insgesamt 10 von 118 Patientinnen (8,5%) korrelierte die MR-mammographische Größe nicht mit der histologischen Tumorgröße. Im Gegensatz zur konventionellen Mammographie wurde

in der MR-Mammographie jedes TNBC entdeckt, d.h. es gab keine okkulten Tumore. Lediglich die Größenangaben stimmten bei 10 Patientinnen nicht. Diese Ergebnisse sind im Einklang zur Literatur. So konnten Boisserie-Lacroix et al. in ihrer Studie zu den bildlichen Eigenschaften von TNBC alle 22 TNBC MR-mammographisch entdecken [120]. Bei Chen et al. gab es in ihrer Studie zu den MR-mammographischen Eigenschaften von TNBC an 29 Patientinnen ebenfalls kein okkultes TNBC [122]. Sung et al. konnten in ihrer Studie mit der gleichen Fragestellung wie Boisserie-Lacroix an 140 TNBC ebenfalls MR-mammographisch alle 140 TNBC entdecken [123].

Von den 10 in MR-Mammographie nicht korrelierenden Herdläsionen wurden 7 größer eingeschätzt als die anschließende histologische Untersuchung ergab. Hierzu gibt es Studien welche beschreiben, dass die MR-Mammographie tendenziell die Größe der Läsionen überschätzt. Grimsby et al. zeigten in ihrer retrospektiven Studie an 190 Patientinnen, dass die MR-Mammographie in 33% die histologische Tumorgöße überschätzt. Allerdings wurden in dieser Studie nicht ausschließlich TNBC untersucht [124]. Lai et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie an 682 Patientinnen über den Größenvergleich zwischen MR-Mammographie und Histologie herausarbeiten, dass eine Größenüberschätzung der MR-Mammographie insbesondere bei einer MR-mammographisch angegebenen Tumorgöße > 2 cm stattfindet [125]. Onesti et al. kommen in ihrer Studie zu einem gleichen Resultat [126]. Dies deckt sich mit der vorliegenden Studie. Die mediane Tumorgöße der MR-mammographisch nicht korrelierenden Herdläsionen ist 35mm. Diese Ergebnisse sollten bei der Therapieentscheidung bezüglich brusterhaltender Therapie berücksichtigt werden. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass sich in näherer Umgebung des Mammakarzinoms oft pathologisches Gewebe findet, weswegen die Patientinnen auch von der durch die MR-Mammographie überschätzten Tumorgöße und hierdurch weiteren Exzision profitieren [127].

4.4.3. Morphologie

Der Rand aller 118 invasiver TNBC mit MR-Mammographie wurde als nicht umschrieben beschrieben. Dies entspricht der Verteilung in der Literatur. Bei vielen Studien zu diesem Thema ist der nicht umschriebene Rand ebenfalls am häufigsten vertreten, so zum Beispiel bei Bae et al. (76%) [113], Sung et al. (74%) [123], Dogan et al. (61,8%) [57] und Uematsu et al. (61%) [128]. In einer Studie von Youk et al. ist der

umschriebene Rand mit 71,1% häufiger vertreten [129]. Da ein nicht umschriebener Rand ein Malignitätskriterium ist, passt diese eindeutige Verteilung zu den histologischen Befunden.

Die Form der in dieser Studie ausgewerteten invasiven Komponente teilt sich zu 50,8% auf irregulär, 34,7% auf rund und 14,4% auf oval auf. Hierzu gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Bae et al. verzichten in ihrer retrospektiven Studie mit 92 Patientinnen auf eine Differenzierung zwischen runder und ovaler Form, sodass diese in ihrer Studie am häufigsten vorkommt, gefolgt von der irregulären Form [113]. Dogan et al. verzichten in ihrer retrospektiven Studie an 44 Patientinnen ebenfalls auf eine Differenzierung zwischen runder und ovaler Form, sodass diese Form in ihrer Studie als häufigstes vorkommt, gefolgt von der lobulären Form [57]. Durch die Differenzierung in dieser Studie zwischen runder und ovaler Form ist die Verteilung daher anders als in den angegebenen Studien. Würde auf diese Differenzierung verzichtet wären die Literaturergebnisse mit der eigenen Studie zu vergleichen. Youk et al. differenzieren zwischen runder und ovaler Form. In ihrer Studie mit 58 Patientinnen ist die ovale Form am häufigsten, gefolgt von der irregulären Form [129]. Uematsu et al differenzieren in ihrer Studie mit 56 Patientinnen ebenfalls zwischen runder und ovaler Form. Aufgrund dieser Differenzierung kommt bei ihrer Studie die lobulierte Form mit 41% am häufigsten vor, gefolgt von der ovalen und hiernach der runden Form. Würden Uematsu et al. auf die Differenzierung zwischen runder und ovaler Form verzichten, so wäre diese Form in ihrer Studie ebenfalls häufiger [128]. Im Gegensatz hierzu ist bei Sung et al. in ihrer retrospektiven Studie mit 140 Patientinnen die lobulierte Form mit 61% am häufigsten vertreten [123]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die MR-mammographische Form zwischen den verschiedenen Studien variiert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die, trotz BI-RADS[®]-Kategorisierung, subjektive Einschätzung der Form durch den befundenden Radiologen sowie die unterschiedlichen MR-mammographischen Größen der jeweiligen Läsionen.

Die Kontrastmittelaufnahme innerhalb der abnormal erscheinenden Struktur ist in dieser Studie zu 49,2% Rand-Enhancement, zu 40,4% heterogen und 8,5% homogen. In den im oberen Abschnitt erwähnten Studien von Bae et al, Uematsu et al., Youk et al. Dogan et al. sowie Sung et al. ist ebenfalls das Rand-Enhancement immer die häufigste innere Kontrastmittelaufnahme. Zudem folgt in allen Studien als zweithäufigstes die

heterogene vor der homogenen Kontrastmittelaufnahme. Das Ergebnis dieser Studie deckt sich also mit den Angaben der Literatur und dem Verständnis, dass das Rand-Enhancement ein Hinweis auf Malignität ist [57, 113, 123, 128, 129]. Youk et al., Angelini et al. sowie Uematsu vergleichen in ihren Studien zudem die MR-mammographischen Eigenschaften von TNBC mit den histologisch anderen Mammakarzinomen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass das TNBC signifikant mehr Rand-Enhancement zeigt und werten daher Rand-Enhancement als radiologischen Hinweis auf ein TNBC. Rand Enhancement kann durch die hohe Angiogenese in der Tumorperipherie sowie zentrale Tumornekrose oder Tumorfibrose erklärt werden [128-130].

4.4.4. Kontrastmitteldynamik

Die postinitiale Kontrastmitteldynamik ist zu 68,6% als Wash out, zu 26,3% als Plateau und zu 5,1% als kontinuierlich steigend charakterisiert. Dass Wash out als postinitiale Kontrastmitteldynamik bei TNBC am häufigsten vorkommt ist in zahlreichen Studien belegt [57, 113, 123, 128, 129]. Die postinitiale Wash out Kontrastmitteldynamik ist allerdings kein Alleinstellungsmerkmal des TNBC. Sie tritt auch bei nicht TNBC häufig auf und wird daher im BI-RADS[®]-Katalog als suspekter Befund definiert [91, 113, 128].

4.4.5. Tumorfokalität

MR-mammographisch wurden insgesamt 88 der 118 invasiven Herdläsionen (74,5%) korrekt der histologischen Tumorfokalität zugeordnet. In 24 Fällen (20,3%) wurde die Fokalität MR-mammographisch überschätzt. Ein Beispiel hierfür ist ein histologisch unifokales TNBC, welches MR-mammographisch als multifokal oder multizentrisch beschrieben wird. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich benigne Tumore, Malignitätsvorstufen wie ein DCIS oder eine durch den Tumor bedingte entzündliche Umgebungsreaktion in der Umgebung der TNBC ebenfalls malignitätsverdächtig darstellen [131]. Eine Unterschätzung der Fokalität in der MR-Mammographie trat mit 6 Fällen (5%) deutlich seltener auf. In der Literatur überschätzte die MR-Mammographie die Fokalität der Tumore ebenfalls häufiger [132]. Durch Durchführung einer Biopsie vor der Operation zur Abklärung der Dignität, Mamma-Sonographie und Zweitbefundung der konventionellen Mammographie und Vergleich mit der MR-

Mammographie könnte die Rate an unnötig radikalen Operationen vermindert werden [131, 133].

In dieser Studie lässt sich ein Zusammenhang zwischen Tumorfokalität und Operationsmethode erkennen. Je weiter ausgebreitet der Tumor in der Brust erscheint, desto eher wird die Patientin radikal operiert. So werden bei einem MR-mammographisch unifokal erscheinenden TNBC 69,5% der Patientinnen mittels einer brusterhaltenden Therapie operiert. Bei den MR-mammographischen multifokalen TNBC bekommen 22,2% eine BET. Alle MR-mammographisch multizentrischen Läsionen wurden mastektomiert. Der Einfluss der Fokalität auf die Wahl der Operationsmethode ist in der Literatur gut dokumentiert. Kaufmann et al. sowie Ataseven et al. empfehlen in ihren Studien über den Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Mammakarzinomen unabhängig von der Chemotherapie bei multizentrischen Läsionen eine Mastektomie da bis dato die Resektion des Tumorbetts auch bei einer Komplettremission empfohlen wird [134, 135].

4.5. Therapie

4.5.1. Chirurgie

Die Mehrheit der Betroffenen, die an einem Mammakarzinom erkranken, wird im Verlauf ihrer Erkrankung chirurgisch therapiert. Hierbei wird die Operationsmethode abhängig vom Tumorstadium sowie der individuellen Situation der Betroffenen gewählt. Unterschieden wird zwischen einer Mastektomie und einer brusterhaltenden Operation. Dabei wird bei der brusterhaltenden Operation nicht nur der Tumor selbst, sondern auch ihm anliegendes gesundes Gewebe entfernt.

Vor dieser Operation wird meist der Wächter-Lymphknoten bestimmt. Dies ist der erste Lymphknoten im Abflussgebiet des Tumors. Intraoperativ wird dieser Lymphknoten ebenfalls entfernt und im Anschluss von einem Pathologen histologisch untersucht. Falls in diesem Lymphknoten Tumorzellen gefunden werden, spricht dies für eine lymphatische Metastasierung und weitere Lymphknoten entlang des Lymphabflusses müssen reseziert werden.

Standard ist aktuell, dass ein Tumor inklusive DCIS bis zu einem Durchmesser von 4,5 cm mittels brusterhaltender Therapie operiert wird. Bei einer Größe hierüber wird eine

Mastektomie empfohlen. Diese Entscheidung ist jedoch auch abhängig von der Brustgröße, des Tumorsubtyps sowie möglicher Größenreduktion durch die Operation. In der vorliegenden Studie konnte bei 104 der insgesamt 189 Patientinnen (55%) eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Bei Aufteilung dieser Resultate auf die jeweilige Bildgebung zeigt sich folgende Verteilung: Patientinnen mit alleiniger konventioneller Mammographie wurden zu 42,9% brusterhaltend operiert, während von den 126 Patientinnen welche zusätzlich noch eine MR-Mammographie bekommen haben 77 (61,1%) brusterhaltend operiert werden konnten. Zu einer Änderung der operativen Therapie durch MR-Mammographie kam es bei 47 Patientinnen (37,3%). In der Literatur findet sich für jede Art von Brustkrebs, also nicht speziell für TNBC, eine Änderung der Operation nach zusätzlicher MR-Mammographie von 11 – 31% [136-138]. Die Diskrepanz dieser Studie zur Literatur kann anhand der zusätzlichen Informationen durch die MR-Mammographie erklärt werden. TNBC erscheinen in der konventionellen Mammographie kleiner als die histologische Tumorgöße, teilweise sind sie auch okkult [57, 58]. Daher entspricht die höhere Änderungsrate zusätzlich durchgeführter MR-Mammographie bei TNBC gegenüber allen Mammakarzinomen den Erwartungen.

In dieser Studie wurde von diesen 47 Patientinnen bei 28 (59,6%) eine Mastektomie durchgeführt. Bei einer genaueren Untersuchung dieser 28 Patientinnen in der MR-Mammographie fällt auf, dass die Rate der multifokalen bzw. multizentrischen Karzinome im Vergleich zur Gesamtrate erhöht und die der unifokalen Karzinome erniedrigt ist. So sind von diesen 28 Patientinnen in der MR-Mammographie 15 Patientinnen unifokal (53,5%), 10 multifokal (35,7%) und 3 multizentrisch (10,7%), während in der gesamten Studienpopulation 74,6% unifokal, 18% multifokal und 7,4% multizentrisch sind. Diese Angaben können in der Literatur bestätigt werden, so konnten Debold et al. in ihrer Studie für die MR-Mammographie bei vorher stattgefundener konventioneller Mammographie in 31,2% einen neuen Fokus entdecken, welcher sich nach pathologischer Abklärung in 64,8% als maligne herausstellte [139]. Die Fokalität des Tumors wird durch die MR-Mammographie exakter klassifiziert, dies jedoch immer mit der Gefahr, vermehrt falsch positive Befunde zu beschreiben [139-141].

Neben den 28 Patientinnen mit Mastektomie aufgrund zusätzlich durchgeführter MR-Mammographie kam es bei 19 Patientinnen (40,7%) zu einer Therapieänderung aufgrund der MR-Mammographie, welche mittels BET operiert wurden. Von diesen 19 Patientinnen wurde bei 13 eine vergrößerte Tumorexzision (wide excision) durchgeführt, die MR-Mammographie zeigte also eine deutlich größere Läsion als die konventionelle Mammographie an, welche jedoch noch brusterhaltend operiert werden konnte. Bei 6 Patientinnen konnte aufgrund der zusätzlich durchgeführten MR-Mammographie die Operation noch brusterhaltend durchgeführt werden. Bei diesen Patientinnen wäre nach konventioneller Mammographie ansonsten eine Mastektomie erfolgt, da diese die Größe und Fokalität der Tumore nicht richtig beschrieben hat. Die konventionelle Mammographie hat bei diesen Läsionen die Größe überschätzt. Alle dieses Läsionen haben eine inhomogen dichte bzw. sehr dichte Brust (ACR C und D). Wenn es zu einer Therapieänderung im Zuge der Durchführung einer MR-Mammographie kommt, so ist eine Mastektomie wahrscheinlicher. Zum einen liegt dies an der Durchführung einer MR-Mammographie nach schlecht beurteilbarer konventioneller Mammographie beispielsweise aufgrund erhöhter Brustdichte und jüngerem Patientinnenalter und der hierdurch erhöhten Detektion ansonsten okkult maligner Befunde. Andererseits überschätzt die MR-Mammographie die Tumorgöße und Fokalität [132]. Zudem stellt die MR-Mammographie benigne Läsionen da, welche mit der konventionellen Mammographie übersehen werden. So wurden beispielsweise bei Liberman et al. bei 51% der Patientinnen durch die MR-Mammographie neue Befunde entdeckt welche ansonsten in der konventionellen Mammographie nicht bemerkt worden wären [142]. Daher erhöht eine präoperative MR-Mammographie die Rate an Mastektomien. Dieses Phänomen ist in der Literatur bereits beschrieben, so konnten Pengel et al. in ihrer retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass in der Kohorte mit MR-Mammographie und konventioneller Mammographie eine Mastektomie häufiger vorkam als in der Kohorte nur mit konventioneller Mammographie [143]. Ähnliche Resultate finden sich auch bei Deurloo et al.. Diese konnten in ihrer retrospektiven Studie bei 48 von 116 Patientinnen nach Durchführung einer MR-Mammographie einen zusätzlichen Fokus finden, welcher zu einer Therapieanpassung führte. Histologisch stellte sich der Fokus postoperativ in 60% als benigne heraus. Daher empfehlen die Autoren eine präoperative Biopsie dieser Läsionen um eine

Übertherapie zu vermeiden. Gleichzeitig schränken sie allerdings auch ein, dass diese Läsionen in ca. 50% sonographisch nicht sichtbar waren [144].

Über ein Rezidiv oder Langzeitüberleben nach brusterhaltender Operation beziehungsweise Mastektomie kann in dieser Studie nicht geurteilt werden, da diese Daten nicht erhoben wurden. Veronesi et al. konnten bei ihrer Studie an 701 Patientinnen zwischen den beiden Therapien bezüglich Rezidivrate und Langzeitüberleben keinen Unterschied feststellen [145].

4.5.2. Radiatio

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung von Mammakarzinomen ist die Strahlenbehandlung. Diese wird meist an eine brusterhaltende Operation angeschlossen, dient der Zerstörung der eventuell zurückgebliebenen Tumorzellen in der Brust und senkt so das Rezidivrisiko. Über die Radiatio wurden in dieser Studie keine Daten erhoben.

4.5.3. Chemotherapie

Das primäre Mammakarzinom kann selbst bei kleinsten invasiven Karzinomen (<0,5 cm Durchmesser) nach radikaler Exzision und Bestrahlung Fernmetastasen entwickeln [84]. Dieser Prozess kann auch durch lokale Therapiemaßnahmen wie beispielweise Operation und Radiatio nicht verhindert werden und eine weitere systemische Therapie ist notwendig. Hierzu gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten, welche abhängig von ihrem Zeitpunkt prinzipiell in neoadjuvant und adjuvant unterteilt werden.

Bei der neoadjuvanten Therapie handelt es sich um eine Therapie, die vor der Operation stattfindet. Diese wird hauptsächlich bei großen Tumoren, primärer Inoperabilität (TNM-Stadium T4), beim inflammatorischen Mammakarzinom sowie tendenziell jüngeren Patientenalter und schlecht differenzierter Histologie (G3 nach Elston und Ellis) eingesetzt. So kann man durch diese Therapieoption die Tumorgöße verkleinern, um eine eventuelle Mastektomie zu vermeiden oder eine initial aufgrund der Tumorausbreitung kontraindizierte Operation zu ermöglichen [146, 147].

Bei der adjuvanten Therapie handelt es sich um eine Therapie, die nach der Operation durchgeführt wird. Die Anwendung der Therapie ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem Tumorsubtyp, dem Alter der Patientin, der Tumorgöße, dem Lymphknotenstatus und dem Hormonrezeptorstatus des Tumors. Anhand dieser Daten

kann der Nutzen einer Chemotherapie erwogen und diese dem Patienten empfohlen werden. Für Patienten mit einem TNBC ist die Chemotherapie die Hauptstütze der adjuvanten Therapie, da andere Therapeutika bei diesem Tumorsubtyp im Vergleich zu den Chemotherapeutika deutlich schlechter wirken [148].

Bezüglich des rezidivfreien- und des Gesamtüberlebens gibt es keine Unterschiede in Bezug auf neoadjuvante im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie. Bei der neoadjuvanten Chemotherapie konnte die Rate an brusterhaltenden Operationen um ca. 10% erhöht werden [84]. Daher sollte bei der Entscheidung für eine Chemotherapie immer in Betracht gezogen werden, diese bereits vor der Operation zu beginnen. Zusammenfassend ist die Chemotherapie derzeit bei Brustkrebs lediglich eine Ergänzung zu Operation und Radiation und sollte nicht als alleinige Therapie angewendet werden. Eine Änderung dieses Prinzips wird aktuell diskutiert da postoperativ nach neoadjuvanter Chemotherapie bei vielen Tumoren eine pathologische Komplettremission festgestellt wurde [149]. Zur zuverlässigen Diagnosemethode einer pathologischen Komplettremission ohne Operation führt das Universitätsklinikum Heidelberg derzeit die RESPONDER-Studie durch.

In der vorliegenden Studie sind die Daten zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie nicht erhoben worden.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie konnte eine Korrelation zwischen der MR-mammographisch gemessenen Tumorgröße und der histologischen Tumorgröße in einem Referenzrahmen von ± 10 mm gezeigt werden.

Die konventionelle Mammographie zeigte sich der MR-Mammographie unterlegen. In dem angegebenen Referenzrahmen von ± 10 mm Abweichung bei der radiologischen Größenbestimmung stimmten mammographisch 63,3% der TNBC mit der histologischen Tumorgröße überein. MR-mammographisch stimmten 91,5% der TNBC mit der histologischen Tumorgröße überein. Dieser Unterschied kann unter anderem durch die Anzahl der mammographisch okkulten TNBC begründet werden. MR-mammographisch war kein TNBC okkult.

Patientinnen mit einem TNBC profitieren daher von einer MR-Mammographie. Dies gilt insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe und jüngerem Patientinnenalter da hierdurch eine bessere Detektion und Größenbestimmung des Primärtumors sowie eine bessere Detektion möglicher okkulten weiterer Herde und einer möglichen Multifokalität oder Multizentrität ermöglicht wird. Vor einer prozeduralen Änderung ist zur histopathologischen Sicherung der Diagnose eine Biopsie zu empfehlen. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie ist zu erwägen weitere Daten der Patientinnen zu erheben um ergänzende Informationen bezüglich eines Langzeit-Verlaufs inklusive Rezidivrate und Langzeitüberleben zu erhalten.

6. Literaturverzeichnis

1. Boyle, P., *Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations*. *Annals of Oncology*, 2012. **23**(suppl 6): p. vi7-vi12.
2. Rhiem, K. and R.K. Schmutzler, *Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms*. *Der Onkologe*, 2015. **21**(3): p. 202-210.
3. Malvezzi, M., et al., *European cancer mortality predictions for the year 2013*. *Annals of Oncology*, 2013. **24**(3): p. 792-800.
4. *Krebs in Deutschland 2009/2010*, Z.f.K.G.d. Bundes, Editor. 2013, Robert Koch Institut
5. Yip, C.H. and B.O. Anderson, *The Breast Health Global Initiative: clinical practice guidelines for management of breast cancer in low- and middle-income countries*. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2007. **7**(8): p. 1095-1104.
6. Hyslop, T., et al., *Population and target considerations for triple-negative breast cancer clinical trials*. *Biomarkers in Medicine*, 2013. **7**(1): p. 11-21.
7. Brouckaert, O., et al., *Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies*. *Int J Womens Health*, 2012. **4**: p. 511-20.
8. Metzger-Filho, O., et al., *Dissecting the Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. **30**(15): p. 1879-1887.
9. Hamajima N, H.K., Tajima K et al., *Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease*. *Br J Cancer*, 2012. **87**(11): p. 1234-1245.
10. Reynolds, P., *Smoking and Breast Cancer*. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2013. **18**(1): p. 15-23.
11. Shapira, I., et al., *Evolving Concepts: How Diet and the Intestinal Microbiome Act as Modulators of Breast Malignancy*. *ISRN Oncology*, 2013. **2013**: p. 10.
12. Stauber, M. and T. Weyerstahl, *Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2005. **2. Auflage**.
13. Cancer, T.I.A.f.R.o., *Pathology & Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs* P.D. F.A. Tavassoéli, Editor. 2003: Lyon.
14. Gierisch, J.M., et al., *Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2013.
15. Vessey, M. and D. Yeates, *Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study*. *Contraception*, (0).
16. Silvera, S.N., A. Miller, and T. Rohan, *Oral Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer among Women with a Family History of Breast Cancer: a Prospective Cohort Study*. *Cancer Causes & Control*, 2005. **16**(9): p. 1059-1063.
17. Cancer, C.g.o.H.F.i.B., *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer*. *The Lancet*, 1997. **350**(9084): p. 1047-1059.
18. González-Jiménez, E., et al., *Breastfeeding and the prevention of breast cancer: a retrospective review of clinical histories*. *Journal of Clinical Nursing*, 2013: p. n/a-n/a.
19. Shuen, A. and W. Foulkes, *Inherited Mutations in Breast Cancer Genes—Risk and Response*. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2011. **16**(1): p. 3-15.
20. Lee, E.-H., et al., *Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis*. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010. **122**(1): p. 11-25.

21. Fostira, F., et al., *Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study*. Breast Cancer Research and Treatment, 2012. **134**(1): p. 353-362.
22. Boyd, N.F., et al., *Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(3): p. 227-236.
23. Kerlikowske, K., *The Mammogram That Cried Wolfe*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(3): p. 297-300.
24. Apostolou, P. and F. Fostira, *Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 747318.
25. Liaw, D., et al., *Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome*. Nat Genet, 1997. **16**(1): p. 64-67.
26. Folkins, A.K. and T.A. Longacre, *Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment*. Histopathology, 2013. **62**(1): p. 2-30.
27. Pierobon, M. and C. Frankenfeld, *Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis*. Breast Cancer Research and Treatment, 2013. **137**(1): p. 307-314.
28. Dolle, J.M., et al., *Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer in Women Under the Age of 45 Years*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2009. **18**(4): p. 1157-1166.
29. Cancer, I.A.f.R.o., *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. 2012, Lyon.
30. Ehemann, C.R., et al., *The Changing Incidence of In situ and Invasive Ductal and Lobular Breast Carcinomas: United States, 1999-2004*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2009. **18**(6): p. 1763-1769.
31. Boughey, J., et al., *Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Carcinoma May Not Improve Rates of Breast Conservation*. Annals of Surgical Oncology, 2009. **16**(6): p. 1606-1611.
32. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. C. W. Elston & I. O. Ellis. Histopathology 1991; 19; 403-410. Histopathology, 2002. **41**(3a): p. 151-2, discussion 152-3.
33. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, D.K.e.V.u.D.K.e.V., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2012*.
34. Bartsch, R., et al., *Triple-negative breast cancer*. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2010. **160**(7-8): p. 174-181.
35. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Annals of Oncology, 2011. **22**(8): p. 1736-1747.
36. Kaufmann, M., et al., *Breakthroughs in research and treatment of early breast cancer: an overview of the last three decades*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2013. **288**(6): p. 1203-1212.
37. Brenton, J.D., et al., *Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application?* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(29): p. 7350-7360.
38. Huang, B., M. Warner, and J.A. Gustafsson, *Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy*. Mol Cell Endocrinol, 2014.
39. Brisken, C. and B. O'Malley, *Hormone Action in the Mammary Gland*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2010. **2**(12).
40. Murphy, L.C. and E. Leygue, *The role of estrogen receptor-beta in breast cancer*. Semin Reprod Med, 2012. **30**(1): p. 5-13.

41. Obr, A.E. and D.P. Edwards, *The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer*. Mol Cell Endocrinol, 2012. **357**(1-2): p. 4-17.
42. Diep, C.H., et al., *Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers*. J Mol Endocrinol, 2015. **54**(2): p. R31-53.
43. Emde, A., W.J. Kostler, and Y. Yarden, *Therapeutic strategies and mechanisms of tumorigenesis of HER2-overexpressing breast cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2012. **84 Suppl 1**: p. e49-57.
44. Kümler, I., M.K. Tuxen, and D.L. Nielsen, *A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer*. Cancer Treatment Reviews, 2014. **40**(2): p. 259-270.
45. Perez, E.A., et al., *HER2 testing: Current status and future directions*. Cancer Treatment Reviews, 2014. **40**(2): p. 276-284.
46. Pathmanathan, N. and R.L. Balleine, *Ki67 and proliferation in breast cancer*. J Clin Pathol, 2013. **66**(6): p. 512-6.
47. Zurrida, S., et al., *High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy*. Eur J Cancer, 2013. **49**(15): p. 3083-92.
48. Carey, L.A., et al., *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2492-502.
49. Sorlie, T., et al., *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(14): p. 8418-23.
50. Cowell, C.F., et al., *Progression from ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer: Revisited*. Molecular Oncology. **7**(5): p. 859-869.
51. Bijker, N., et al., *Is DCIS breast cancer, and how do I treat it?* Curr Treat Options Oncol, 2013. **14**(1): p. 75-87.
52. *Das Mammographie-Screening-Programm in Deutschland*. 2017 26.04.2017 [cited 2017 29.06.2017].
53. Zwahlen, M. and M. Egger, *[Mammography screening]*. Ther Umsch, 2013. **70**(4): p. 205-12; discussion 212-3.
54. Fersis, N., et al., *[Clinical experience with large-core needle biopsies of the breast and evaluation of histopathology]*. Zentralbl Gynakol, 2001. **123**(3): p. 132-5.
55. *The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review*. Lancet, 2012. **380**(9855): p. 1778-86.
56. Weigel, S., et al., *Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density*. Eur Radiol, 2017. **27**(7): p. 2744-2751.
57. Dogan, B.E., et al., *Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(4): p. 1160-6.
58. Dogan, B.E. and L.W. Turnbull, *Imaging of triple-negative breast cancer*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 6**: p. vi23-9.
59. Esserman, L., Y. Shieh, and I. Thompson, *Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer*. Jama, 2009. **302**(15): p. 1685-92.
60. Kalager, M., et al., *Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program*. Ann Intern Med, 2012. **156**(7): p. 491-9.
61. Paci, E., *Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet*. J Med Screen, 2012. **19 Suppl 1**: p. 5-13.
62. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, *Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(6): p. 1159-69.

63. Lokate, M., et al., *Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk*. Am J Epidemiol, 2013. **178**(1): p. 101-9.
64. Martin, L.J., S. Minkin, and N.F. Boyd, *Hormone therapy, mammographic density, and breast cancer risk*. Maturitas, 2009. **64**(1): p. 20-6.
65. White, E., et al., *Variation in mammographic breast density by time in menstrual cycle among women aged 40-49 years*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(12): p. 906-10.
66. Baines, C.J., et al., *Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study*. Cancer, 1997. **80**(4): p. 720-4.
67. Sabate, J.M., et al., *Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation*. Radiographics, 2007. **27 Suppl 1**: p. S101-24.
68. Institutet, T.N.A.a.K., *"The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2003 - Press Release"*. . 2003:
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/press.html.
69. Ai, T., et al., *A historical overview of magnetic resonance imaging, focusing on technological innovations*. Invest Radiol, 2012. **47**(12): p. 725-41.
70. Damadian, R., *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. Science, 1971. **171**(3976): p. 1151-3.
71. Ross, R.J., et al., *Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials*. Radiology, 1982. **143**(1): p. 195-205.
72. Kaiser, W.A. and H. Kess, *[A prototype double coil for MR breast measurement]*. Rofo, 1989. **151**(1): p. 103-5.
73. Heywang, S.H., et al., *[Use of Gd-DTPA in the nuclear magnetic resonance study of the breast]*. Rofo, 1986. **145**(5): p. 565-71.
74. Heywang, S.H., et al., *MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA*. J Comput Assist Tomogr, 1986. **10**(2): p. 199-204.
75. Stout, N.K., et al., *Rapid increase in breast magnetic resonance imaging use: trends from 2000 to 2011*. JAMA Intern Med, 2014. **174**(1): p. 114-21.
76. Saslow, D., et al., *American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2007. **57**(2): p. 75-89.
77. Kuhl, C.K., et al., *Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8469-76.
78. Kuhl, C.K. and M. Braun, *[Magnetic resonance imaging in preoperative staging for breast cancer: pros and contras]*. Radiologe, 2008. **48**(4): p. 358-66.
79. Griebisch, I., et al., *Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer*. Br J Cancer, 2006. **95**(7): p. 801-810.
80. Levine, G.N., et al., *Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiovascular Devices: An American Heart Association Scientific Statement From the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: Endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. Circulation, 2007. **116**(24): p. 2878-2891.
81. Martin, E.T., et al., *Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(7): p. 1315-24.
82. Roguin, A., et al., *Modern pacemaker and implantable cardioverter/defibrillator systems can be magnetic resonance imaging safe: in vitro and in vivo assessment of safety and function at 1.5 T*. Circulation, 2004. **110**(5): p. 475-82.

83. Enders, J., et al., *Reduction of claustrophobia during magnetic resonance imaging: methods and design of the "CLAUSTRO" randomized controlled trial*. BMC Med Imaging, 2011. **11**: p. 4.
84. Kaufmann, M.e.a., *Die Gynäkologie*, S.-D.C. Manfred Kaufmann, Anton Scharl, Editor. 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
85. Chan, D.S.M., et al., *Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies*. Annals of Oncology, 2014. **25**(10): p. 1901-1914.
86. Crispo, A., et al., *BMI and breast cancer prognosis benefit: mammography screening reveals differences between normal weight and overweight women*. Breast, 2015. **24**(1): p. 86-9.
87. James, F.R., et al., *Obesity in breast cancer--what is the risk factor?* Eur J Cancer, 2015. **51**(6): p. 705-20.
88. Foulkes, W.D., I.E. Smith, and J.S. Reis-Filho, *Triple-Negative Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(20): p. 1938-1948.
89. Dent, R., et al., *Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **115**(2): p. 423-8.
90. Liedtke, C., et al., *Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(8): p. 1275-1281.
91. D'Orsi CJ, S.E., Mendelson EB, Morris EA, et al., *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. 2013, Reston, VA: American College of Radiology.
92. Balleyguier, C., et al., *BIRADS™ classification in mammography*. European Journal of Radiology, 2007. **61**(2): p. 192-194.
93. *ACR BI-RADS®*. 4 ed. 2006, Preston, VA: American College of Radiology.
94. Boyer, B., et al., *Variability and errors when applying the BIRADS mammography classification*. Eur J Radiol, 2013. **82**(3): p. 388-97.
95. Morris EA, C.C., Lee CH, et al, *ACR BI-RADS® Magnetic Resonance Imaging*. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 2013, Reston, VA, American College of Radiology.
96. Woods, R.W., et al., *The Mammographic Density of a Mass Is a Significant Predictor of Breast Cancer*. Radiology, 2011. **258**(2): p. 417-425.
97. Kuhl, C.K., [*Familial breast cancer: what the radiologist needs to know*]. Rofo, 2006. **178**(7): p. 680-7.
98. Fischer, U., *Atlas der MR-Mammografie*. Vol. 2. 2010, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
99. Bauer, K.R., et al., *Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype*. Cancer, 2007. **109**(9): p. 1721-1728.
100. Liedtke, C., et al., *The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer*. Breast Cancer Research and Treatment, 2013. **138**(2): p. 591-599.
101. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. The Lancet Oncology, 2012. **13**(11): p. 1141-1151.
102. Grady, I., H. Gorsuch-Rafferty, and P. Hadley, *Preoperative Staging with Magnetic Resonance Imaging, with Confirmatory Biopsy, Improves Surgical Outcomes in Women with Breast Cancer without Increasing Rates of Mastectomy*. The Breast Journal, 2012. **18**(3): p. 214-218.

103. Peters, N.H.G.M., et al., *Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: The MONET – Randomised controlled trial*. European Journal of Cancer, 2011. **47**(6): p. 879-886.
104. Kim, M.Y. and N. Choi, *Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes*. Acta Radiol, 2013. **54**(8): p. 889-94.
105. Zhao, S., et al., *Clinicopathologic features and prognoses of different histologic types of triple-negative breast cancer: A large population-based analysis*. European Journal of Surgical Oncology, 2018. **44**(4): p. 420-428.
106. Vuong, D., et al., *Molecular classification of breast cancer*. Virchows Arch, 2014. **465**(1): p. 1-14.
107. Dieci, M.V., et al., *Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities*. Oncologist, 2014. **19**(8): p. 805-13.
108. Malhotra, G.K., et al., *Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers*. Cancer biology & therapy, 2010. **10**(10): p. 955-960.
109. Stockmans, G., et al., *Triple-negative breast cancer*. Curr Opin Oncol, 2008. **20**(6): p. 614-20.
110. Griffiths, C.L. and J.L. Olin, *Triple Negative Breast Cancer: A Brief Review of its Characteristics and Treatment Options*. Journal of Pharmacy Practice, 2012. **25**(3): p. 319-323.
111. Boisserie-Lacroix, M., et al., *Radiological features of triple-negative breast cancers (73 cases)*. Diagn Interv Imaging, 2012. **93**(3): p. 183-90.
112. Hieken, T.J., et al., *Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size*. The American Journal of Surgery, 2001. **182**(4): p. 351-354.
113. Bae, M., et al., *Heterogeneity of triple-negative breast cancer: mammographic, US, and MR imaging features according to androgen receptor expression*. European Radiology, 2015. **25**(2): p. 419-427.
114. Wang, Y., et al., *Estrogen Receptor–Negative Invasive Breast Cancer: Imaging Features of Tumors with and without Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 Overexpression*. Radiology, 2008. **246**(2): p. 367-375.
115. Boyd, N.F., et al., *Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer*. The Lancet Oncology, 2005. **6**(10): p. 798-808.
116. Ma, L., et al., *Case-Control Study of Factors Associated With Failure to Detect Breast Cancer by Mammography*. Journal of the National Cancer Institute, 1992. **84**(10): p. 781-785.
117. Gruber, I.V., et al., *Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer*. BMC Cancer, 2013. **13**(1): p. 328.
118. Krizmanich-Conniff, K.M., et al., *Triple receptor-negative breast cancer: imaging and clinical characteristics*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **199**(2): p. 458-64.
119. Yang, W.-T., et al., *Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women*. Breast Cancer Research and Treatment, 2008. **111**(3): p. 405-410.
120. Boisserie-Lacroix, M., et al., *Triple-Negative Breast Cancers: Associations Between Imaging and Pathological Findings for Triple-Negative Tumors Compared With Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Breast Cancers*. The Oncologist, 2013. **18**(7): p. 802-811.
121. Mahoney, M.C., et al., *Positive Predictive Value of BI-RADS MR Imaging*. Radiology, 2012. **264**(1): p. 51-58.

122. Chen, J.H., et al., *Triple-negative breast cancer: MRI features in 29 patients*. *Ann Oncol*, 2007. **18**(12): p. 2042-3.
123. Sung, J.S., et al., *MR Imaging Features of Triple-Negative Breast Cancers*. *The Breast Journal*, 2013. **19**(6): p. 643-649.
124. Grimsby, G.M., et al., *Is there concordance of invasive breast cancer pathologic tumor size with magnetic resonance imaging?* *Am J Surg*, 2009. **198**(4): p. 500-4.
125. Lai, H.-W., et al., *Comparison of the Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging with Sonography in the Prediction of Breast Cancer Tumor Size: A Concordance Analysis with Histopathologically Determined Tumor Size*. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. **22**(12): p. 3816-3823.
126. Onesti, J.K., et al., *Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements*. *Am J Surg*, 2008. **196**(6): p. 844-48; discussion 849-50.
127. Kuroki, Y., et al., *Efficacy of MR Mammography (MRM) in Providing Preoperative Locoregional Information on Breast Cancer: Correlation between MRM and Histological Findings*. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2002. **1**(2): p. 73-80.
128. Uematsu, T., M. Kasami, and S. Yuen, *Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR Imaging and Pathologic Findings*. *Radiology*, 2009. **250**(3): p. 638-647.
129. Youk, J.H., et al., *Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes*. *European Radiology*, 2012. **22**(8): p. 1724-1734.
130. Angelini, G., et al., *Magnetic resonance (MR) features in triple negative breast cancer (TNBC) vs receptor positive cancer (nTNBC)*. *Clin Imaging*, 2018. **49**: p. 12-16.
131. Carin, A.-j., et al., *Relevance of breast MRI in determining the size and focality of invasive breast cancer treated by mastectomy: a prospective study*. *World Journal of Surgical Oncology*, 2017. **15**(1): p. 128.
132. Esserman, L., et al., *Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(1): p. 110-9.
133. Orel, S.G. and M.D. Schnall, *MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer*. *Radiology*, 2001. **220**(1): p. 13-30.
134. Ataseven, B., et al., *Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(4): p. 1118-27.
135. Kaufmann, M., et al., *Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer*. *Annals of Surgical Oncology*, 2012. **19**(5): p. 1508-1516.
136. Fischer, U., L. Kopka, and E. Grabbe, *Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach*. *Radiology*, 1999. **213**(3): p. 881-8.
137. Bedrosian, I., et al., *Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging*. *Cancer*, 2003. **98**(3): p. 468-73.
138. Schelfout, K., et al., *Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment*. *Eur J Surg Oncol*, 2004. **30**(5): p. 501-7.
139. Debald, M., et al., *Who may benefit from preoperative breast MRI? A single-center analysis of 1102 consecutive patients with primary breast cancer*. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2015. **153**(3): p. 531-537.
140. Fan, X.C., et al., *Impact of Presurgical Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI) on Surgical Planning – A Retrospective Analysis from a Private Radiology Group*. *The Breast Journal*, 2013. **19**(2): p. 134-141.

141. Plana, M.N., et al., *Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis*. *European Radiology*, 2012. **22**(1): p. 26-38.
142. Liberman, L., et al., *MR Imaging of the Ipsilateral Breast in Women with Percutaneously Proven Breast Cancer*. *American Journal of Roentgenology*, 2003. **180**(4): p. 901-910.
143. Pengel, K.E., et al., *The impact of preoperative MRI on breast-conserving surgery of invasive cancer: a comparative cohort study*. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009. **116**(1): p. 161-169.
144. Deurloo, E.E., et al., *Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: Impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis*. *European Journal of Cancer*, 2005. **41**(10): p. 1393-1401.
145. Veronesi, U., et al., *Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(16): p. 1227-1232.
146. Rapoport, B.L., et al., *When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer?* *Curr Treat Options Oncol*, 2014. **15**(1): p. 86-98.
147. Untch, M., et al., *Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer*. *Breast*, 2014. **23**(5): p. 526-37.
148. Rampurwala, M.M., G.B. Rocque, and M.E. Burkard, *Update on Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer*. *Breast Cancer : Basic and Clinical Research*, 2014. **8**: p. 125-133.
149. Chaudry, M., et al., *Recurrence and survival among breast cancer patients achieving a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy*. *Breast Cancer Res Treat*, 2015. **153**(2): p. 417-23.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung von Professor Dr. med. Benjamin Wiesinger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Beate Wietek, Oberärztin und Bereichsleitung Gynäkologische Radiologie.

Die Datenerhebung erfolgte in Zusammenarbeit mit den weiteren Doktoranden Cosima Baumann, Philipp Schulze Temming-Hanoff, Natascha Schorer und Johannes Beckmann.

Die retrospektive, statistische Auswertung habe ich nach Beratung von Dr. med. Beate Wietek und Dr. Martin Fischer (Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie) durchgeführt.

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere die Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten an der Eberhard Karls Universität beachtet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die hier vorliegende Dissertation nur in diesem und in keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht wurde und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Tübingen, den 12.06.2019

Ferdinand Fischer

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Betreuerin Dr.med. Beate Wietek und meinem Doktorvater Prof. Dr.med. Benjamin Wiesinger für die geduldige verständnisvolle Unterstützung dieser Arbeit.

Danken möchte ich außerdem meinen Freunden, insbesondere Dr.med. Astrid Beerlage, Dr.med. Andreas Dörflinger und Dr.med. Cornelia Wagner für rezidivierende Motivation beim Schreiben dieser Arbeit.