

Bildgebende und interventionelle Diagnostik

*D. Rjosk-Dendorfer, D. Scheich, O. Dathe, J. C. de Waal, C. Diftliff, K. Hellerhoff,
S. H. Heywang-Köbrunner, C. Perlet*

Der Einsatz der bildgebenden und interventionellen Diagnostik des Mammakarzinoms setzt nicht nur die Einbindung in eine umfassende, fachübergreifende Versorgungskette voraus, die Auswahl der bildgebenden Modalität ist auch wesentlich geprägt von der diagnostischen Intention.

So unterscheidet sich der Stellenwert der Mammografie im Screening als primäre Suche nach Abnormalitäten deutlich von der Zielsetzung einer definitiven Diagnosestellung im Rahmen der Abklärung bei Karzinomverdacht.

In der S3-Leitlinie wird die Brust-Selbstuntersuchung als wertvolles Instrument zur Förderung der Brustgesundheit angesehen. Andererseits wird von der WHO darauf verwiesen, dass für die klinische Brustuntersuchung und die Brust-Selbstuntersuchung keine Evidenz für eine Senkung der Sterblichkeit an Brustkrebs vorliegt. Die Selbstuntersuchung wird in Deutschland trotzdem weiterhin befürwortet, da in Einzelfällen oberflächlich gelegene Tumoren in prognostisch günstigen Stadien gefunden werden.

Die Mammografie ist jedoch die einzige diagnostische Methode, mit deren Einsatz im Rahmen der Früherkennung eine Senkung der Brustkrebsmortalität nachgewiesen werden konnte.

Die „Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ ist der Empfehlung der Gesundheitsminister-Konferenz gefolgt und hat eine Sekundärprävention von Brustkrebs ausgearbeitet, welche die Weiterentwicklung des nationalen Gesundheitszieleprozesses (www.gesundheitsziele.de) unterstützt.

Eines der Ziele ist die Weiterentwicklung des Mammografiescreenings zu einem effizienteren, die ge-

samte Diagnosekette leitlinienkonform abbildenden nationalen Brustkrebs-Früherkennungsprogramm gemäß den Anforderungen der WHO.

Wie folgt, wird zunächst die Rolle der Mammografie im Screening dargestellt, anschließend werden die diagnostischen Methoden im Rahmen der Abklärung (sog. kurative Indikation) bewertet.

Screening

Mammografiescreening

Screening bedeutet qualitätsgesicherte Reihenuntersuchung asymptomatischer Frauen mit dem primären Ziel, die Brustkrebssterblichkeit zu senken.

Die diagnostischen Anforderungen an eine Screeninguntersuchung unterscheiden sich damit ganz deutlich von denen der Abklärung. Abklärungsuntersuchungen betreffen generell Untersuchungen, die der Klärung von Auffälligkeiten dienen, welche im Rahmen des Screenings erhoben wurden, sowie von Befunden im Rahmen der sog. „kurativen Versorgung“.

Früherkennungsuntersuchungen bei Frauen ohne erhöhtes Risiko, Screening und Screeningabklärung (auch Assessment genannt) unterliegen den Regelungen der Röntgenverordnung, Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE) und des Bundesmantelvertrages für Ärzte (BMVÄ). Diese Regelungen beinhalten insbesondere, dass Frauen zwischen 50–69 Jahren alle 2 Jahre einen Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung im Rahmen des Mammografiescreening-Programms haben. Sog. IGeL-Untersuchungen für Früherkennung sind bei diesen Frauen unzulässig.

Ziel jeder Abklärung (innerhalb oder außerhalb des Screenings) muss es sein, Auffälligkeiten bis zum sicheren Ausschluss oder Nachweis eines Malignoms nachzugehen. Mit diesem Ziel sind zunächst die empfohlenen bildgebenden Untersuchungen abzuschließen. Bei weiterem Klärungsbedarf oder Malignomverdacht sollten minimalinvasive Untersuchungen zum Einsatz kommen. Aufwendige Verfahren wie MRT und auch offene Biopsien sollten dann eingesetzt werden, wenn eine Klärung mittels Standardbildgebung und minimalinvasiven Untersuchungen nicht möglich oder (im Einzelfall) nicht sinnvoll ist.

Beim Screening werden primär asymptomatische Frauen durch systematische Einladung zur Untersuchung aufgefordert. Hier muss gewährleistet sein, dass unter den zahlreichen Normvarianten und gutartigen Veränderungen bei vertretbaren Nebenwirkungen möglichst viele Brustkrebskrankungen in prognostisch günstigem Stadium erkannt werden.

Obwohl derzeit jede 9. bis 10. Frau in ihrem Leben von Brustkrebs betroffen ist, handelt es sich (entsprechend der altersabhängigen Inzidenz des Mammakarzinoms) pro Zweijahresintervall jeweils nur um sehr wenige (5–7/1000) neu auftretende Karzinomfälle, die aber richtig erkannt werden müssen. Pro Screeningrunde (d. h. alle 2 Jahre) wird bei deutlich weniger als 1 % der Frauen Brustkrebs diagnostiziert, während 99 % der Frauen schlussendlich „brustgesund“ sind. Daher muss darauf geachtet werden, dass das Ausmaß von Abklärungen, die durch eine Früherkennungs- oder Screeninguntersuchung ausgelöst werden, auch für die jeweils gesunde Bevölkerung (99 % der untersuchten Frauen!) vertretbar bleibt. Unvertretbar wäre es, bei den zweijährlich wiederkehrenden Untersuchungen große Teile der Bevölkerung mit umfangreichen Abklärungen oder sogar Operationen zu belasten, um eine proportional hierzu geringe Zahl an Karzinomen zusätzlich zu entdecken.

Bislang konnte die notwendige Effektivität und Reproduzierbarkeit für das Brustkrebscreening der asymptomatischen unselektierten Bevölkerung nur für das Mammografiescreening nachgewiesen werden.

Der Einsatz anderer Methoden statt der Mammografie ist derzeit weltweit nicht belegt oder akzeptiert. Ein evtl. ergänzender Einsatz anderer Methoden, wie z. B. der Sonografie oder der MRT für das

Screening außerhalb von Risiko- bzw. Hochrisikokollektiven (s. u.), bedarf prospektiver Studien und, bei Beleg der Wirksamkeit, der Entwicklung einer effizienten Qualitätssicherung.

Zur Sicherung eines Screeningeffektes bei gleichzeitiger Minimierung von Nebenwirkungen sind die europäischen Screeningprogramme (im Gegensatz zum US-amerikanischen „grauen Screening“) in strenge Qualitätssicherungsprogramme eingebunden. Für die europäischen Programme bilden die European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, kurz europäische Leitlinien (EUREF-Leitlinien), die Grundlage.

Vorteile des Screenings

Umfangreiche Daten belegen auf wissenschaftlich höchstem Evidenzlevel die Wirksamkeit des qualitätsgesicherten Mammografiescreenings für die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit.

Bereits die Daten der randomisierten Studien belegen, dass durch Screening von 1000 Frauen (alle 2 Jahre im Alter von 50–69) ca. 5 Todesfälle (2–7) der bei 1000 Teilnehmerinnen zu erwartenden 15 (–20) Todesfälle vermieden werden können. Da bei allen randomisierten Studien allerdings nur ein Teil der eingeladenen Frauen der Einladung folgt, ist anhand der vorliegenden Daten für die tatsächlichen Teilnehmerinnen eine höhere Mortalitätsreduktion von > 30 % zu erwarten.

Der für randomisierte Studien definitionsgemäß vorgenommene Vergleich zwischen den eingeladenen versus nicht eingeladenen Frauen ergibt eine Mortalitätsreduktion von ca. 15–25 %.

Die niedrigeren von der Arbeitsgruppe von *Goetzsche* publizierten Werte (15 %) ergeben sich dadurch, dass *Goetzsche* 6 von 8 Studien von der Wertung ausschließt. Die Begründung für diesen Ausschluss (Cluster-Randomisierung mit hieraus naturgemäß resultierenden Altersdifferenzen; vermutete Fehler bei der Todesursachenbestimmung) konnte bei einer kritischen Überprüfung der Studien durch die WHO nicht bestätigt werden. Weiterhin ist als kritisch zu sehen, dass eine der beiden verbleibenden und von *Goetzsche* als ausschlaggebend gewerteten Studien bereits seit Veröffentlichung wegen grundlegender Probleme höchst umstritten ist (vermutete gravierende Verstöße gegen die Rando-

misierung, nicht erfolgte Abklärung von Biopsieindikationen und sehr schlechte Mammografiequalität). Nur diese Studie zeigte keinen Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe.

Obwohl neue Daten nicht vorliegen, erhält die Arbeitsgruppe von *Goetzsche* ihre Wertung der randomisierten Studien, welcher die Verantwortlichen der Bewertungskommission der WHO nicht gefolgt sind, weiterhin aufrecht. Aufgrund der diskrepanten Bewertungen wurde im Auftrag der britischen Regierung eine Kommission unabhängiger Experten beauftragt, die Datenlage zum Mammografiescreening neu zu bewerten. Das unabhängige UK-Panel bestätigt die Gültigkeit der WHO-Statements. Sie sieht explizit keinen Grund für eine gewichtete Bewertung randomisierter Studien und weist auf die Unabhängigkeit dieses Effekts von parallel laufenden Effekten durch Therapieverbesserung hin. Die heutige Gültigkeit wird auch begründet durch hierbei noch nicht berücksichtigte technologische Fortschritte seit Durchführung der randomisierten Studien vor ca. 30 Jahren.

Parallel hierzu wurde Ende 2012 von der Euroscreen Working Group eine umfassende Bewertung der aktuellen Ergebnisse aus 18 Screeningländern vorgelegt (Euroscreen Working Group 2012). Hier wird für tatsächliche Teilnehmerinnen bei Screeningprogrammen, die den EU-Leitlinien folgen, eine Mortalitätsreduktion von 38–48 % berichtet. Dieses entspricht 8 geretteten Frauenleben von ansonsten 19 zu erwartenden Todesfällen bei 1000 Teilnehmerinnen.

Gegenteilige Ergebnisse, von denen sich die jeweiligen Krebsregister distanzieren, wurden von Screeninggegnern anhand der Auswertung aggregierter Daten aus Dänemark und aus Norwegen berichtet. Beide Evaluationen sind wiederum aufgrund der angewandten Methodik umstritten (unzureichende Nachbeobachtungszeit von nur 2 Jahren, fehlender Ausschluss der Karzinomerkrankungen, die bereits vor Start des Screenings diagnostiziert waren und bei Teilnehmerinnen während der Screeningperiode zum Ableben führten). Problematisch ist auch, dass in diesen beiden Ländern in erheblichem Ausmaß graues Screening durchgeführt wird, welches in der Auswertung nicht berücksichtigt wird.

Die generelle Problematik beim grauen Screening ist, dass weder die Zahl noch die Art oder Qualität der Untersuchungen erfasst werden. Damit sind we-

der die Wirkung noch das Ausmaß der zu erwartenden Nebenwirkungen und Kosten überprüfbar.

Für die Niederlande, wo graues Screening nur in sehr geringem Ausmaß stattfindet, zeigt eine aktuelle Case-Referent-Studie für die tatsächlichen Teilnehmerinnen eine durchschnittliche Mortalitätsreduktion von 35 %. Interessant ist, dass die Mortalitätsreduktion durch das Screening vor 1992 mit nur 28 % deutlich geringer war als zwischen 1992 und 2008; in diesem Zeitraum wurde bei Screening-Teilnehmerinnen eine Mortalitätsreduktion von bis zu 65 % berichtet. Die Autoren schreiben die deutliche Verbesserung im zeitlichen Verlauf technologischen Verbesserungen der Mammografie und der Optimierung der sog. „Screeningkette“ zu.

Erfreulich ist, dass sich in Bayern, wo das erste Screeningprojekt Ende 2003 eingeführt wurde, trotz noch geringer Teilnahme bereits eine Verbesserung der Stadienverteilung seit 2004 zeigt, insbesondere bei 50- bis 69-jährigen Frauen.

Neben der Hauptwirkung der Mortalitätssenkung ist als wichtiger Vorteil der Früherkennung die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bei frühen Stadien zu nennen. Während diese bei den randomisierten Studien (wegen der damals noch nicht verfügbaren brusterhaltenden Therapien, dem geringen Einsatz von Chemotherapien und der damals unbekanntem Sentinel-Lymphknoten-Operation) keine wesentliche Bedeutung hatten, kommen diese Vorteile inzwischen einem bedeutenden Teil der Patientinnen zugute, deren Brustkrebs im Rahmen des Screenings früh entdeckt werden kann. So wurden aus verschiedenen Screeningprogrammen geringere Mastektomieraten bei Teilnehmerinnen und inzwischen auch geringere Raten an Axilladissektionen berichtet.

Erfreulicherweise finden sich bei einer ersten inzidenzbasierten Analyse der bayerischen Krebsregisterdaten vergleichbare Trends: Für die Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen wird seit 2004 im Vergleich zu anderen Altersgruppen über eine stärkere Abnahme an Mastektomien, mehr Sentinel-Node-Operationen und weniger Chemotherapien berichtet.

Zusammenfassend wird inzwischen auch durch eine unabhängige Expertenkommission der Effekt des Screenings auf die Mortalitätsreduktion bestätigt. Für die teilnehmende Frau ist weiterhin von einer signifikanten Reduktion der Brustkrebsmortalität aus-

zugehen. Des Weiteren sind beim Mammografiescreening durch Erkennung in günstigerem Stadium eine Abnahme an Mastektomien, verbesserte kosmetische Ergebnisse bei Entdeckung kleinerer Tumoren, eine Zunahme an Sentinel-Lymphknoten-Operationen und ein Rückgang bei adjuvanten Chemotherapien zu erwarten.

Potenzielle Nebenwirkungen von Screening und Früherkennung

Als wichtigste Nebenwirkungen von Screening gelten falsch positive Befunde (bei letztlich gutartigen Veränderungen) und die sog. Überdiagnose (Übertherapie).

Die Strahlendosis ist ab dem 40. Lebensjahr nach internationaler Einschätzung kein Argument gegen ein Mammografiescreening: Die im Rahmen der Screeningmammografie erforderliche Strahlendosis beträgt weniger als 4 mGy. Das Risiko durch die Strahlendosis der Mammografie liegt bei Weitem unter dem natürlichen jährlichen Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Die Strahlung der Mammografie trifft praktisch nur die Brust. Die aus den verfügbaren umfangreichen Daten vorliegenden Risikoeinschätzungen aller Strahlenschutzkommissionen zeigen, dass der Nutzen eines Mammografiescreenings (gemessen an der Zahl geretteter Leben) das theoretische Risiko bei Weitem überwiegt und dass damit die mit der Mammografie verbundene Strahlenbelastung kein Argument gegen Screening sein kann.

Alle im Mammografiescreening eingesetzten Geräte unterliegen einer strengen kontinuierlichen Überwachung. Letztere dient der Minimierung der Strahlendosis, insbesondere aber auch der Absicherung einer hohen Diagnosequalität.

Intervallkarzinome sind keine eigentliche Nebenwirkung des Screenings. Sie zeigen jedoch die Grenzen des Screenings bzw. der Früherkennung auf. Potenzielle Nebenwirkungen sind bei jeder Früherkennungsuntersuchung besonders zu beachten und zu minimieren, da sie definitionsgemäß asymptomatische und letztlich gesunde Frauen alle 2 Jahre betreffen.

Screeningprogramme dienen dazu, diese Nebenwirkungen zu erfassen und diese durch gezielte Schulung, kontinuierliche Qualitätsüberwachung und stetiges Feedback sowie weitere geeignete Maßnahmen

zu reduzieren. Für Früherkennungsuntersuchungen, die außerhalb derart überwachter Programme stattfinden, besteht die Gefahr, dass die Wirkung nicht ausreichend gesichert ist, jedoch Nebenwirkungen in unkontrollierbarem Ausmaß entstehen können. Dieses trifft auch auf Früherkennungsuntersuchungen zu, die mit Schlagwörtern wie „Microdose“ (der Firmenbezeichnung eines der volldigitalen Gerätetypen) beworben werden.

Falsch positive Befunde im Rahmen des deutschen Mammografiescreening-Programms umfassen Wiedereinbestellungen zu ergänzender Bildgebung sowie daraus hervorgehend histologische Abklärungen mit schlussendlich gutartigem Befund. In den Jahren 2008–2009 betrug die Wiedereinbestellungen 6,1 % der gescreeenten Frauen in der ersten Runde und 3 % für die Folgerunden (empfohlene Raten nach EU-Leitlinien: < 7 % bzw. < 5 %). Dieses entspricht in der ersten Runde 5,3 % und in den Folgerunden 2,4 % falsch positiven Einbestellungen. Die meisten Unklarheiten können durch ergänzende Bildgebung, wie z. B. mammografische Zusatzaufnahmen und/oder gezielte Sonografie geklärt werden. Sog. kurzfristige Kontrollen, die eine mehrmonatige Unsicherheit bis zur nächsten Kontrolluntersuchung beinhalten und psychoonkologisch als schädlicher als die einmalige Einbestellung oder auch ein interventioneller Eingriff angesehen werden, werden auf ein Minimum reduziert (< 1 %). Weitergehende histologische Klärungen sollten so wenig belastend wie möglich sein und vorwiegend minimalinvasiv erfolgen. Sie betreffen bei der ersten Runde unter 2 % der gescreeenten Frauen, anschließend ca. 1 % pro Runde.

Zur Minimierung der Belastungen werden Art der Intervention, Ergebnis und die Zeiten bis zur endgültigen Diagnosemitteilung überwacht.

Die bisher verfügbaren Daten zeigen, dass die Vorgaben im deutschen Programm im Mittel gut erreicht werden.

Überdiagnose bedeutet, dass durch Früherkennungsuntersuchungen auch Brustkrebskrankungen entdeckt werden, die ohne Früherkennung/Screening nicht entdeckt worden wären und die auch nicht zum Tode geführt hätten, da die Frauen vorher an einer anderen Todesursache verstorben wären. Da diese Frauen in der Statistik nur durch die höhere Zahl an Krebsfällen erkennbar werden, individuell aber nicht identifizierbar sind, erfahren sie auch die dem

jeweiligen Tumorstadium angemessene Therapie, ohne dass sie, statistisch gesehen, von dieser profitieren. Die Wahrscheinlichkeit einer Überdiagnose steigt mit dem Alter der untersuchten Frau, da mit zunehmendem Alter andere Todesursachen deutlich zunehmen. Überdiagnosen häufen sich auch mit dem Anteil an kleinen und wenig aggressiven Karzinomen und Vorstadien, da hier die Zeit bis zur Entwicklung eines klinisch auffälligen Karzinoms, Metastasierung oder Versterben länger ist und damit die Wahrscheinlichkeit steigt, an anderer Todesursache zu versterben.

Die Anzahl an Überdiagnosen kann nur mit erheblichen Unsicherheiten abgeschätzt werden. Die Literatur hierzu ist stark diskrepant. Hieraus ergibt sich für die Überdiagnose ein sehr niedriger Evidenzlevel.

Von der Gruppe um *Zahl, Joergensen* und *Goetzsche* werden extrem hohe Zahlen berechnet. Nur diese Zahlen wurden in der Laienpresse kommuniziert und führen zu erheblicher Verunsicherung. Hauptkritikpunkte bei den dort kommunizierten Ergebnissen betreffen die fehlende Berücksichtigung der sogenannten Lead-time (bei unzureichender Nachbeobachtungszeit und fehlender Korrektur), die unzureichende Vergleichbarkeit von Studien- und Vergleichsgruppe sowie die fehlende Berücksichtigung des in jeder Screeningrunde enthaltenen Anteils an prävalenten Karzinomen. Die extrem hohen Zahlen und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen widersprechen insbesondere auch den klinischen Erfahrungen bezüglich der Tumorbiologie der meisten invasiven Mammakarzinome.

Die Euroscreen-Gruppe berechnet für die europäischen Programme eine Rate von 4 Überdiagnosen bei 1000 Teilnehmerinnen. Dieses entspricht 6 Überdiagnosen bei 100 entdeckten Karzinomen (Überdiagnoserate 6 %). Die Euroscreen-Gruppe errechnet aus zwei als geeignet befundenen randomisierten Studien eine Rate von bis zu 20 % Überdiagnosen bei einer Nachbeobachtungszeit von nur 6 Jahren (ohne Korrektur). Eine aktuelle dänische Arbeit bestätigt eine Rate an 4 % Überdiagnosen. Das bedeutet, dass 5–10 % der im Screening entdeckten Karzinome einer Überdiagnose entsprechen könnten.

Tatsächlich sind Überdiagnosen und daraus resultierende Übertherapien im Screening nicht vermeidbar (sofern Screening mit einer sensitiven Methode durchgeführt wird, die die Diagnose deutlich vorverlagern kann und damit das erwünschte Potenzial für

eine Verringerung der Mortalität hat). Die Situation dürfte für das graue Screening identisch sein. Übertherapien sind auch bei anderen medizinischen Maßnahmen unvermeidbar und müssen in Kauf genommen werden, um Leben zu retten. Die wichtigste Konsequenz für Früherkennung muss sein, dass gerade Frauen mit besonders günstigen und kleinen Stadien über deren hervorragende Prognose adäquat aufgeklärt werden und gerade hier eine dem individuellen Risiko optimal angepasste Behandlung erfolgt.

Screening bei Hochrisiko

Für Frauen mit nachgewiesener Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 (weitere Gene stehen derzeit zur Diskussion) und für Frauen mit einem Heterozygotenrisiko > 20 % oder lebenslangem Erkrankungsrisiko > 30 % sehen die Empfehlungen des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ein strukturiertes intensiviertes Früherkennungsprogramm vor, das an hierfür ausgewiesenen Zentren angeboten wird.

Grund für die Notwendigkeit dieses anderen Früherkennungskonzepts bei genetischem Hochrisiko ist insbesondere bei BRCA1-Mutationen das Auftreten der Erkrankung in deutlich früherem Lebensalter (im Mittel ca. 10–20 Jahre früher), das Auftreten bildmorphologisch anderer und zum Teil schwieriger zu erkennender Tumorarten sowie von Tumorarten mit zum Teil sehr kurzen Verdopplungszeiten (50 bis 100 Tage).

Während für die prophylaktische Mastektomie eine Senkung der Karzinominzidenz um ca. 95 % erwiesen ist, wird für die intensivierte Bildgebung eine Verbesserung der Prognose angenommen. Diese Annahme beruht auf einer besseren Stadienverteilung bei diesen Frauen im Vergleich zu Frauen außerhalb der intensivierten Früherkennung und auf einer geringeren Inzidenz von invasiven Tumoren. Ob und mit welcher Mortalitätsreduktion die günstigere Stadienverteilung bei diesem besonderen Tumorspektrum verbunden ist, ist nicht sicher abzuschätzen.

Auf der Grundlage der Auswertung der bisherigen Ergebnisse der intensivierten Früherkennung/Nachsorge im deutschen Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs wurden auf der Sitzung des Steering-Komitees am 22. Februar 2013 Ände-

rungen des Präventionsprogramms vorgeschlagen. Eine Publikation dieser Daten wird demnächst veröffentlicht werden.

Die sehr unterschiedlichen Mammakarzinom-Inzidenzen zwischen den einzelnen Risikogruppen machen eine Stratifizierung des Früherkennungsprogramms nach Vorhandensein oder Fehlen einer pathogenen Mutation in einem der beiden Hochrisikogene BRCA1 und BRCA2 erforderlich, da das sehr aufwendige und durch eine Abklärungsrate von bis zu 20 % belastende multimodale intensivierete Früherkennungsprogramm nur bei einer entsprechend hohen Brustkrebsinzidenz zu rechtfertigen ist (siehe Tabelle 1 und 2).

Mammografie

Die Zahl der nur in der Mammografie entdeckten Karzinome ist insgesamt sehr gering (< 5 % aller entdeckten Primärkarzinome). Die Mammografie sollte daher bei allen Frauen im Früherkennungsprogramm im Alter unter 40 Jahren nur noch in Einzelfällen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Gründe für die Durchführung einer Mammografie auch vor dem 40. Lebensjahr können sein:

- Nicht-Durchführbarkeit oder eingeschränkte Beurteilbarkeit der MRT
- unklare oder verdächtige Befunde in der klinischen Untersuchung, MRT oder Sonografie

- kontrollbedürftige mammografische Vorbefunde, insbesondere Mikrokalk
- Nachsorge bei Mammakarzinom in der Eigenanamnese

Ab dem 40. Lebensjahr sollte die Mammografie alle 1–2 Jahre in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammografischen Vorbefunden durchgeführt werden. Grundsätzlich ist die Indikation zur Mammografie bei Trägerinnen einer Mutation im BRCA2-Gen aufgrund des häufigeren Vorkommens von DCIS großzügiger zu stellen als bei Trägerinnen einer Mutation im BRCA1-Gen. Sofern organisatorisch möglich, sollte die Mammografie erst nach der MRT durchgeführt werden, damit die MRT-Befunde in die Entscheidung zur Durchführung einer Mammografie mit einbezogen werden können. Die Mammografie sollte insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen primär als digitale Mammografie erfolgen. Eine digitale Tomosynthese kann in der weiteren Abklärung eingesetzt werden, sollte jedoch nicht als primäres mammografisches Untersuchungsverfahren im Rahmen des Programms eingesetzt werden. In Abhängigkeit von den Vorbefunden und der individuellen Risikosituation kann die Mammografie im Rahmen einer Einzelfallentscheidung auch nur in einer Ebene (MLO) durchgeführt werden.

Tabelle 1. Untersuchungsintervalle bei Patientinnen mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation in den Hochrisikogenen BRCA1 oder BRCA2.

Beginn	im Alter von 25 Jahren oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie
Ende	mindestens bis zur Vollendung des 50. Lebensjahres und längstens bis zur Vollendung des 70. Lebensjahres oder bis zu einer sehr guten mammografischen Beurteilbarkeit (ACR-Dichteindex 1), danach Entlassung der Patientinnen in die Regelversorgung
MRT	einmal jährlich
Mammografie	in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammografischen Vorbefunden alle 1–2 Jahre ab einem Alter von 40 Jahren, unter 40 Jahren nur nach strenger individueller Indikationsstellung
Sonografie	alle 6 Monate; zum Jahrestermin sollte die Ultraschalluntersuchung möglichst erst nach der MRT-Untersuchung in Kenntnis der MRT-Befunde durchgeführt werden, um erneute „Second-look“-Untersuchungen zu vermeiden; in Verbindung mit der Ultraschalluntersuchung sollte auch immer eine Anamnese und klinische Untersuchung erfolgen

Sonografie

Während die Halbjahressonografie bei Hochrisikopatientinnen mit nachgewiesener BRCA1/2-Mutation von großer Bedeutung zur Vermeidung von fortgeschrittenen Intervallkarzinomen ist, liegt die Entdeckungsrate von Primärtumoren in der Halbjahressonografie bei Risikopatientinnen ohne nachgewiesene Mutation in einem der Hochrisikogene bei unter 0,05 % der durchgeführten Untersuchungen. Die Bedeutung der Ultraschalluntersuchung zum Jahrestermin zusätzlich zur MRT liegt insbesondere in der Erhöhung der Spezifität der MRT-Untersuchung durch gezielte Korrelation von unspezifischen Anreicherungsherden in der MRT und sollte daher möglichst erst nach der MRT-Untersuchung in Kenntnis der MRT-Befunde im Sinne einer „Second-Look“-Sonografie durchgeführt werden.

MRT

Beim Vergleich der Einzelmethoden erweist sich die MRT mit einer Sensitivität von durchschnittlich über 80 % als das bei Weitem sensitivste Verfahren (Sensitivität 68–100 %). Mammografie und Sonografie (soweit durchgeführt) liegen mit einer durch-

schnittlichen Sensitivität von nur 25–50 % bzw. 33–65 % deutlich schlechter (Tabelle 3). Auch die Kombination von Mammografie und Sonografie erreichte lediglich eine durchschnittliche Sensitivität von ca. 60 %. Die beste Sensitivität (meist über 90 %) wird für die Kombination aller Methoden berichtet. Bei Kombination mehrerer Methoden wird davon ausgegangen, dass ca. 33 % aller Tumoren nur durch MRT gefunden werden, ca. 11 % der Mammakarzinome nur durch Mammografie und ca. 3 % nur durch Sonografie. Eine besonders schlechte Sensitivität von Mammografie und Sonografie wird für BRCA1-Mutationsträgerinnen berichtet.

Bei unterschiedlichem Studiendesign und unterschiedlicher Definition falsch positiver Befunde variiert die berichtete Spezifität zwischen 81 und 98 %. Damit ist mit einer relevanten Anzahl an weiteren Klärungen und auch Biopsien pro Runde zu rechnen. Zusätzlich empfohlene kurzfristige Kontrollen können die Frauen erheblich beunruhigen. Ihre Zahl ist in den meisten Studien allerdings nicht ausgewiesen. Da der Großteil der MR-entdeckten Veränderungen perkutan nur mit MR-gestützter Biopsie (in der Regel Vakuumbiopsie) klärbar ist, ergibt sich die unbedingte Notwendigkeit, dass – wie auch in aktuellen Leitlinien gefordert – diese Methode bei Durchfüh-

Tabelle 2. Patientinnen mit einer rechnerischen Risikosituation, aber ohne Nachweis einer pathogenen Mutation in einem Hochrisikogen* (*in den Fällen mit Vorliegen einer Mutation in den für Brustkrebs moderat penetranten Genen RAD51C, RAD51D, CHEK2, PALB2 empfehlen wir derzeit die Früherkennung analog durchzuführen).

Beginn	nicht erkrankte Risikopatientinnen frühestens mit 30 Jahren oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie an Brustkrebs erkrankte Risikopatientinnen ab Ersterkrankungsalter
Ende	Erkrankte sowie nicht erkrankte Risikopatientinnen werden nach dem vollendeten 50. Lebensjahr aus dem intensivierten Betreuungsprogramm in die Regelversorgung entlassen, da in dieser Patientengruppe die im Konsortium beobachteten Brustkrebsinzidenzen nach dem 50. Lebensjahr nur geringfügig höher liegen als in der Allgemeinbevölkerung (SIR etwa 1,5).
MRT	einmal jährlich
Mammografie	in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenparenchymdichte und den mammografischen Vorbefunden alle 1–2 Jahre ab einem Alter von 40 Jahren, unter 40 Jahren nur nach strenger individueller Indikationsstellung
Sonografie	einmal jährlich möglichst in Kenntnis der MRT-Befunde, in Verbindung mit der Ultraschalluntersuchung sollte auch immer eine Anamnese und klinische Untersuchung erfolgen, Ausnahmen von der jährlichen Untersuchungsfrequenz können sich ergeben bei kontrollbedürftigen Befunden (BI-RADS 3) und bei erkrankten Patientinnen in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung.