

Magnetresonanz- Tomographie der weiblichen Brust (MRM)

Zusammenfassender Bericht
des Arbeitsausschusses
"Ärztliche Behandlung" des
Bundesausschusses der
Ärzte und Krankenkassen
über die Beratungen gemäß
§135 Abs.1 SGB V

18.10.1.2001

© Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“
des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
Herbert-Lewin-Straße 3
50931 Köln
Tel.: 0221 / 4005 328
Fax: 0221 / 4005 176

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	6
2.	Abkürzungen.....	8
3.	Formaler Ablauf der Beratung.....	9
3.1.	Antragsstellung.....	9
3.2.	Antragsbegründung.....	9
3.3.	Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss.....	10
3.4.	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen.....	10
3.5.	Fragenkatalog.....	11
3.6.	Eingegangene Stellungnahmen.....	11
3.7.	Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur.....	12
3.8.	Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung.....	14
4.	Informationsgewinnung und -bewertung.....	15
4.1.	Informationsgewinnung.....	15
4.2.	Informationsbewertung.....	16
5.	Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode.....	17
5.1.	Diagnostische Problematik.....	17
5.2.	Methodenzuverlässigkeit.....	17
5.3.	Methodenspezifische Nebenwirkungen / Kontraindikationen.....	18
5.4.	Indikationsfelder.....	20
5.5.	Screening.....	20
5.5.1.	Normalkollektiv.....	20
5.5.2.	Risikokollektiv.....	21
5.6.	Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund.....	22
5.6.1.	Karzinome.....	22
5.6.2.	Mikrokalk.....	22
5.6.3.	Ductales Carcinoma in situ (DCIS).....	23
5.6.4.	Röntgendichte Brust.....	23
5.6.5.	Mastopathie.....	24
5.6.6.	Fibroadenome.....	25
5.6.7.	Inflammatorisches Mamma Ca / Mastitis.....	25
5.6.8.	Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom).....	26
5.6.9.	Anmerkung: MRT-gesteuerte Biopsie.....	26
5.7.	MR-gestützte Therapie.....	27
5.7.1.	Kontrolle neoadjuvanter Therapien.....	27
5.7.2.	Entscheidungshilfe Brusterhaltende Therapie / Ablatives Verfahren.....	27
5.8.	Rezidiv-Diagnostik.....	28
5.9.	Andere, nicht karzinombezogene Indikationen: Überprüfung der Integrität von Silikonimplantaten.....	29
5.10.	Ergänzende Recherche von 06 / 2000 und 05 / 2001.....	29
6.	Systematische Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte.....	31
7.	Leitlinien.....	33
8.	Wirtschaftlichkeitsgutachten.....	34

9.	Zusammenfassende Beurteilung.....	37
10.	Empfehlungen zur Qualitätssicherung	39
11.	Anhang.....	41
11.1.	Literatur.....	41
11.1.1.	Literaturliste, Stand 31.05.2001	41
11.1.2.	Literaturrecherche	58
11.2.	Studienauswertungen im Einzelnen.....	60
11.2.1.	Screening.....	60
11.2.1.1.	Normalkollektiv.....	60
11.2.1.2.	Risikokollektiv.....	62
11.2.2.	Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund.....	64
11.2.2.1.	Karzinome.....	64
11.2.2.2.	Mikrokalk.....	76
11.2.2.3.	Ductales Carcinoma in situ (DCIS).....	80
11.2.2.4.	Röntgendichte Brust.....	83
11.2.2.5.	Mastopathie	88
11.2.2.6.	Fibroadenome.....	90
11.2.2.7.	Inflammatorisches Mamma Ca / Mastitis	92
11.2.2.8.	Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom).....	95
11.2.2.9.	Anmerkung: MRT-gesteuerte Biopsie	101
11.2.3.	MR-gestützte Therapie.....	105
11.2.3.1.	Kontrolle neoadjuvanter Therapien	105
11.2.3.2.	Entscheidungshilfe Brusterhaltende Therapie / Ablatives Verfahren.....	107
11.2.4.	Rezidiv-Diagnostik	114
11.2.4.1.	Leitlinie zur Rezidiv-Diagnostik	128
11.2.4.2.	HTA-Bericht zur Rezidiv-Diagnostik.....	130
11.2.4.3.	Outcome-Relevanz	131
11.2.5.	Andere, nicht karzinombezogene Indikationen / Überprüfung der Integrität von Silikonimplantaten	133
11.2.6.	Ergebnisse aus den zusätzliche Recherchen von 06 / 2000 und 05 / 2001	136
11.3.	Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschuses.....	140
11.3.1.	Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft MRT der Deutschen Röntgen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner und der Deutschen Röntgengesellschaft.....	140
11.3.2.	Frau Prof. Heywang-Köbrunner, Halle	146
11.3.3.	Ergänzung des Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner	147
11.3.4.	Herr Prof Kaiser, Jena.....	149
11.3.5.	Herr Prof. Gerhardt, München.....	153
11.4.	Leitlinienrecherche der Zentralstelle Ärztliche Qualitätssicherung	157
11.5.	Leitlinienrecherche der Geschäftsführung von Juni 2000	162
11.6.	Ökonomische Studie: Leidl R, Klose T, Kuhfuss-Karitzky G. Die ökonomische Evaluation der Magnet-Resonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mamma-Karzinomen. Universität Ulm, Abteilung Gesundheitsökonomie, Dezember 1999.	163
11.7.	Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinie).....	176
11.8.	Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen).....	180

11.9.	Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Deutschen Ärzteblatt.....	183
11.10.	Fragenkatalog	184
11.11.	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger.....	185

1. Zusammenfassung

Die Beratung der Magnetresonanztomographie der Mamma geht auf einen Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zurück. Der ordnungsgemäße Beratungsantrag und die Begründung zu diesem Antrag wurden in der 3. Sitzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ am 05.11.1997 schriftlich in den Ausschuss eingebracht. Die Magnetresonanztomographie der Mamma wurde am 31.12.1997 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 05.01.1998 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht und. Nach Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung des Arbeitsausschusses wurde die Methode indikationsbezogenen beraten.

Medizinischer Nutzen und Notwendigkeit:

Nach detaillierter Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, der Stellungnahmen, der erstellten Gutachten und der HTA-Berichte stellt der Arbeitsausschuss abschliessend fest, dass der Nutzen der MRM für die Anwendung in der Vertragsärztlichen Versorgung ausschließlich für folgende Indikationen als belegt angesehen werden kann:

- 1) Lokalrezidivausschluss eines Mamma-Karzinoms** nach brusterhaltender Therapie (Operation und / oder Radiatio) oder nach primärem oder sekundärem Brustwiederaufbau, wenn Mammographie und Sonographie nicht die Dignität des Rezidivverdacht klären.
- 2) Primärtumorsuche** bei histologisch gesicherter axillärer Lymphknotenmetastase eines Mamma-Karzinoms, wenn ein Primärtumor weder klinisch noch mit den bildgebenden Verfahren Mammographie oder Sonographie dargestellt werden konnte.

Bei beiden Indikationsstellungen kann die MRM einen relevanten Informationszugewinn ergänzend zu den bisher etablierten, im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung angewendeten, diagnostischen Verfahren (klinische Untersuchung, Mammographie, Sonographie) leisten. Nur für die seltenen Fälle, wenn die bisher etablierten Verfahren keine hinreichend aufschlussreiche Dignitätsbeurteilung des Rezidivverdacht erlauben, soll die MRM ergänzend als zusätzliches bildgebendes Verfahren eingesetzt werden. Ausdrücklich ist die MRM nicht als routinemässige Früherkennungsmethode im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung, sondern ausschliesslich bei einzelnen, entsprechend dokumentierten und begründeten Zweifelsfällen einzusetzen. Für den Nutzen eines regelmässigen Screenings aller Patientinnen im Rahmen der Brustkrebsnachsorge konnten keinen belastbaren Belege gefunden werden. Der Ausschuss konnte ausser Plausibilitätsüberlegungen keine stichhaltigen Nachweise (Studien) dafür finden, ob das frühere Erkennen eines Lokalrezidives die Überlebenszeit günstig beeinflusst. Es ist jedoch die derzeitige Auffassung nationaler wie internationaler Therapie- wie Nachsorgeempfehlungen, dass das Überleben der an Brustkrebs erkrankten Frauen vom prognostisch ungünstigsten Herdbefund bestimmt wird. Aus diesem Grund wird ebenso dem frühe Erkennen von Zweitkarzinomen oder Rezidiven eine entsprechend wichtige Bedeutung beigemessen. Da die Grösse und räumlichen Ausdehnung des Karzinom- oder Rezidivherdes ebenfalls die Entscheidung zur Bewahrung der operierten Brust im Falle eines Rezidives erheblich beeinflussen, kommt der zeitigen und raschen Abklärung eines klinisch oder mammographisch geäusserten lokalen Rezidivverdacht eine zusätzliche Bedeutung zu.

Auch bei derzeit fehlendem Beleg eines lebensverlängernden Effekts durch entsprechende hochqualitative Studien ist es derzeit das Ziel nationaler wie internationaler Nachsorgeschemen, Lokalrezidive möglichst früh zu erkennen. Dieses Ziel wird derzeit durch regelmässige mammographische Nachuntersuchungen, durch die regelmässige klinische Untersuchung durch den behandelnden Arzt, sowie durch die Eigenuntersuchung durch die Patientin selbst, angestrebt. Die Beurteilung der brusterhaltend operierten (und in der Regel nachbestrahlten) oder durch körpereigenes oder körperfremdes (z.B. Silikonimplantate) wieder aufgebauten Brust mit den bisherigen bildgebenden Verfahren wird jedoch durch Narbenzüge erheblich erschwert. In der Regel erlauben die kombinierte Anwendung von klinischer Untersuchung, Ultraschall und Mammographie die sichere Beurteilung des Brustgewebes. In seltenen Fällen mit ausgedehnten Narbenzügen lässt sich jedoch eine abschließende Beurteilung des Brustgewebes nicht erzielen. Je nach Ausdehnung der Bezirke kann ebenfalls eine feingewebliche Untersuchung gegebenenfalls keine abschliessende Beurteilung erlauben. Für solche seltenen, aber diagnostisch äusserst schwierigen Fälle sieht der Arbeitsausschuss ‚Ärztliche Behandlung‘ eine diagnostische Lücke, die durch die MRM gefüllt werden kann.

In jenen seltenen Fällen, in denen zwar feingeweblich gesicherte Hinweise auf einen brustkrebsbedingten Lymphknotenbefall der Schulterhöhle vorliegen, jedoch mit allen zur Verfügung stehenden bildgebenden Untersuchungsmethoden (Ultraschall, Mammographie) keine Tumordarstellung gelingt, erlaubt die MRM die Darstellung des Primärtumors. Mit der Darstellung des Primärtumors wird eine angemessene Therapieplanung ermöglicht: Die präoperative Einschätzung des Tumorstadiums ist eine wesentliche Voraussetzung für die Wahl des angemessenen Operationsverfahrens (Brusterhaltende Therapie vs. Entfernung der Brust). Der Ausschuss stellt für diese Indikation eine diagnostische Lücke fest, die durch die MRM gefüllt werden kann. Die medizinische Notwendigkeit für die MRM ist damit für diese Indikation gegeben.

Wirtschaftlichkeit:

Weder durch die wissenschaftliche Literatur noch durch das durch die KBV in Auftrag gegebene Gutachten lassen sich für den Einsatz der MRM glaubhafte, im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung kostenwirksame, Einsparungen nachweisen. In der Regel wird die MRM ergänzend zur Anwendung kommen und zusätzliche Kosten verursachen. Nach Abwägung der gebotenen medizinischen Notwendigkeit und des für die angeführten Indikationen festgestellten Nutzens sieht der Arbeitsausschuss die zu erwartenden Ressourcenaufwand als gerechtfertigt an.

Ablauf, Inhalt und Ergebnis seiner Beratungen hat der Arbeitsausschuss in dem hier vorliegenden, umfassenden Abschlussbericht zusammengefasst und einvernehmlich verabschiedet. Zum Abschluss seiner Beratungen fasste der Bundesausschuss am 3.5.2001 und 23.08.2001 den Beschluss, die Magnetresonanztomographie der Anlage A (anerkannte Methoden) der BUB-Richtlinie zuzuordnen. Der vom Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 17.10.2001 im Bundesanzeiger und am 26.10.2001 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 18.10.2001 in Kraft.

2. Abkürzungen

AG	Arbeitsgemeinschaft
ÄZQ	Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung
BV	Berufsverband
BV DRN	Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner
CUP-Syndrom	Cancer unknown primary
DCIS	Ductales Carcinoma in Situ
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
HTA	Health Technology Assessment
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MRM	Magnetresonanz-Tomographie der Mamma
MRT	Magnetresonanztomographie
SN	Stellungnahme

3. Formaler Ablauf der Beratung

3.1. Antragsstellung

Gemäß 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung nach § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuss zu stellen.

Die Beratung der Magnetresonanz-Tomographie der Mamma geht auf einen Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zurück. Der ordnungsgemäße Beratungsantrag und die Begründung zu diesem Antrag wurden in der 3. Sitzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ am 05.11.1997 schriftlich in den Ausschuss eingebracht.

(Anhang 11.8: Beratungsantrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 30.10.1997)

3.2. Antragsbegründung

Gemäß 2.3 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen. Die Begründung wurde mit der Antragstellung vorgelegt.

In der Antragsbegründung hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung u.a. vorgetragen:

"Seit 1995 hat sich der Gemeinsame Ausschuss „Qualitätssicherung“ KBV / Spitzenverbände der Krankenkassen mit der Kernspintomographie (MRT) der Mamma befasst. Aufgrund der Ergebnisse von Sachverständigenberatungen wurde vom Gemeinsamen Ausschuss „Qualitätssicherung“ KBV / Spitzenverbände der Krankenkassen gegenüber dem Bewertungsausschuss festgestellt, dass diese Untersuchungsmethode bei bestimmten Indikationen die wissenschaftliche Erprobungsphase verlassen hat und für den Einsatz in der ambulanten Versorgung als geeignet anzusehen sei. Bisher ist die MRT der Mamma im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) ausdrücklich als berechnungsfähige Leistung ausgeschlossen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt daher den Antrag, die MRT der Mamma vor einer Einführung als vertragsärztliche Leistung gemäß den gesetzlichen Vorgaben in § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V zu überprüfen.

Bezüglich der Kriterien therapeutischer Nutzen, medizinischen Notwendigkeiten und Wirtschaftlichkeit sind folgende Aussagen zu treffen:

- zum diagnostischen Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit:

Nach Heywang-Köbrunner (Anlage 2) einer der Sachverständigen der Arbeitsgruppe MRT des Gemeinsamen Ausschusses „Qualitätssicherung“ KBV / Spitzenverbände der Krankenkassen soll die MRT durch den hochsensitiven Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen im untersuchten Gewebe im Vergleich zu Mammographie und Sonographie neuartige Informationen liefern. Diese Informationen können dann zur Erkennung von Tumoren von Bedeutung sein, wenn die Beurteilung mit konven-

tionellen Methoden eingeschränkt ist. Im besonderen Maße gelte dies für die Erkennung von Tumoren in mammographisch dichtem und schwer beurteilbarem Gewebe. Durch die mit der Anwendung der Kernspintomographie verbesserte Diagnosesicherheit sei eine Erhöhung von kurativen Therapieerfolgen möglich ohne das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen, insbesondere können die Anzahl unnötiger Biopsien gesenkt werden, die sich i.d.R. im nächsten Diagnoseschritt anschließen würden. So ergeben sich nach Meinung der Sachverständigen (Anlage 1) bei der Anwendung der MRT Vorteile in der Ausschlussdiagnostik bei Verdacht auf lokale Rezidive in vernarbtem oder durch Fibrose verändertem Brustgewebe nach Röntgenmammographie, Mammasonographie und Palpation, bei vorhandenen Implantaten nach Mammasonographie und Palpation, sowie in der Diagnosesicherung bei einem histologisch gesichertem Lymphknotenbefall eines axillären Lymphknotens bei unauffälliger Röntgenmammographie und Mammasonographie.

- zur Wirtschaftlichkeit:

Pro Jahr ist in der Bundesrepublik Deutschland von ca. 40.000 Neuerkrankungen an Mammakarzinomen auszugehen. Nach den gängigen Nachsorgeleitlinien (Anlagen 5,6) wird in den ersten drei Jahren nach OP jedes halbe Jahr, im 4.-10. Jahr nach OP pro Jahr eine Röntgenmammographie empfohlen. Geht man im ungünstigsten Fall davon aus, dass jede dieser Mammographien durch eine MRT ergänzt wird, sind für den Nachsorgebereich pro Jahr bis zu ca. 520.000 Untersuchungen zu erwarten. Unter der Annahme, dass eine doppelseitige MRT-Untersuchung der Mamma wie unter den EBM-Positionen 5520 und 5521 mit 1150 Punkten und unter der weiteren Annahme, dass wie bei Untersuchungen des Thorax bis zu fünf Sequenzen anzurechnen sind, ergibt sich somit ein finanzieller Bedarf von ca. 300 Millionen DM jährlich.

Eine Kosten-Nutzenabwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten, im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten und im Vergleich zu anderen Methoden liegt z.Zt. nicht vor."

3.3. Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuss

Gemäß Punkt 4 der Verfahrensrichtlinie legt der Arbeitsausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

Diese Prioritätenfestlegung hat in der Ausschusssitzung am 05.11.1997 stattgefunden. Der Ausschuss hat in dieser Sitzung die Themen, darunter auch die Magnetresonanztomographie der Mamma benannt, die prioritär beraten werden sollen und deswegen sobald als möglich als Beratungsthemen veröffentlicht werden.

3.4. Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen

Gemäß Punkt 5 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Arbeitsausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit der Veröffentlichung wird den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaft der jeweiligen Therapie-

richtung und ggf. sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, vor allem aber im Ärzteblatt, das allen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland zugeht und als amtliches Veröffentlichungsblatt für die Beschlüsse der Selbstverwaltung genutzt wird, sind die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen allgemein bekannt. Damit obliegt es den Dachverbänden der Ärztesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

Die Magnetresonanz-Tomographie der Mamma wurde am 31.12.1997 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 05.01.1998 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 11.9: Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt 95(1-2) vom 05.01.1997)

3.5. Fragenkatalog

Der Arbeitsausschuss gibt zu jedem Beratungsthema einen speziellen Fragenkatalog vor, der zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses dient. Unabhängig davon steht es den Stellungnehmenden frei, über den Fragenkatalog hinaus in freier Form zusätzliche Aspekte darzustellen. Der Ausschuss weist jedoch generell darauf hin, dass die Sachverständigenaussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der vom Arbeitsausschuss einvernehmlich in der 4. Sitzung am 28.11.1997 abgestimmte Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 11.10.: Fragenkatalog des Arbeitsausschusses)

3.6. Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind fünf Stellungnahmen eingegangen:

	<u>Eingangsdatum</u>
1. Herr Prof. Dr. Kaiser Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie Friedrich-Schiller-Universität, Jena	09.03.98
2. Herr Prof. Dr. Gerhardt Institut für Röntgendiagnostik der TU München	16.03.98

- | | | |
|----|---|----------|
| 3. | Gemeinsame Stellungnahme
Arbeitsgemeinschaft MRT der Deutschen Röntgen Gesellschaft
Herr Prof. Dr. Hahn
BV der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner e.V.
Herr Cramer
Deutsche Röntgen Gesellschaft
Herr Prof. Dr. Kaufmann | 03.04.98 |
| 4. | BV der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner e.V.
Herr Cramer
Ergänzung zur Stellungnahme vom 03.04.98 (hier Nr.3) | 06.04.98 |
| 5. | Frau Prof. Dr. Heywang-Köbrunner
Martin-Luther-Universität, Halle
(verweist auf ihre gemeinsame Stellungnahme mit der AG
MRT der Deutschen Röntgengesellschaft (hier Nr.3)) | 22.05.98 |

Die eingegangenen Stellungnahmen wurden detailliert ausgewertet und die jeweiligen Empfehlungen in die indikationsbezogene Beratung (siehe Einzelindikationen Kapitel 5.4 und Anhang 11.2) integriert. Die Stellungnahmen sind in Anhang 11.3 abgebildet.

3.7. Beratung im Arbeitsausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur wurden an die Mitglieder des Arbeitsausschusses verschickt oder als Tischvorlage ausgehändigt.

Grundlage der Beratungen war der HTA-Bericht der Abteilung Epidemiologie und Sozialmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover zur MRT der Mamma. Dieser Bericht wurde im Rahmen eines vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projektes zur Verfahrensbewertung medizinischer Technologien und Leistungen erstellt und in einer gesonderten Version ausgerichtet auf die Fragestellung des Bundesausschusses dem Arbeitsausschuss ‚Ärztliche Behandlung‘ zur Verfügung gestellt. Zusätzlich wurde von der Ärzteseite ein gesundheitsökonomisches Gutachten in Auftrag gegeben, dass die Wirtschaftlichkeit der MRM für gezielte Indikationen überprüfte (Prof. Leidl, Universität Ulm), ein weiteres Gutachten zu den therapeutischen Konsequenzen einer Einführung der MRM in die vertragsärztliche Versorgung wurde von Herrn Prof. Hölzel erstellt. Beide Gutachten wurden in die Beratung einbezogen.

Ergänzend wurden durch den Bundesausschuss eigene Literaturrecherchen durchgeführt (zuletzt im Mai 2001, siehe 5.10 und 11.2.6), deren Ergebnisse in die Beratungen einbezogen wurden.

zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Bemerkung
3	05.11.97	Festlegung der MRM als prioritäres Beratungsthema
4	28.11.97	Abstimmung des Fragenkataloges
11	17.09.98	Orientierende Diskussion der Thematik anhand der verschickten Unterlagen
12	15.10.98	Einführender Sachvortrag der Geschäftsführung
13	19.11.98	Beratung der Einzelindikationen: 1. Screening - 1.1 Normalkollektiv 1.2 Risikokollektiv 2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund 2.1 Karzinome 2.2 Mikrokalk 2.3 Ductales Carcinoma in situ 2.4 Röntgendichte Brust 2.5 Mastopathie 2.6 Fibroadenome 2.7 Inflammatorisches Mamma Ca / Mastitis 2.8 Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom) 2.9 Anmerkung: MR-gesteuerte Biopsie
14	17.12.98	Beratung der Einzelindikationen: 3. MR-gestützte Therapie 3.1 Kontrolle neoadjuvanter Therapien 3.2 Entscheidungshilfe Brusterhaltende Therapie / Ablatives Verfahren 4. Rezidiv-Diagnostik 5. Andere, nicht-karzinombezogene Indikationen Überprüfung der Integrität von Silikonimplantaten Diskussion zur Notwendigkeit einer gesundheitsökonomischen Evaluation der Thematik
15	25.02.99	Diskussion des Konzepts der Geschäftsführung zur gesundheitsökonomischen Evaluation der MRM Diskussion zu Empfehlungen der Ärzteseite zur Qualitätssicherung
16	25.03.99	Diskussion zur gesundheitsökonomischen Evaluation der MRM
29	27.04.00	Diskussion des gesundheitsökonomischen Gutachtens Prof. Leidl, Universität Ulm
30	29.06.00	Diskussion des Gutachtens zu therapeutischen Konsequenzen, Prof. Hölzel, Universität München
33	26.09.00	Diskussion der ergänzenden Literaturrecherche ab 1999
38	31.05.01	Diskussion der ergänzenden Literaturrecherche bis Mai 2001

3.8. Beschlussfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung

Die Beratungen zur Magnetresonanz-Tomographie der Mamma fanden am 03.05.2001 und 23.08.2001 im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen statt. Der von dem Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluss wurde am 17.10.2001 im Bundesanzeiger (Anhang 11.11) und am 26.10.2001 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht. Der Beschluss ist seit dem 18.10.2001 in Kraft.

4. Informationsgewinnung und -bewertung

4.1. Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche des Ausschusses zielt bei der Vorbereitung jeden Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu einer Methode festzustellen und in die Beratung des Ausschusses miteinzubeziehen.

Dazu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuss eine umfassende eigene Literaturrecherche durch.

Ziel der Recherche zur Magnetresonanz-Tomographie war insbesondere die Identifikation von kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien, Angemessenheitskriterien (Appropriateness Criteria) und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

1. Stellungnahmen

Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Verfahrensbeurteilung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen analysiert. Jede Mitteilung an den Arbeitsausschuss, auch solche, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

2. Datenbanken

In folgenden Datenbanken wurde recherchiert: Medline, Cancerlit, Embase, Health-Star, Cochrane Library, Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, Großbritannien). Über die Projektdatenbank der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), HSTAT (Health Services / Health Technology Assessment Text), die ECRI Healthcare Standards sowie Internetseite des ECRI (Emergency Care Research Institute) und der ECRI-Datenbank IHTA (International Health Technology Assessment) wurde nach HTA-Gutachten gesucht.

3. Der zulassungs- und leistungsrechtliche Status der Magnetresonanz-Tomographie in anderen Versicherungssystemen (z.B. FDA, Medicare) wurde durch Überprüfung der einschlägigen Internetseiten und durch Kontaktaufnahme überprüft.

4. Fachgesellschaften

Die Veröffentlichungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (u.a. über ECRI, AWMF) wurden gezielt auf Leitlinien und Angemessenheitskriterien durchsucht, die den Stellenwert der Magnetresonanz-Tomographie darstellen.

5. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur

Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der identifizierten Veröffentlichungen, die Identifikation von Artikeln aus sog. Supple-

ments, nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigten Zeitschriften, Anfrage bei Verlagen und freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Altavista.

6. Durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) wurde auf Anfrage eine Leitlinienrecherche durchgeführt (siehe Anhang 11.4), um Leitlinien zu identifizieren, die die Magnetresonanztomographie berücksichtigen.

Die identifizierte Literatur wurde in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert und entsprechend der oben aufgeführten Publikationstypen indiziert. Die Geschäftsführung benannte daraufhin die Studien, die dem Arbeitsausschuss in Kopie zur Verfügung gestellt wurden. Darüberhinaus konnte jeder in der Bibliographie aufgeführte Artikel angefordert und zusätzlich nicht gelistete, aber als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses bestellt werden.

Die angewendeten Suchroutinen sind im Anhang 11.1.2. abgebildet. Zur Auswertung kamen solche Primärstudien, die mehr als 15 Patientinnen berücksichtigten und für die eine klar definierte Indikationsstellung zugrunde lag. Auf tierexperimentelle Untersuchungen wurde verzichtet, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird.

Aufgrund der Dauer der Beratungen wurde eine letzte Aktualisierung der Literaturrecherche im Mai 2001 vorgenommen. Die identifizierten Studien wurden gesichtet und daraufhin überprüft, ob neuere Studienergebnisse zu einer Änderung der bisherigen Beschlussfassung führen können. Die Ergebnisse dieser Sichtung wurden in einer kommentierten Literaturliste dokumentiert.

4.2. Informationsbewertung

Die vorliegenden Stellungnahmen und Veröffentlichungen wurden nach ihrer Evidenz entsprechend der Verfahrensrichtlinie des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ geordnet und sowohl inhaltlich als auch hinsichtlich ihres methodisch-biometrischen Qualitätsniveaus bewertet. Der Arbeitsausschuss hat gemäß der Verfahrensrichtlinie in eingehender Beratung diese Unterlagen indikationsbezogen im Einzelnen beurteilt und in seine abwägende Entscheidung einbezogen.

Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Arbeitsausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die Magnetresonanztomographie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so dass die Magnetresonanztomographie als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

5. Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode

5.1. Diagnostische Problematik

Für die Diagnostik des Mamma-Karzinoms ist die Röntgen-Mammographie das entscheidende bildgebende Verfahren. Mit Eigenschaften wie rasche Durchführbarkeit, überschaubare Kosten und der Möglichkeit der Standardisierung ist sie darüberhinaus bis heute das einzige Verfahren, das eine Reduktion der Mamma-Karzinom Mortalität in Screening Verfahren nachweisen konnte.

Dennoch gibt es Schwächen der Methode: 5-15% aller Mamma-Karzinome sind in der Röntgen-Mammographie nicht darstellbar. Insbesondere bestehen bei der Röntgen-Mammographie diagnostische Lücken:

- Bei voroperierter / vorbestrahlter Brust, wenn Narbenzüge ein Rezidiv vortäuschen können oder ein Silikonimplantat die umfassende Darstellung des verbliebenen Brustdrüsengewebes nicht erlaubt.
- Bei röntgendichter Brust, die die Abgrenzung verdächtiger Areale vom umliegenden Gewebe oft erschwert.
- Bei Tumoren, die weder durch eine Architekturstörung noch durch Mikroverkalkungen charakterisiert sind und in der Röntgen-Mammographie nicht zur Darstellung kommen.

Der Arbeitsausschuss hat sich deshalb mit der Fragestellung beschäftigt, in wie weit die Magnetresonanztomographie der Mamma im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung eine sinnvolle Ergänzung der bisher etablierten und angewendeten diagnostischen Maßnahmen darstellt oder ggf. diese ersetzen kann.

5.2. Methodenzuverlässigkeit

Die Zuverlässigkeit der MRM wird unter anderem von folgenden Merkmalen und Einflussfaktoren beeinflusst:

Gewebsmorphologische Faktoren

Die durch den Tumor induzierte Gewebeveränderung lässt sich durch die Kontrastmittelanreicherung in den dabei neu gebildeten Gefäßen darstellen. Diese Anreicherung ist kein tumorspezifisches Zeichen, eine Reihe von gutartigen Neubildungen tendiert ebenso dazu vermehrt Gefäße zu bilden.

Abhängigkeit der Kontrastmittelanreicherung vom Hormonstatus der Patientin

Untersucherabhängige Faktoren

Erhebliche Schwankungen zwischen erfahrenen und unerfahrenen Diagnostikern, aber auch zwischen erfahrenen Untersuchern

Auswertungsfaktoren

Standardisierung der Malignitätskriterien fehlen; Einfluss der gewählten Region of Interest (ROI) auf den Signalverlauf

Technische Faktoren

Schwankungen zwischen MR-Geräten verschiedener Hersteller; Bewegungsempfindlichkeit, auch Einfluss der Herzbewegung gerade bei hochauflösenden Aufnahmen

Patientenauswahl

Hochrisikogruppen profitieren eher von der MRM, da hier durch die hohe Sensitivität bei mäßiger Spezifität die Anzahl der Biopsien benigner Herde im Verhältnis zu einer Nichtrisikogruppe geringer sein wird.

5.3. Methodenspezifische Nebenwirkungen / Kontraindikationen

Die MRT der Mamma zeichnet sich durch eine erfreulich niedrige Nebenwirkungsrate aus. Allergische Reaktionen auf das angewendete Kontrastmittel sind selten, schwerwiegende Komplikationen, die direkt auf das Kontrastmittel zurückzuführen sind, sind äußerst selten.

Wie bei allen diagnostischen Verfahren sind unter Nebenwirkungen nicht nur die unmittelbar Einfluss nehmenden Risiken, wie beispielsweise die Strahlenbelastung bei der Mammographie zu nennen. Immer müssen zudem weitere Nebenwirkungen, wie die vermeintliche Sicherheit bei falsch negativem Ergebnis oder die psychologische Belastung der Patientin bei der Abklärung falsch positiver Befunde berücksichtigt werden.

Im HTA-Gutachten der MH-Hannover ist hierzu detailliert ausgeführt:

"Wirkung auf Implantate

Magnetisierbare Implantate wie Cochlea-Implantate, Herzklappen, Gefäß-Clips oder Gefäß-Prothesen können durch die Magnetisierung während des Untersuchungsvorganges in ihrer Lage verändert werden. Weiterhin sind Herzschrittmacher, die in der Regel durch Hochfrequenzwellen programmiert werden, während der Untersuchung der Gefahr ausgesetzt, durch die eingesetzten Frequenzen fehlprogrammiert zu werden.

Gd-DTPA bedingte Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen von Kontrastmitteln sind folgende Reaktionen bekannt:

- 1. Anaphylaktische Reaktionen, nicht dosisabhängig*
- 2. Chemotoxische, direkt organ-toxische Reaktionen (z.B. nephro- oder ototoxisch), osmotisch bedingte Reaktionen (bei hohem Molekulargewicht), vasomotorische Reaktionen*
- 3. Kombinationen aus 1. und 2.*

Eine allergische, anti-körper vermittelte Reaktion ist für Gd-DTPA nicht beschrieben. Gleichwohl konnte gezeigt werden, daß gegen den organischen Komplex, in den das Gadolinium eingebettet ist, im Tierversuch Antikörper gebildet werden können. Gadolinium selbst ist ein schwach toxisches Schwermetall, das in einen für den Stoffwechsel nicht zu verwertenden, organischen Komplex eingebettet ist. Eine Freisetzung von Gd nach Kontrastmittelgabe wird wegen des gewählten organischen Komplexbildners ausgeschlossen. Die Lösung, in der das Kontrastmittel appliziert wird, ist hochosmolar und damit hyperton. Im Vergleich dazu haben Iod-haltige Kontrastmittel eine ähnliche Osmolarität, werden aber in höheren Dosierungen und damit größeren Volumina pro Patient angewendet als das MRM-Kontrastmittel. Probleme bezüglich der hohen Osmolarität sind für Gd-DTPA nicht beschrieben.

Die Mehrheit der mit Gd-DTPA in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen sind milde, nicht lebensbedrohliche Reaktionen. Neben Kopfschmerzen und Übelkeit betreffen diese Reaktionen Kältegefühl oder Parästhesien an der Injektionsstelle.

Für die bei der MRM verwendete Menge (0,1-0,2mmol / kg KG), Applikationsart (Bolus) und Häufigkeit (mit zeitlichen Intervallen von gewöhnlich mehr als ein Monat) wird eine sehr gute Verträglichkeit in einer 4260 Patienten umfassenden, prospektiven Studie beschrieben. Insgesamt trat eine Nebenwirkungsrate von 1.4% auf, die hauptsächlich Übelkeit und Schwindel umfaßte. Es trat kein Fall einer anaphylaktoiden Reaktion auf.

Anwendungsbeobachtungen in einem Zeitraum von Februar 1988 bis Dezember 1.992 umfaßten insgesamt mehr als 5 Millionen Anwendungen. Die mitgeteilte Nebenwirkungsrate lag bei 0.03% wobei zu beachten ist, daß Anwendungsbeobachtungen milde Symptome oft untererfassen. Die tatsächliche Reaktionsrate dürfte also höher liegen, dennoch zeigt der Wert von 0,03% eine gute Verträglichkeit an.

Angstbedingte Reaktionen

Bedingt durch die Enge der Untersuchungsrohre, der Geräuschbelästigung und der Dauer der Untersuchung wurden klaustrophobische Zustände und Panikattacken beschrieben. Die Ausprägung dieser Beschwerden ist variabel und ihr Auftreten wird mit 4-37% aller Untersuchungen angegeben [69]. Bei 0,5-5,5% aller Patientinnen sind angstbedingte Reaktionen jedoch so groß, daß die MRT-Untersuchung abgebrochen werden muß. Wesentlichen Einfluß auf die Abbruchrate nimmt die Aufklärung der Patientin vor Beginn der Untersuchung. Mit dem Erkennen von Patientinnen mit erhöhtem Angstpotential und der darauffolgenden Anwendung von Strategien zur Angstüberwindung in Kombination mit Sedativa und der entsprechenden Aufklärung scheint es möglich, die Rate von angstbedingten Untersuchungsabbrüchen drastisch zu senken.

Kontraindikationen

Magnetisierbare Implantate (z.B. Gefäß-Clips, Cochlea-Implantate) wie auch Herzschrittmacher sind folglich Kontraindikationen für die MRM. Ebenso kann die Untersuchung bei nachgewiesener Gd-DTPA-Unverträglichkeit nicht durchgeführt werden."

5.4. Indikationsfelder

Potentielle Indikationsfelder der Magnetresonanzmammographie

1. Screening
 - 1.1 Normalkollektiv
 - 1.2 Risikokollektiv
2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund
 - 2.1 Karzinome
 - 2.2 Mikrokalk
 - 2.3 Ductales Carcinoma in situ
 - 2.4 Röntgendichte Brust
 - 2.5 Mastopathie
 - 2.6 Fibroadenome
 - 2.7 Inflammatorisches Mamma Ca / Mastitis
 - 2.8 Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom)
 - 2.9 Anmerkung: MR-gesteuerte Biopsie
3. MR-gestützte Therapie
 - 3.1 Kontrolle neoadjuvanter Therapien
 - 3.2 Entscheidungshilfe Brusterhaltende Therapie / Ablatives Verfahren
4. Rezidiv-Diagnostik
5. Andere, nicht-karzinombezogene Indikationen
Beurteilung von Mamma-Expandern

Darüberhinaus konnten aus den vorliegenden Unterlagen von Seiten des Arbeitsausschusses keine weiteren Indikationsfelder identifiziert werden.

In die eingehende Erörterung der MRM bei den einzelnen Indikationen werden die eingegangenen Stellungnahmen, die Ergebnisse des HTA-Gutachtens der MHH, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen angegeben oder durch Eigenrecherche letztmalig am 17.11.1998 überprüft, einbezogen. Für die Beratung der einzelnen Indikationen werden dabei aus der Gesamt-Literaturübersicht durch den Arbeitsausschuss exemplarisch Studien ausgewählt, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet, wobei der Ausschuss ausdrücklich die Auswahl und Umfang der im einzelnen bewerteten Literatur als umfassend und nicht ergänzungsbedürftig bestätigt.

Der Arbeitsausschuss kommt bei diesen ausführlichen Beratungen zu nachfolgend aufgeführten Ergebnissen zu den Einzelindikationen:

5.5. Screening

5.5.1. Normalkollektiv

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM für diese An-

wendung befürworten. Eine Empfehlung der Agency for Health Policy and Research äußert sich ablehnend.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH und das HTA-Gutachten der AETS (Spanien) ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Klinische Studien zum Mamma-Karzinom Screening mittels MRM liegen nicht vor, sämtliche gesichtete Arbeiten sind Übersichtsarbeiten auf dem Niveau narrativer Reviews (Evidenzstufe III). (Anhang 11.2.1.1)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: nicht gegeben. Nur für die Röntgen-Mammographie als Screening-Instrument konnte in randomisierten Studien eine brustkrebsbedingte Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden. Entsprechende Studien existieren für die MRM nicht, zudem erfüllt sie nur unzureichend die Kriterien der WHO für Screening-Tests und wird einhellig für diese Indikation abgelehnt.

Notwendigkeit: entfällt

Wirtschaftlichkeit: entfällt

5.5.2. Risikokollektiv

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikation bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH und Prof. Kaiser als Stellungnehmender ein. Befürwortend äußert sich in seiner Stellungnahme Prof. Gerhardt. Die anderen, vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Fragestellung nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Klinische Studien zum Mamma-Karzinom Screening mittels MRM liegen nicht vor, sämtliche gesichtete Arbeiten sind Übersichtsarbeiten auf dem Niveau narrativer Reviews (Evidenzstufe III). (Anhang 11.2.1.2)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen / Risiken: umstritten, derzeit noch nicht geklärt. Für Frauen mit drastisch erhöhtem Mamma-Karzinomrisiko kann die MRM zukünftig von Bedeutung werden. Studien, die den Nutzen und die damit verbundenen Risiken der MRM als Screening-Maßnahme für Hochrisikopatienten klären, liegen derzeit nicht vor. Erste Ergebnisse von Evaluationsstudien sind nicht vor dem Jahre 2002 zu erwarten (Großbritannien).

Notwendigkeit: umstritten Generell können für die Früherkennung von Karzinomen in Hochrisikogruppen hochsensitive und hochspezifische Verfahren eine wertvolle Hilfe in Ergänzung zu den etablierten diagnostischen Verfahren darstellen, aufgrund der schlechten Spezifität der MRM ist der Stellenwert der MRM für diese Indikation aber umstritten. Deutsche Befürworter (Bick et al.) empfehlen die Durchführung aus-

schließlich in Schwerpunktzentren, amerikanische Autoren (Burke et al.) sehen die MRM für die Indikation nicht vor.

Wirtschaftlichkeit: Studien, welche die Wirtschaftlichkeit eines MRM-Screenings in Hochrisikogruppen zum Inhalt haben, liegen nicht vor, werden aber derzeit durchgeführt (siehe oben).

5.6. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund

5.6.1. Karzinome

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikation bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH ein. In seiner Stellungnahme befürwortet Prof. Kaiser den Einsatz der MRM zur Karzinomdiagnostik bei unklarem Mamma-Befund. Die anderen, vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die gesichteten Studien bestehen sowohl aus Primärstudien wie aus Übersichtsarbeiten. Die Primärstudien erfüllen dabei bis auf eine gesichtete Studie (Helbich et al.) nicht die Kriterien der Evidenzstufen I und II, die Übersichtsarbeiten sind ihrerseits auf dem Niveau traditioneller, narrativer Reviews gehalten (Evidenzstufe III). (Anhang 11.2.2.1)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Nutzen / Risikobilanz wegen niedriger Spezifität (falsch-positive Befunde) negativ. Zwar werden durch die hohe Sensitivität der MRM mehr Karzinome als durch andere diagnostische Methoden entdeckt. Jedoch werden wegen der niedrigen Spezifität (Boné 96, Gilles 94, Stomper 95, HTA-Report MHH) der Methode viele gesunde Patientinnen irrtümlich als erkrankt angesehen, was in der Regel eine weitere (operative) Folgediagnostik nach sich zieht.

Notwendigkeit: nicht ableitbar. In der Karzinomdiagnostik sind Testverfahren, die die eindeutige Unterscheidung von malignen und benignen Befunden ermöglichen, von entscheidender Bedeutung. Die konventionelle Primärdiagnostik ermöglicht diese Unterscheidung in hinreichendem Maße. Die Notwendigkeit des zusätzlichen Einsatzes der MRM für diese Indikation ist aus den vorliegenden Studien, Leitlinien und Stellungnahmen nicht ableitbar.

Wirtschaftlichkeit: Gezielte Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit der Methoden wurden bis dato nicht angestellt.

5.6.2. Mikrokalk

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder

internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikationen bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH ein. Die anderen, vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die vorliegenden Studienergebnisse wurden einerseits im Rahmen von pro- und retrospektiven Auswertungen oder von Subgruppenanalysen ermittelt und entsprechen dem Evidenzstufe III. Die Übersichtsarbeiten entsprechen traditionellen, narrativen Reviews (Evidenzstufe III). (Anhang 11.2.2.2)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Die MRM eignet sich nicht zur Abklärung von Mikrokalzifikationen. Mikrokalzifikation stellt sich nicht in der MRM dar. Da die MRM sich nicht zur Abklärung des Leitsymptoms Mikrokalzifikationen eignet, ist die konventionelle Diagnostik aus Mammographie, Sonographie und Biopsie weiterhin der MRM überlegen.

Notwendigkeit: Die diagnostische Leitmethode zur Abklärung von Mikrokalzifikationen ist weiterhin neben der Röntgen-Mammographie die Biopsie.

Wirtschaftlichkeit: Studien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

5.6.3. Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikationen bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH ein. Die vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die gesichteten Studien entsprechen narrativen Übersichtsarbeiten, retrospektiven Auswertungen von Histologieergebnissen und Subgruppenanalysen pro- und retrospektiver Studien, analog Evidenzstufe III. (Anhang 11.2.2.3)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Nach Sichtung der vorliegenden Literatur und Stellungnahmen eignet sich die MRM nicht zur Abklärung eines DCIS-Verdacht, da das DCIS in der MRM nicht zuverlässig als maligne identifiziert werden kann.

Notwendigkeit: entfällt

Wirtschaftlichkeit: entfällt

5.6.4. Röntgendichte Brust

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder

internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikationen bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH ein. In seiner Stellungnahme befürworten Prof. Kaiser und Prof. Gerhardt den Einsatz der MRM zur Diagnostik bei röntgendichtiger Brust. Die anderen, vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die gesichteten Arbeiten beschäftigen sich mit dem Problem der röntgendichten Brust in Form von Übersichtsartikeln oder Subgruppenanalysen (Evidenzstufe III). (Anhang 11.2.2.4)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Nutzen / Risikobilanz wegen niedriger Spezifität (falsch-positive Befunde) negativ. Es gibt Hinweise, dass bei Frauen mit röntgendichtiger Brust mit Hilfe der MRM mehr Malignome entdeckt werden als mit der Mammographie. Dem stehen in einem Nicht-Risiko-Kollektiv unverhältnismäßig viele falsch-positive Befunde gegenüber, da auch Fibroadenome und andere benigne Herde Kontrastmittel anreichern.

Notwendigkeit: Die röntgendichte Brust wird als diagnostisches Problem gesehen, die MRM jedoch nicht als angemessene diagnostische Methode angesehen.

Wirtschaftlichkeit: entfällt

5.6.5. Mastopathie

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikationen bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH ein. Die vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Formal entsprechen die gesichteten Studien der Evidenzstufe III. (Anhang 11.2.2.5)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Hinsichtlich der Differentialdiagnostik von Mastopathien bietet die MRM keinen zusätzlichen Nutzen, da eine Unterscheidung zwischen proliferierender (die als Präkanzerosen gesehen werden) und nicht-proliferierender mastopathischer Veränderungen nicht möglich ist. In der gesichteten Literatur, Leitlinien und Stellungnahmen wird die Anwendung der MRM für diese Indikation nicht beschrieben.

Notwendigkeit: Prinzipiell könnten geeignete bildgebende Verfahren eine bessere Differenzierung mastopathischer Befunde erlauben. Da die MRM diese Differenzierung nicht leistet, ist die Notwendigkeit zur Anwendung bei dieser Indikation nicht gegeben.

Wirtschaftlichkeit: entfällt

5.6.6. Fibroadenome

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikation bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH ein. Die vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die vorliegende Primärstudie (Hochman et al.) mit kleiner Fallzahl beschäftigt sich mit der Diagnostik von Fibroadenomen unter Verwendung des Goldstandards Histologie und entspricht der Evidenzstufe III. Die Übersichtsarbeiten sind narrative Reviews (entsprechend Evidenzstufe III). (Anhang 11.2.2.6)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Fibroadenome gehören zu den häufigsten Befunden gerade prämenopausaler Patientinnen. Aufgrund tumorbiologischer Besonderheiten von Fibroadenomen ist die MRM zur Abklärung nicht geeignet, da diese auch Kontrastmittel anreichern können und so fälschlich als maligne eingestuft werden.

Notwendigkeit: entfällt

Wirtschaftlichkeit: entfällt

5.6.7. Inflammatorisches Mamma Ca / Mastitis

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei diesen Indikationen bewerten.

Eine ablehnende Haltung nimmt das HTA-Gutachten der MHH ein. Die vorliegenden Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Aufgrund der geringen Inzidenz inflammatorischer Mammakarzinome basieren die Studien nur auf kleinen Fallzahlen. Sie entsprechen in ihrem Design der Evidenzstufe III. (Anhang 11.2.2.7)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Die MRM eignet sich nicht zur Differenzierung zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis.

Notwendigkeit: Die Differenzierung zwischen einem inflammatorischem Ca und einer Mastitis ist bisher mittels bildgebender Verfahren nicht möglich.

Wirtschaftlichkeit: entfällt

5.6.8. Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom)

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei diesen Indikationen bewerten.

Eine befürwortende Haltung nehmen die gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft MRT der Deutschen Röntgengesellschaft, die Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft, des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner, von Professor Gerhardt und das HTA-Gutachten der MHH ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Aufgrund der geringen Inzidenz des mammakarzinombezogenen CUP-Syndroms sind die Studienzahlen notwendigerweise klein. Das Evidenzniveau entspricht der Stufe III. (Anhang 11.2.2.8)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: In seltenen Fällen werden Mammakarzinome nur durch axilläre Metastasen apparent. Solche Karzinome waren durch bisherige bildgebende Verfahren in der betroffenen Mamma nicht darzustellen. Die MRM ermöglicht hier mit der Sichtbarmachung des Primärtumors ein gezielteres therapeutisches Vorgehen. Die MRM ist daher als additives Verfahren zur Primär-Tumorsuche bei axillärer Metastase (CUP), deren histologische Morphologie ein Mamma-Ca nicht ausschließt und soweit dieses mit konventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Sonographie, Mammographie) in der Brust nicht nachweisbar ist, von Nutzen.

Notwendigkeit: Im Falle des CUP-Syndroms liegt eine diagnostische Lücke im Bereich der bildgebenden Verfahren vor.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

5.6.9. Anmerkung: MRT-gesteuerte Biopsie

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei diesen Indikationen bewerten.

Die MRT-gesteuerte Biopsie wird in dem HTA-Gutachten der MHH bewertet, die vorliegenden Stellungnahmen thematisieren diesen Aspekt nicht.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die vorliegenden Studien dienen der Beschreibung überwiegend universitär entwickelter Biopsieeinrichtungen und sind der Evidenzstufe III zuzuordnen. (Anhang 11.2.2.9)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Der Nutzen MRM-gesteuerter Biopsien von solchen suspekten Befunden, die nur mittels MRM diagnostiziert werden können, wird vom Ausschuss bejaht. Erste Geräte, die eine Biopsie unter MRM Kontrolle ermöglichen, werden derzeit vermarktet, ein Standard hat sich noch nicht etablieren können.

Notwendigkeit: Suspekte Befunde, die sich nur in der MRM darstellen, müssen unter MRM-Kontrolle markiert und / oder biopsiert werden.

Wirtschaftlichkeit: Keine Unterlagen vorhanden.

5.7. MR-gestützte Therapie

5.7.1. Kontrolle neoadjuvanter Therapien

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikation bewerten.

Eine befürwortende Haltung nimmt Dr. Gerhardt in seiner Stellungnahme ein, in den anderen Stellungnahmen wird diese Anwendungsmöglichkeit nicht beschrieben. Das HTA-Gutachten der MHH stellt fest, dass der Stellenwert der Methode für diese Indikation nicht abschließend zu beurteilen sei.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die vorliegenden Studien, mit kleinen Fallzahlen, entsprechen dem Evidenzniveau III. (Anhang 11.2.3.1)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: bisher unklar. Die neoadjuvante (Chemo)-Therapie ermöglicht die brusterhaltende Operation von Tumoren, die aufgrund ihrer Größe bisher per Ablatio mammae behandelt wurden. Die MRM kann hierbei zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. Inwieweit sich diese zusätzliche Information auf die Prognose der Patientinnen auswirkt, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen.

Notwendigkeit: Sowohl die Wertigkeit der neoadjuvanten Therapie als auch der Stellenwert der MRM im Vergleich zu den bisher angewendeten konventionellen bildgebenden Verfahren ist in diesem Zusammenhang ungeklärt und wird derzeit in Studien untersucht.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

5.7.2. Entscheidungshilfe Brusterhaltende Therapie / Ablatives Verfahren

Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Recherche der MHH oder die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der MRM bei dieser Indikation bewerten.

In den Stellungnahmen von Dr. Gerhardt und dem Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner wird die MRM als geeignete Methode für diese

Indikation angesehen. Die anderen Stellungnahmen gehen auf diese Indikation nicht ein, das Gutachten der MHH nimmt keine abschließende Wertung vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die vorliegenden Studien entsprechen ihrem Design bis auf eine Studie der Evidenzstufe III. (Anhang 11.2.3.2)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Wird derzeit in Studien evaluiert. Eine umfassende Darstellung aller vorhandenen Tumorherde ermöglicht die Auswahl des nach gegenwärtigen Gesichtspunkten adäquaten Operationsverfahrens. Unter Studienbedingungen ist hier die MRM den konventionellen bildgebenden Verfahren überlegen. In wie weit die zusätzliche Erfassung und Sanierung von Tumorherden sich auf die Prognose (Mortalität, rezidivfreies Überleben) auswirkt, ist Gegenstand derzeitiger Studien.

Notwendigkeit: Ausgehend von der Annahme, dass eine möglichst vollständige lokoregionäre Sanierung auch kleinster intramammärer Karzinomherde anzustreben ist, bietet die MRM potentielle Vorteile. Die Richtigkeit dieser Annahme wird zur Zeit diskutiert und in Studien evaluiert, so dass derzeit eine abschließende Beurteilung der Notwendigkeit nicht möglich ist.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

5.8. Rezidiv-Diagnostik

Durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, die Recherche der MHH und die Eigenrecherche des Arbeitsausschusses konnte eine Leitlinie der Agency for Health Policy and Research (USA) zur Mammographie identifiziert werden, die einen möglichen Einsatz der MRM für die Überprüfung des Karzinomverdacht bei Silikonimplantatträgerinnen in Erwägung zieht.

Alle Stellungnahmen sowie das HTA-Gutachten der MHH befürworten die Anwendung der MRM in der Rezidivdiagnostik von brusterhaltend operierten Patientinnen und solchen mit primärem oder sekundärem Brustwiederaufbau.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die vorliegenden Studien wurden aufgrund methodischer Einwände dem Niveau III zugeordnet. (Anhang 11.2.4)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Lokoregionäre Rezidive nach brusterhaltender Therapie, insbesondere nach Wiederaufbau mit Implantaten können den vorliegenden Studien zufolge mit Hilfe der MRM als additives Verfahren besser als mit konventionellen bildgebenden Verfahren identifiziert werden. Die Differenzierung Narbe / Rezidiv (vor allem im thoraxwandnahen Bereich) ist in vielen Fällen mit Hilfe der MRM besser möglich als mit konventionellen Methoden. Für die Beurteilung des verbliebenen Brustdrüsengewebes von Implantat-Trägerinnen erhöht die MRM als additive Methode die diagnostische Sicherheit.

Es bleibt jedoch offen, welchen Einfluss eine frühere Erkennung des Lokalrezidives durch die MRM auf die Mortalität und das rezidivfreie Überleben der Patientin nimmt.

Der Ausschuss hat sich mit dieser Fragestellung intensiv befasst und hierzu die Stellungnahme von Herrn Prof. Hölzel/München, eingeholt (Ende Anhang 11.2.4).

Notwendigkeit: Auch bei derzeit fehlendem Wirksamkeitsbeleg durch entsprechende hochqualitative Studien ist es derzeit das Ziel nationaler wie internationaler Nachsorgeschemen, Lokalrezidive möglichst früh zu erkennen. Die Abklärung eines Rezidivverdachtetes nach brusterhaltender Therapie und insbesondere nach Wiederaufbau mit Implantaten ist mit den bisherigen bildgebenden Verfahren aufgrund fibrotischer, narbiger Veränderungen, Granulationsgeweben und Fettnekrosen, die ein Rezidiv vortäuschen können, oft schwierig und in seltenen Fällen nicht möglich. Konventionelle diagnostische Verfahren hinterlassen eine diagnostische Lücke, die die MRM füllen kann.

Wirtschaftlichkeit: Ein aktuelles Gutachten zur Wirtschaftlichkeit der MRM in der Rezidivdiagnostik geht von erheblichen Mehraufwendungen von bis 265 Millionen DM jährlich aus. Dabei erzielt die Anwendung der MRM in der Regel eine Nachverlagerung des Diagnosezeitpunktes, nur sehr wenige Karzinome werden zusätzlich entdeckt.

5.9. Andere, nicht karzinombezogene Indikationen: Überprüfung der Integrität von Silikonimplantaten

Die Leitlinie der Agency for Health Policy and Research (AHCPR), USA, sieht für diese Indikation ein potentiell Anwendungsbereich für die MRM, fordern aber gleichwohl weitere Studien zur besseren Einschätzung des Nutzens und möglichen Risiken. Eine befürwortende Haltung nimmt Dr. Gerhardt in seiner Stellungnahme ein, die weiteren Stellungnahmen sowie das HTA-Gutachten der MHH gehen auf diese Indikation nicht ein.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss:

Die ausgewählten Primärstudien wurden alle gegen den Goldstandard der Expanderplantation validiert und entsprechen formal der Evidenzstufe III. Die zitierte Übersichtsarbeit aggregiert die Informationen qualitativ hochwertiger Studien in Form von Tabellen (Evidenzstufe III). (Anhang 11.2.5)

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Mit Hilfe der MRM kann der Zustand von Silikonimplantaten zuverlässig überprüft werden. In den vorliegenden Studien gelingt dies in der Regel besser als mit den bisher etablierten bildgebenden Verfahren.

Notwendigkeit: Die vorhandenen Verfahren Röntgen-Mammographie und Sonographie erlauben nicht in allen Fällen die zweifelsfreie Prüfung des Expanderzustandes.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

5.10. Ergänzende Recherche von 06 / 2000 und 05 / 2001

Ergänzend zu den für die Beratungen in 1998 und 1999 vorliegenden Unterlagen wurden zur Aktualisierung zwei weitere Recherchen in 06 / 2000 und 05 / 2001 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Recherchen wurden dem Arbeitsausschuss in

der 33. und 38. Sitzung im Berichterstattersystem vorgetragen und ausführlich diskutiert (Dokumentation in Anhang 11.2.6 und bei den jeweiligen Einzelindikationen).

6. Systematische Übersichtsarbeiten / HTA-Berichte

Die im folgenden dargestellten Dokumente wurden in der Indikationsbewertung berücksichtigt. Die letzte aktualisierende Literaturrecherche erfolgte im Juni 2000 (Medline, TRIP-Database, DARE, NHS EED- und HTA-Datenbank, Cochrane-Datenbank, ECRI Health Care Standards 2000).

Eine Systematische Übersichtsarbeit zur Kernspintomographie der weiblichen Brust konnte identifiziert werden:

Hrung JM; Sonnad SS; Schwartz JS; Langlotz CP. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. Acad Radiol 1999 Jul;6(7):387-97

Zwei HTA-Berichte konnten gefunden werden, die sich explizit mit der MRM auseinandersetzen:

National Health Service, Research and Development, Health Technology Assessment Programme. Health Technology Briefing Paper , Number 5023 (<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/htb/htb5023.htm>), 31.7.00 zuletzt aufgerufen

In diesem ‚Technology Brief‘ wird in einem kurzen Überblick die Technologie, die klinische Relevanz, die Indikationsstellung und die vorhandene Evidenz dargestellt. Dem Dokument liegt keine systematische Literaturrecherche zugrunde und die Autoren stellen klar, dass ‚Technology Briefs‘ nur die Ergebnisse einer 2-3 tägigen Informationrecherche und –bewertung widerspiegeln und insofern nur begrenzte Aussagekraft besitzen.

Die Autoren stellen fest, dass die MRM trotz ausserordentlich hoher Kosten zunehmend Verbreitung findet. Als Indikation wird der Rezidivausschluss aufgeführt, wobei die Möglichkeit falsch positiver Befunde problematisiert wird. Eine abschliessende Beurteilung der Methode findet im Rahmen dieser Kurzbewertung nicht statt.

Gibis B, Busse R, Schwartz FW. Verfahrensbewertung der Magnet-Resonanztomographie (MRT) in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms. Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung Medizinische Hochschule Hannover, November 1998, <http://www.dimdi.de>, auch erschienen unter gleichem Titel als Taschenbuch: (1999) Nomos, Baden-B.; ISBN: 378905898X

Die Erstellung der HTA Reports erfolgte im Rahmen eines durch das Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projektes der Medizinischen Hochschule Hannover. Für den Arbeitsausschuss wurde eine gesonderte Ausgabe des HTA-Berichtes erstellt, der detailliert auf die Fragestellung der Beratung abgestellt war. Der Bericht lag allen Ausschussmitgliedern vor.

Methodik (Gutachten für den Bundesausschuss): Umfassende Literaturrecherche bis 1997, Zusammenfassung der Studienergebnisse unter Berücksichtigung der Evidenzklassen des Arbeitsausschusses ‚Ärztliche Behandlung‘ in Tabellenform im Sinne einer qualitativen, systematischen Übersichtsarbeit.

Die Autoren sehen die Anwendung der MRM in folgenden Indikationsbereichen als sinnvoll an:

- Als additives Verfahren zur Primär Tumorsuche bei axillärer Metastase, deren histologische Morphologie ein Mamma-Ca nicht ausschließt und dieses mit konventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Sonographie, Mammographie) nicht nachweisbar ist.
- Diagnostik der vorbehandelten Brustdrüse bei Verdacht auf Rezidiv nach Ausschöpfung der konventionellen Verfahren bei:
- Zustand nach brusterhaltender Therapie (ab sechs Monaten nach Operation) mit und ohne anschließender Radiatio (ab 12 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie)
- Zustand nach karzinom-bedingter Mamma-Wiederaufbauplastik (ab sechs Monaten nach Operation)

Gleichwohl wird festgehalten, dass bislang keine Aussagen über den Einfluss des additiven MRM-Einsatzes auf die Mortalität gemacht werden können.

7. Leitlinien

Die Einzelaufstellung der Leitlinien aus dem Ergebnis der Leitlinienrecherche der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) finden Sie in Anhang 11.4.

In Leitlinien zur Tumornachsorge findet die MRM bislang keine Berücksichtigung, ein standardmässiger Einsatz der MRM wird nicht problematisiert. Die MRM findet kurssorisch Erwähnung in vier Leitlinien, darunter auch die Anwendung für den Rezidivausschluss.

Eine Aktualisierung der Leitlinienrecherche fand im Juni 2000 statt (ECRI Health Care Standards 2000, AWMF-Datenbank, NCG Datenbank, Medline, DARE, NHS EED- und HTA –Datenbank). Es konnten keine Leitlinien identifiziert werden, die die MRM als Standard in der Brustkrebsdiagnostik ansehen.

8. Wirtschaftlichkeitsgutachten

Auf Antrag der KBV hat der Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ im Frühjahr 1999 über die MRM beraten und den medizinischen Nutzen zunächst für folgende Indikationen bejaht:

- **Rezidivausschluss eines Mamma-Karzinoms** nach brusterhaltender Therapie (Operation und / oder Radiatio) oder nach primärem oder sekundärem Brustwiederaufbau, wenn Mammographie und Sonographie nicht die Dignität des Rezidivverdachtetes klären.
- **Primärtumorsuche** bei histologisch gesicherter axillärer Lymphknotenmetastase eines Mamma-Karzinoms, wenn ein Primärtumor weder klinisch noch mit den bildgebenden Verfahren Mammographie oder Sonographie dargestellt werden konnte.

Der Arbeitsausschuss war sich bei seinen Beratungen im unklaren, welche epidemiologischen wie auch ökonomischen Auswirkungen durch eine Einführung der MRM in die vertragsärztliche Versorgung zu erwarten sind. Die Ärzteseite forderte daher im Bundesausschuss ein ökonomisches Gutachten zur Klärung der voraussichtlichen finanziellen Auswirkungen auf den ambulanten Sektor, zur Frage der Verlagerung von Aufwendungen vom stationären in den ambulanten Bereich, Abschätzung von Folgekosten (Induktion zusätzlicher Biopsien und Operationen) und Abklärung der Kosten / Nutzenrelation für die betroffenen Patientinnen (Lebenszeitverlängerung / Lebensqualität).

Nachdem der Auftrag zur Durchführung eines entsprechenden Gutachtens im Bundesausschuss nicht mehrheitsfähig war, erteilte die Kassenärztliche Bundesvereinigung einen Auftrag an die Gesundheitsökonomische Abteilung der Universität Ulm, Herrn Prof. Leidl. Das Gutachten wurde Ende 1999 fertiggestellt (Executive Summary siehe Anhang 11.6.)

Hintergrund und Methodik des gesundheitsökonomischen Gutachtens

Jährlich erkranken ca. 45.000 Patientinnen an einem Mamma-Karzinom, 50-70% davon werden brusterhaltend operiert. Für diese Frauen gibt es ein festes Nachsorgeschema. Mit jeder Untersuchung im Rahmen dieser Nachsorge wird eine bestimmte Anzahl Frauen herausgefiltert, die an einem Lokalrezidiv erkrankt sind. Ebenso ergeben sich aber auch falsch positive, richtig negative und falsch negative Befunde.

Darauf aufbauend wurden im Gutachten „Behandlungspfade“ aufgestellt, die den Einsatz der herkömmlichen Rezidivdiagnostik (Palpation, Mammographie, Sonographie[PMS]) beschreiben und die Effektivität dieser eingesetzten Untersuchungsverfahren berücksichtigen. Für einen 10-Jahreszeitraum der Nachsorge wird so in einem Kohortenmodell erstmalig die deutsche Situation abgebildet, basierend auf epidemiologischen Daten des Robert Koch Instituts, des Saarländischen Krebsregisters und, falls erforderlich, ausländischer Daten. Das Gutachten berechnet die Auswirkungen, wenn die bisherigen diagnostischen Verfahren um die MRM ergänzt wird. Dabei wird

sehr umfassend die Prävalenz der Erkrankung in den Nachsorgekollektiven berechnet, es werden auch zusätzliche Fälle in der kontralateralen Brust erfasst.

Zur Berechnung der zu erwartenden Kosten pro Untersuchung wurde eine Kostenerhebung entsprechend der EBM-Systematik in drei Praxen durchgeführt und in das Gutachten als Basiswert eingeführt. Die eingesetzten Werte können in der Modellberechnung variiert und so ihre Bedeutung in der Gesamtberechnung geschätzt werden.

Überprüfte Anwendungsszenarien

Für alle Frauen, die nach brusterhaltender Therapie im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung Nachsorgeuntersuchungen in Anspruch nehmen, wurden verschiedene Modellrechnungen durchgeführt, die die epidemiologischen wie auch Kosteneffekte einer MRM-Einführung unter folgenden Bedingungen abschätzen:

- Herkömmliche Rezidiv-Diagnostik als Basisszenario (PMS = Mammographie, Palpation, Sonographie)
- Herkömmliche Rezidiv-Diagnostik ergänzt um MRM bei 30% aller Nachsorgeuntersuchungen
- Herkömmliche Rezidiv-Diagnostik ergänzt um MRM in den Fällen, wenn aufgrund der herkömmlichen Diagnostik ein Rezidivhinweis besteht (zur Vermeidung falsch positiver Fälle).
- Herkömmliche Diagnostik ergänzt um MRM, wenn die herkömmliche Diagnostik einen abklärungsbedürftigen Befund ergibt und zusätzlich bei sogenannten „unklaren“ Fällen
- Generell MRM und PMS bei allen Nachsorgeuntersuchungen
- Generell nur MRM (anstelle herkömmlicher PMS-Diagnostik; davon ausgehend, dass mittelfristig alle Befunde der herkömmlichen Diagnostik als unklar deklariert werden, um eine MRM durchführen zu können, „angebotsinduzierte Nachfrage“)

Epidemiologische Ergebnisse:

Zwei Ziele des MRM-Einsatzes sind prinzipiell möglich:

1. Identifikation zusätzlicher Rezidive im Vergleich zur bisherigen Diagnostik und die Nachverneuerlagerung des Diagnosezeitpunktes

Durch den Einsatz der MRM, auch bei einer 100%-Strategie, werden nur wenige zusätzliche Karzinome erkannt. So würden bei einer zusätzlichen MRM-Untersuchung aller brusterhaltend voroperierten Nachsorge-Patientinnen (ca. 200.000) 104 Rezidive pro Jahr mehr entdeckt werden. Diese von der herkömmlichen Diagnostik zunächst „übersehenen“ Fälle werden ohne MRM in der Regel erst zu einem späteren

Zeitpunkt entdeckt: durch die MRM findet eine „Nachverneuerlagerung“ des Befundes statt, Rezidive werden zu einem früheren Zeitpunkt erkannt.

Im Modell wird dies durch Rezidivjahre abgebildet, also die Anzahl an Jahren, in denen das Rezidiv bekannt ist. So erkennt ein 100%iger, zusätzlicher Einsatz der MRM 11.750 Rezidivjahre, die herkömmliche Diagnostik nur 11.000 Rezidivjahre. Mit anderen Worten: 6,7% mehr Rezidivjahre werden durch die zusätzliche MRM erkannt. Ob diese Nachverneuerlagerung des Diagnosezeitpunktes tatsächlich eine verbesserte Therapie ermöglicht und damit einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat oder aber einer Übertherapie Vorschub leistet, ist bisher noch unklar (lead time Bias, length bias). Andererseits wird es (abgesehen von wirtschaftlichen Aspekten) kaum zu begründen sein, warum auf dieses frühere Erkennen verzichtet werden kann.

2. Vermeidung unnötiger Biopsien durch Gegenkontrolle biopsiewürdiger Befunde durch eine zusätzliche MRM

Das Gutachten errechnet, dass 50% aller Biopsien vermieden werden können, wenn jeder abklärungsbedürftige Befund durch die MRM gegenkontrolliert wird. Da die Qualität der herkömmlichen Diagnostik gerade nach brusterhaltender Therapie relativ schlecht ist, kann die MRM bei diesem Patientinnen-Kollektiv mit hoher Karzinom-Prävalenz bisher falsch-positive Befunde herausfiltern und zur Biopsie vorgesehene Patientinnen vor dem Eingriff bewahren.

Ökonomische Ergebnisse:

Die im Rahmen des Gutachtens durchgeführte Kostenrechnung hat für die MRM Kosten in einer Bandbreite von 743 - 1337 DM erhoben. Für die Zwecke des Gutachtens wurde in Zusammenarbeit mit der Honorarabteilung der KBV eine Bewertung der MRM angepasst an die Standards des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes vorgenommen, die sich im Rahmen der Bewertung anderer MRT-Untersuchungen bewegt.

Da es erwartungsgemäß zu einer Indikationsausweitung kommen wird und die MRM nicht nur bei tatsächlich unklaren Fälle zur Anwendung kommt, wird folgendes Szenario als realistisch angesehen: Unter der Annahme, dass bei 30% aller Nachsorgetermine eine MRM durchgeführt wird und zusätzlich alle aufgrund der bisherigen Diagnostik biopsiewürdigen Befunde durch eine MRM gegenkontrolliert werden (um falsch-positive Fälle zu vermeiden), kommen zusätzliche Kosten von ca. 137 Mio DM pro Jahr auf die KV'en zu.

Die Kosten je erkanntem Rezidiv betragen bei diesem MRM-Einsatz 64.000 DM (12.500 DM pro Rezidivjahr) im Vergleich zu 32.500 DM (6.500 DM pro Rezidivjahr) in der herkömmlichen Diagnostik.

Für die Erbringung der MRM an Zentren sprechen mindestens zwei Gründe: die MRM-gesteuerte Biopsie wird bislang nur in klinischen Zentren erbracht, zudem ist die Leistung durch Mengeneffekte dort wirtschaftlicher zu erbringen.

9. Zusammenfassende Beurteilung

Medizinischer Nutzen und Notwendigkeit:

Nach detaillierter Auswertung der wissenschaftlichen Literatur, der Stellungnahmen, der erstellten Gutachten und der HTA-Berichte stellt der Arbeitsausschuss abschliessend fest, dass der Nutzen der MRM für die Anwendung in der Vertragsärztlichen Versorgung ausschließlich für folgende Indikationen als belegt angesehen werden kann:

- 1) Lokalrezidivausschluss eines Mamma-Karzinoms** nach brusterhaltender Therapie (Operation und / oder Radiatio) oder nach primärem oder sekundärem Brustwiederaufbau, wenn Mammographie und Sonographie nicht die Dignität des Rezidivverdacht klären.
- 2) Primärtumorsuche** bei histologisch gesicherter axillärer Lymphknotenmetastase eines Mamma-Karzinoms, wenn ein Primärtumor weder klinisch noch mit den bildgebenden Verfahren Mammographie oder Sonographie dargestellt werden konnte.

Bei beiden Indikationsstellungen kann die MRM einen relevanten Informationszugewinn ergänzend zu den bisher etablierten, im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung angewendeten, diagnostischen Verfahren (klinische Untersuchung, Mammographie, Sonographie) leisten. Nur für die seltenen Fälle, wenn die bisher etablierten Verfahren keine hinreichend aufschlussreiche Dignitätsbeurteilung des Rezidivverdacht erlauben, soll die MRM ergänzend als zusätzliches bildgebendes Verfahren eingesetzt werden. Ausdrücklich ist die MRM nicht als routinemässige Früherkennungsmethode im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung, sondern ausschliesslich bei einzelnen, entsprechend dokumentierten und begründeten Zweifelsfällen einzusetzen. Für den Nutzen eines regelmässigen Screenings aller Patientinnen im Rahmen der Brustkrebsnachsorge konnten keinen belastbaren Belege gefunden werden. Der Ausschuss konnte ausser Plausibilitätsüberlegungen keine stichhaltigen Nachweise (Studien) dafür finden, ob das frühere Erkennen eines Lokalrezidives die Überlebenszeit günstig beeinflusst. Es ist jedoch die derzeitige Auffassung nationaler wie internationaler Therapie- wie Nachsorgeempfehlungen, dass das Überleben der an Brustkrebs erkrankten Frauen vom prognostisch ungünstigsten Herdbefund bestimmt wird. Aus diesem Grund wird ebenso dem frühe Erkennen von Zweitkarzinomen oder Rezidiven eine entsprechend wichtige Bedeutung beigemessen. Da die Grösse und räumlichen Ausdehnung des Karzinom- oder Rezidivherdes ebenfalls die Entscheidung zur Bewahrung der operierten Brust im Falle eines Rezidives erheblich beeinflussen, kommt der zeitigen und raschen Abklärung eines klinisch oder mammographisch geäusserten lokalen Rezidivverdacht eine zusätzliche Bedeutung zu.

Auch bei derzeit fehlendem Beleg eines lebensverlängernden Effekts durch entsprechende hochqualitative Studien ist es derzeit das Ziel nationaler wie internationaler Nachsorgeschemen, Lokalrezidive möglichst früh zu erkennen. Dieses Ziel wird derzeit durch regelmässige mammographische Nachuntersuchungen, durch die regelmässige klinischen Untersuchung durch den behandelnden Arzt, sowie durch die Eigenuntersuchung durch die Patientin selbst, angestrebt. Die Beurteilung der brusterhaltend operierten (und in der Regel nachbestrahlten) oder durch körpereigenes

oder körperfremdes (z.B. Silikonimplantate) wieder aufgebauten Brust mit den bisherigen bildgebenden Verfahren wird jedoch durch Narbenzüge erheblich erschwert. In der Regel erlauben die kombinierte Anwendung von klinischer Untersuchung, Ultraschall und Mammographie die sichere Beurteilung des Brustgewebes. In seltenen Fällen mit ausgedehnten Narbenzügen lässt sich jedoch eine abschließende Beurteilung des Brustgewebes nicht erzielen. Je nach Ausdehnung der Bezirke kann ebenfalls eine feingewebliche Untersuchung gegebenenfalls keine abschliessende Beurteilung erlauben. Für solche seltenen, aber diagnostisch äußerst schwierigen Fälle sieht der Arbeitsausschuss ‚Ärztliche Behandlung‘ eine diagnostische Lücke, die durch die MRM gefüllt werden kann.

In jenen seltenen Fällen, in denen zwar feingeweblich gesicherte Hinweise auf einen brustkrebsbedingten Lymphknotenbefall der Schulterhöhle vorliegen, jedoch mit allen zur Verfügung stehenden bildgebenden Untersuchungsmethoden (Ultraschall, Mammographie) keine Tumordarstellung gelingt, erlaubt die MRM die Darstellung des Primärtumors. Mit der Darstellung des Primärtumors wird eine angemessene Therapieplanung ermöglicht: Die präoperative Einschätzung des Tumorstadiums ist eine wesentliche Voraussetzung für die Wahl des angemessenen Operationsverfahrens (Brusterhaltende Therapie vs. Entfernung der Brust). Der Ausschuss stellt für diese Indikation eine diagnostische Lücke fest, die durch die MRM gefüllt werden kann. Die medizinische Notwendigkeit für die MRM ist damit für diese Indikation gegeben.

Wirtschaftlichkeit:

Weder durch die wissenschaftliche Literatur noch durch das durch die KBV in Auftrag gegebene Gutachten lassen sich für den Einsatz der MRM glaubhafte, im Rahmen der Vertragsärztlichen Versorgung kostenwirksame, Einsparungen nachweisen. In der Regel wird die MRM ergänzend zur Anwendung kommen und zusätzliche Kosten verursachen. Nach Abwägung der gebotenen medizinischen Notwendigkeit und des für die angeführten Indikationen festgestellten Nutzens sieht der Arbeitsausschuss die zu erwartenden Ressourcenaufwand als gerechtfertigt an.

10. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Der Ausschuss hat sich ausführlich mit der Qualitätssicherungs-Problematik beschäftigt. Die vom Arbeitsausschuss positiv beurteilten Indikationen stellen in der Mammadiagnostik außerordentlich schwierige Untersuchungssachverhalte dar, die mit den etablierten Untersuchungsverfahren (Mammographie, Sonographie, klinische Untersuchung) oft nicht zweifelsfrei zu klären sind. Die MRM eignet sich jedoch nicht zum substitutiven Screening in der Rezidivdiagnostik.

Eine Einführung der MRM in die ambulante vertragsärztliche Versorgung soll daher an die Voraussetzung geknüpft werden, dass zeitgleich eine Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 135 Abs.2 SGB V in Kraft tritt. Hierzu werden folgende Empfehlungen gegeben, die im Beschluss des Bundesausschusses vom 03.05.2001 festgehalten wurden:

- Im Ausschuss „Qualitätssicherung“ sollte geprüft werden, ob Maßnahmen zur Indikationssicherung (insbesondere die obligate Einholung einer Zweitmeinung) getroffen werden können.
- Der jeweilige Untersucher muss die fachlichen Voraussetzungen für die allgemeine Kernspintomographie gemäß § 135 Abs.2 SGB V erfüllen.
- Der jeweilige Untersucher muss die Voraussetzungen zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen der Röntgenmammographie und Mammasonographien gemäß den Vereinbarungen zur Strahlendiagnostik und –therapie sowie zur Ultraschallvereinbarung gemäß § 135 Abs.2 SGB V erfüllen.
- Der jeweilige Untersucher sollte die selbstständige Durchführung und Befundung kernspintomographischer Untersuchungen der Mamma bei mindestens 200 Patienten mit mindestens 50% histologisch gesicherten Befunden nachweisen. Die Untersuchungen haben unter der Anleitung eines zur Weiterbildung nach der Weiterbildungsordnung für das Gebiet „Diagnostische Radiologie“ befugten Arztes stattzufinden.
- Die Untersuchung sollte auf Einrichtungen begrenzt werden, die obligat die etablierten Untersuchungsverfahren der weiblichen Brust (Sonographie, Mammographie, klinische Untersuchung) anbieten und eine in der Qualitätssicherungsrichtlinie festzulegende Mindestanzahl von MRM-Untersuchungen im Jahr erreichen.
- Daneben sind die entsprechenden Regelungen der Qualitätsbeurteilungsrichtlinien (Ergebnisqualität) gemäß § 136 SGB V und ergänzend die „Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Kernspintomographie“ (u.a. Prozessqualität) zu berücksichtigen.
- Die konventionellen Voruntersuchungen sind zusammenfassend mit der MRM zu befunden und zu dokumentieren. Wird aufgrund der zusammenfassenden Befundung eine Biopsie durchgeführt, so ist das histologische bzw. zytologische Ergebnis zu dokumentieren, damit aus den Dokumentationen sowohl die

Gesamtanzahl der durch Biopsien verifizierten MRM-Befunde als auch der Anteil der zytologisch / histologisch als maligne bestätigten MRM-Befunde an der Gesamtzahl aller MRM-Befunde abgeleitet werden kann.

- Die Dokumentationen sind auf Verlangen der kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen.

11. Anhang

11.1. Literatur

11.1.1. Literaturliste, Stand 31.05.2001

1. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996; 78(1):91-100.
2. ACR, American College of Radiology, NGC, National Guideline Clearinghouse. Standards for diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Ca Cancer J Clin* 1998; 48(2):108-128.
3. Adam G, Muhler A, Spuntrup E, Neuerburg JM, Kilbinger M, Bauer H et al. Differentiation of spontaneous canine breast tumors using dynamic magnetic resonance imaging with 24-Gadolinium-DTPA-cascade-polymer, a new blood-pool agent. Preliminary experience. *Invest Radiol* 1996; 31(5):267-274.
4. Allgayer B, Lukas P, Loos W, Kersting SB. MRT der Mamma mit 2D-Spinoecho- und Gradientenecho-Sequenzen in diagnostischen Problemfällen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993; 158(5):423-427.
5. Ando Y, Fukatsu H, Ishiguchi T, Ishigaki T, Endo T, Miyazaki M. Diagnostic utility of tumor vascularity on magnetic resonance imaging of the breast. *Magn Reson Imaging* 2000; 18(7):807-813.
6. Artemov D, Revelon G, Atalar E, Bluemke DA, Bhujwala ZM, Zerhouni EA. Switchable multicoil array for MR micro-imaging of breast lesions. *Magn Reson Med* 1999;(3):569-574.
7. Artemov D, Solaiyappan M, Bhujwala ZM. Magnetic resonance pharmacangiography to detect and predict chemotherapy delivery to solid tumors. *Cancer Res* 2001; 61(7):3039-3044.
8. Ascher SM, Johnson JC, Barnes WA, Bae CJ, Patt RH, Zeman RK. MR imaging appearance of the uterus in postmenopausal women receiving tamoxifen therapy for breast cancer: histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 200(1):105-110.
9. Azavedo E, Bone B. Imaging breasts with silicone implants. *Eur Radiol* 1999; 9(2):349-355.
10. Barkhausen J, Muller RD, Bauermann T, Langer R, Sauerwein W. Magnetresonanz-Mammographie zur Diagnostik von Früh- und Spätrezidiven nach organerhaltender Brustkrebstherapie. *Tumor Diagnostik und Therapie* 1997; 18(3):65-70.
11. Barry MC, Thornton F, Murphy M, Younis F, Watson RG. The value of metastatic screening in early primary breast cancer. *Ir J Med Sci* 1999; 168(4):248-250.
12. Bauer B. Bildgebende Diagnostik der weiblichen Brust. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94(45):A-3001.
13. Beekman WH, van Straalen WR, Hage JJ, Taets van Amerongen AH, Mulder JW. Imaging signs and radiologists' jargon of ruptured breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(4):1281-1289.
14. Beier J, Buge T, Stroszczyński C, Oellinger H, Fleck E, Felix R. [2D and 3D parameter images for the analysis of contrast medium distribution in dynamic CT and MRI]. *Radiologe* 1998; 38(10):832-840.
15. Berg WA, Caskey CI, Hamper UM, Kuhlmann JE, Anderson ND, Chang BW et al. Single- and double-lumen silicone breast implant integrity: prospective evaluation of MR and US criteria. *Radiology* 1995; 197(45):52.
16. Betsch A, Arndt E, Stern W, Wallwiener D, Claussen CD, Müller-Schimpfle M. Können Verlaufskontrollen die diagnostische Sicherheit der MR-Mammographie erhöhen? Eine retrospektive Analyse MR-mammographischer Verlaufuntersuchungen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173(1):24-30.
17. Bick U. Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. *Radiologe* 1997; 37(8):591-596.
18. Bizzozero L, Ferrara M, Villa F, Fontana R, Brusamolino R, Collice M. Intramedullary spinal cord metastasis. Case report. *J Neurosurg Sci* 1994; 38(3):193-195.
19. Blondeel N, Vanderstraeten GG, Monstrey SJ, Van Landuyt K, Tonnard P, Lysens R et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997;(5):322-330.
20. Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, Van Der Sluis RF, van EL, Hendriks JH et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994; 193(3):777-781.
21. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197(3):743-747.

22. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997;(8):1231-1234.
23. Bone B, Aspelin P, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. *Acta Radiol* 1995; 36(2):111-116.
24. Bone B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol* 1996; 37(2):208-213.
25. Bone B, Pentek Z, Perbeck L, Veress B. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. *Acta Radiol* 1997;(4 Pt 1):489-496.
26. Bone B, Wiberg MK, Parrado C, Falkmer U, Aspelin P, Gad A. Mechanism of contrast enhancement in breast lesions at MR imaging. *Acta Radiol* 1998;(5):494-500.
27. Bradley AJ, Carrington BM, Hammond CL, Swindell R, Magee B. Accuracy of axillary MR imaging in treated breast cancer for distinguishing between recurrent tumour and treatment effects: does intravenous Gd-DTPA enhancement help in cases of diagnostic dilemma? *Clin Radiol* 2000; 55(12):921-928.
28. Brasch R, Pham C, Shames D, Roberts T, van DK, van BN et al. Assessing tumor angiogenesis using macromolecular MR imaging contrast media. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1):68-74.
29. Brenner RJ, Rothman BJ. Detection of primary breast cancer in women with known adenocarcinoma metastatic to the axilla: use of MRI after negative clinical and mammographic examination. *J Magn Reson Imaging* 1997;(6):1153-1158.
30. Brezina A, Schwaighofer BW. Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma bei Problempatientinnen. *Klin Wochenschr* 1994; 106(18):584-589.
31. Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A, Grabbe E. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;(5):1331-1334.
32. Brookes JA, Murray AD, Redpath TW, Needham G, Gilbert FJ. Choice of contrast enhancement index for dynamic magnetic resonance mammography. *Magn Reson Imaging* 1996; 14(9):1023-1031.
33. Brookes JA, Redpath TW, Gilbert FJ, Murray AD, Staff RT. Accuracy of T1 measurement in dynamic contrast-enhanced breast MRI using two- and three-dimensional variable flip angle fast low-angle shot. *J Magn Reson Imaging* 1999;(2):163-171.
34. Brown J, Coulthard A, Dixon JM, Easton DF, Eeles RA, et al. Rationale for a national multi-centre study of magnetic resonance imaging screening in women at genetic risk of breast cancer. *Breast* 2000; 9(2):72-77.
35. Brown SL, Silverman BG, Berg WA. Rupture of silicone-gel breast implants: causes, sequelae, and diagnosis [see comments]. *Lancet* 1997; 350(9090):1531-1537.
36. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 1996; 200(3):639-649.
37. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Toyoshima S, Sakai S et al. Colour Doppler sonography of breast masses: a multiparameter analysis. *Clin Radiol* 1997;(12):917-923.
38. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Toyoshima S et al. Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 1997;(3):421-430.
39. Buchberger W, DeKoekoek-Doll P, Obrist P, Dunser M. Value of MR tomography in inconclusive mammography findings. *Radiologie* 1997;(9):702-709.
40. Buckley DL, Kerslake RW, Blackband SJ, Horsman A. Quantitative analysis of multislice Gd-DTPA enhanced dynamic MR images using an automated simplex minimization procedure [published erratum appears in *Magn Reson Med* 1995 Feb;33(2):282]. *Magn Reson Med* 1994; 32(5):646-651.
41. Buckley DL, Drew PJ, Mussurakis S, Monson JR, Horsman A. Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 1997;(3):461-464.
42. Buckley DL, Mussurakis S, Horsman A. Effect of temporal resolution on the diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in the conservatively treated breast. *J Comput Assist Tomogr* 1998;(1):47-51.
43. Burak WEJ, Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997; 64(1):27-31.
44. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn M, Lynch P et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to Cancer. *JAMA* 1997; 277(12):997-1003.
45. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS, Hillson AJ. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review. *Nucl Med Commun* 1997; 18(8):698-709.

46. Buthiau D, Antoine EC, Lapresle P, Wechsler B, Missenard G, Misset JL et al. [Clinical imaging of osteo-condensed metastases]. *Rev Med Interne* 1999; 20(4):353-364.
47. Carsin NB, Carsin M, Gedouin D, Glikstein R, Brassier G. [Diabetes insipidus caused by metastasis to the hypothalamo-hypophyseal axis. Apropos of 4 cases] Diabete insipide par metastase de l'axe hypothalamo-hypophysaire. A propos de 4 cas. *J Neuroradiol* 1995; 22(1):43-47.
48. Chaudhuri R, Twelves C, Cox TC, Bingham JB. MRI in diabetes insipidus due to metastatic breast carcinoma. *Clin Radiol* 1992; 46(3):184-188.
49. Chenevert TL, Helvie MA, Aisen AM, Francis IR, Adler DD, Roubidoux MA et al. Dynamic three-dimensional imaging with partial k-space sampling: initial application for gadolinium-enhanced rate characterization of breast lesions. *Radiology* 1995; 196(1):135-142.
50. Chung KC, Greenfield ML, Walters M. Decision-analysis methodology in the work-up of women with suspected silicone breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(3):689-695.
51. Ciatto S. Detection of breast cancer local recurrences. *Ann Oncol* 1995; 6 Suppl 2:23-26.
52. Cohen EK, Leonhardt CM, Shumak RS, Soutar IC, Bukhanov K, Fishell EK et al. Magnetic resonance imaging in potential postsurgical recurrence of breast cancer: pitfalls and limitations. *Can Assoc Radiol J* 1996; 47(3):171-176.
53. Cole CF, Coleman C. Breast imaging today and tomorrow. *Nurse Pract Forum* 1999; 10(3):129-136.
54. Collins BT, Heiberg EM, Perman WH, Herrmann VM. Correlation of fine needle aspiration biopsy and dynamic contrast-enhanced 3D magnetic resonance imaging of the breast. *Acta Cytol* 1999;(2):158-162.
55. Conrad C, Corfitsen MT, Gylshol N, Christiansen FL. Pre-operative MR-mammography in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25(2):142-145.
56. Coons TA. MRI's role in assessing and managing breast disease. *Radiol-Technol* 1996; 67(4):311-336.
57. Coppola V, Brunese L, Gatta G, Coppola M, Alfano L, Cariello S et al. Follow-up chest radiography in surgical breast cancer patients. *Radiol Med Torino* 1999; 98(4):264-267.
58. Coulthard A, Beveridge CJ, Potterton AJ. MRI in routine breast cancer follow-up: correlation with clinical outcome. *Clin Radiol* 1999; 54(7):459-461.
59. Cowen D, Jacquemier J, Houvenaeghel G, Viens P, Puig B, et al. Local and distant recurrence after conservative management of "very low-risk" breast cancer are dependent events: A 10 year follow-up. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41(4):801-807.
60. Cron GO, Santyr G, Kelcz F. Accurate and rapid quantitative dynamic contrast-enhanced breast MR imaging using spoiled gradient-recalled echoes and bookend T(1) measurements. *Magn Reson Med* 1999;(4):746-753.
61. Cross MJ, Harms SE, Cheek JH, Peters GN, Jones RC. New horizons in the diagnosis and treatment of breast cancer using magnetic resonance imaging. *Am J Surg* 1993; 166(6):749-753.
62. Daldrup HE, Roberts TPL, Muhler A, Grossman A, Roberts HC, Wendland M et al. Makromolekulare Kontrastmittel für die MR_Mammographie: Ein neuer Ansatz für die Charakterisierung von Mammatumoren. *Radiologe* 1997; 37(9):733-740.
63. Daniel BL, Birdwell RL, Black JW, Ikeda DM, Glover GH, Herfkens RJ. Interactive MR-guided, 14-gauge core-needle biopsy of enhancing lesions in a breast phantom mode. *Acad-Radiol* 1997; 4(7):508-512.
64. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, Ikeda DM, Birdwell RL, Sawyer-Glover AM et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology* 1998;(2):499-509.
65. Daniel BL, Birdwell RL, Ikeda DM, Jeffrey SS, Black JW, Block WF et al. Breast lesion localization: a freehand, interactive MR imaging-guided technique. *Radiology* 1998;(2):455-463.
66. Daniel BL, Butts K, Glover GH, Cooper C, Herfkens RJ. Breast cancer: gadolinium-enhanced MR imaging with a 0.5-T open imager and three-point Dixon technique. *Radiology* 1998;(1):183-190.
67. Dao TH, Rahmouni A, Campana F, Laurent M, Asselain B, Fourquet A. Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 187(3):751-755.
68. Date S. Diagnosis of intraductal spread of breast cancer by high-resolution MR imaging: correlation between MR imaging and pathohistological findings. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1998;(5):212-220.
69. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty-KS J et al. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(1):1-9.
70. Davis PL, McCarty KS, Jr. Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. *Eur Radiol* 1997;289-298.

71. Davis PL, McCarty KS, Jr. Magnetic resonance imaging in breast cancer staging. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9(1):60-75.
72. Davis S. Lymphedema following breast cancer treatment. *Radiol Technol* 1998; 70(1):42-56.
73. Del Maschio A, Panizza P. [Magnetic resonance of the breast]. *Radiol Med (Torino)* 1998; 96(3):154-160.
74. Del Maschio A, Panizza P. MR state of the art. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2:S250-3:S250-S253.
75. den Boer JA, Hoenderop RK, Smink J, Dornseiffen G, Koch PW, Mulder JH et al. Pharmacokinetic analysis of Gd-DTPA enhancement in dynamic three-dimensional MRI of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 1997;(4):702-715.
76. Denton ER, Sonoda LI, Rueckert D, Rankin SC, Hayes C, Leach MO et al. Comparison and evaluation of rigid, affine, and nonrigid registration of breast MR images. *J Comput Assist Tomogr* 1999;(5):800-805.
77. deSouza N, Coutts GA, Puni RK, Young IR. Magnetic resonance imaging guided breast biopsy using a frameless stereotactic technique. *Clin-Radiol* 1996; 51(6):425-428.
78. Di FM, Marlink R, Hunter DJ, Tosteson T, Mayer K, Essex M. Association of immune activation with intravenous heroin use and methadone treatment in HIV-1 seropositive and seronegative subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(12):1297-1300.
79. Diab SG, Hilsenbeck SG, de Moor C, Clark GM, Osborne CK, Ravdin PM et al. Radiation therapy and survival in breast cancer patients with 10 or more positive axillary lymph nodes treated with mastectomy. *J Clin Oncol* 1998; 16(5):1655-1660.
80. Diekmann F, Rudolph B, Winzer KJ, Bick U. Liposarcoma of the breast arising within a phyllodes tumor. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(5):764-766.
81. Dixon AK, Wheeler TK, Lomas DJ, Mackenzie R. Computed tomography or magnetic resonance imaging for axillary symptoms following treatment of breast carcinoma? A randomized trial [published erratum appears in *Clin Radiol* 1994 Apr;49(4):292]. *Clin Radiol* 1993; 48(6):371-376.
82. Douek M, Vaidya JS, Baum M, Taylor I. Magnetic-resonance imaging and breast cancer multicentricity[letter]. *Lancet* 1998; 352:652-653.
83. Douek M, Davidson T, Taylor I. Breast cancer imaging--what are the optimal modalities? *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(6):573-582.
84. Douek M, Vaidya JS, Lakhani SR, Hall-Craggs MA, Baum M, Taylor I. Can magnetic-resonance imaging help elucidate natural history of breast cancer multicentricity? +AFs-letter+AF0- +AFs-see comments+AF0-. *Lancet* 1998;(9105):801-802.
85. Drew PJ, Turnbull LW, Kerin MJ, Carleton PJ, Fox JN. Multicentricity and recurrence of breast cancer. *Lancet* 1997; 349:208-209.
86. Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(3):265-270.
87. Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(3):265-270.
88. Drew PJ, Buckley DL, Mussurakis S, Turnbull LW, Macdonald AW, et al. In vivo quantitative analysis of tumour angiogenesis with dynamic contrast enhanced magnetic resonance mammography. *Surg Res Com* 1998; 19(2-4):198-199.
89. Drozd W, Strzalka M. [Mammography screening for breast cancer]. *Przegl Lek* 1998; 55(12):663-668.
90. Edell SL, Eisen MD. Current imaging modalities for the diagnosis of breast cancer. *Del Med J* 1999; 71(9):377-382.
91. Engel J, Hölzel D, Sauer. Feldstudie im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Tumorzentrum München . 14-9-1998.
92. Ercolani P, Valeri G, Amici F. Dynamic MRI of the breast. *Eur J Radiol* 1998;S265-S271.
93. Eustace SJ, Walker R, Blake M, Yucel EK. Whole-body MR imaging. Practical issues, clinical applications, and future directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1999; 7(2):209-236.
94. Fenlon HM, Phelan NC, O'Sullivan P, Tierney S, Gorey T, Ennis JT. Benign versus malignant breast disease: comparison of contrast-enhanced MR imaging and Tc-99m tetrofosmin scintimammography +AFs-see comments+AF0-. *Radiology* 1997;(1):214-220.
95. Fischer U, von HD, Voshenrich R, Vieweg I, Grabbe E. Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993; 158(4):287-292.
96. Fischer U, Voshenrich R, Probst A, Burchardt H, Grabbe E. Präoperative MR-Mammographie bei bekanntem Mammakarzinom. Sinnvolle Mehrinformation oder sinnloser Mehraufwand? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1994; 161(4):300-306.

97. Fischer U, Vosshenrich R, Heyden D, Knipper H, Oestmann JW, Grabbe E. Entzündliche Veränderungen der Mamma-Indikation zur MR-Mammographie? *Rofo* 1994; 161(4):307-311.
98. Fischer U, Westerhof JP, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Das duktales In-situ-Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,5 T. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 164(4):290-294.
99. Fischer U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 1997; 7(7):1002-1005.
100. Fischer U, Rodenwaldt J, Hundertmark C, Döler W, Grabbe E. MRT-gestützte Biopsie und Lokalisation der Mamma. *Radiologe* 1997; 37:692-701.
101. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9(1):44-59.
102. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;(3):881-888.
103. Flickinger FW, Allison JD, Sherry RM, Wright JC. Differentiation of benign from malignant breast masses by time-intensity evaluation of contrast enhanced MRI. *Magn Reson Imaging* 1993; 11(5):617-620.
104. Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH, Santoro EJ. Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1995; 196(1):143-152.
105. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1985; 43:175-203:175-203.
106. Friedman EP, Hall-Craggs MA, Mumtaz H, Schneidau A. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple. *Clin Radiol* 1997;(11):854-861.
107. Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. *Eur Radiol* 1998; 8(5):707-725.
108. Frouge C, Guinebretiere JM, Contesso G, Di PR, Blery M. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. *Invest Radiol* 1994; 29(12):1043-1049.
109. Funke M. MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven. *Aktuelle Radiol* 1996; 6(3):130-135.
110. Furman-Haran E, Grobgeld D, Degani H. Dynamic contrast-enhanced imaging and analysis at high spatial resolution of MCF7 human breast tumors. *J Magn Reson* 1997;(2):161-171.
111. Furman-Haran E, Margalit R, Grobgeld D, Degani H. High resolution MRI of MCF7 human breast tumors: complemented use of iron oxide microspheres and Gd-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 1998;(3):634-641.
112. Furman HE, Margalit R, Maretzek AF, Degani H. Angiogenic response of MCF7 human breast cancer to hormonal treatment: assessment by dynamic GdDTPA-enhanced MRI at high spatial resolution. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6(1):195-202.
113. Furman HE, Margalit R, Grobgeld D, Degani H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging reveals stress-induced angiogenesis in MCF7 human breast tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(13):6247-6251.
114. Furuta A, Ishibashi T, Takahashi S, Yamada S, Ohuchi N, Amano G et al. Magnetic resonance imaging of breast cancer: correlation between contrast enhancement and tumor angiogenesis. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1999;(12):682-688.
115. Galassi G, Zonari P, Artusi T, Carpeggiani P, Bonaccorsi G, Mavilla L et al. Leptomeningeal carcinomatosis presenting as progressive multineuritis: clinical, pathologic, and MRI study. *Clin Neuropathol* 1996; 15(3):159-162.
116. Gehl HB, Frahm C. MR- gesteuerte Biopsien. *Radiologe* 1998; 38(3):194-199.
117. Gibis B, Busse R, Schwartz FW. Verfahrensbewertung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der Diagnostik des Mamma-Karzinoms, 1998.
118. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, Lesnik A, Contesso G, Sarrazin D et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993; 188(2):473-478.
119. Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994; 191(3):633-638.
120. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging [published erratum appears in *Radiology* 1994 Oct;193(1):285]. *Radiology* 1994; 191(3):625-631.
121. Gilles R, Thiollier S, Guinebretiere JM, Petit JY, Contesso G, Rochard F et al. Diagnostic des recidives locales du cancer du sein par imagerie par resonance magnetique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 24(8):788.
122. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA et al. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-

- histopathologic correlation. *Radiology* 1995; 196(2):415-419.
123. Gilles R, Thiollier S, Guinebretiere JM, Petit JY, Contesso G, Rochard F et al. [Diagnosis of local breast cancer recurrences by magnetic resonance imaging] Diagnostic des recidives locales du cancer du sein par imagerie par resonance magnetique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1995; 24(8):788-793.
124. Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretiere JM, Tardivon AA et al. Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(1):9-14.
125. Gilles R, Meunier M, Trouffleau P, Divano L, Tardivon A, Vanel D et al. [Diagnosis of infraclinal lesions of the breast with dynamic MRI: results of a prospective and multicenter study] Diagnostic des lesions infracliniques du sein par IRM dynamique: resultats d'une etude prospective et multicentrique. *J Radiol* 1997; 78(4):293-297.
126. Goto M, Sakuma H, Kobayashi S, Matsu-mura K, Takeda K. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the entire breast with spectral-selective inversion fast three dimensional sequence. *MAGMA* 1998;(2):69-75.
127. Gould SW, Lamb G, Lomax D, Gedroyc W, Darzi A. Interventional MR-guided excisional biopsy of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 1998;(1):26-30.
128. Greco M, Agresti R, Giovanazzi R. Impact of the diagnostic methods on the therapeutic strategies. *Q J Nucl Med* 1998; 42(1):66-80.
129. Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne HE, Haugen OA, Petersen SG, Rinck PA et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Acta Oncol* 1992; 31(8):833.
130. Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne HE, Kvinnslund S, Haugen OA, Rinck PA. Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4(3):477-480.
131. Hachiya J, Seki T, Okada M, Nitatori T, Korenaga T, Furuya Y. MR imaging of the breast with Gd-DTPA enhancement: comparison with mammography and ultrasonography. *Radiat Med* 1991; 9(6):232-240.
132. Hadden WE. Silicone breast implants: a review. *Australas Radiol* 1998; 42(4):296-302.
133. Hall-Craggs MA, Mumtaz H. Keeping abreast of magnetic resonance: developments in breast cancer imaging. *Clin Radiol* 1997; 52(4):253-257.
134. Hall FM. Technologic advances in breast imaging. Current and future strategies, controversies, and opportunities. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6(2):403-409.
135. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Evans WP. Magnetic resonance imaging of the breast. *Magn Reson Q* 1992; 8(3):139-155.
136. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Evans WP, Cheek JH, Peters GN et al. Fat-suppressed three-dimensional MR imaging of the breast. *Radiographics* 1993; 13(2):247-267.
137. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187(2):493-501.
138. Harms SE, Flamig DP. Staging of breast cancer with MR imaging. *Clin-N-Am* 1994; 2(4):573-584.
139. Harms SE. MRI in breast cancer diagnosis and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol* 1996; 25(6):193-215.
140. Harms SE. Integration of breast magnetic resonance imaging with breast cancer treatment. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9(2):79-91.
141. Harms SE. Breast magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1998; 19(1):104-120.
142. Hayton P, Brady M, Tarassenko L, Moore N. Analysis of dynamic MR breast images using a model of contrast enhancement. *Med Image Anal* 1997;(3):207-224.
143. Heiberg EV, Perman WH, Herrmann VM, Janney CG. Dynamic sequential 3D gadolinium-enhanced MRI of the whole breast. *Magn Reson Imaging* 1996; 14(4):337-348.
144. Heinig A, Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Spielmann RP. Wertigkeit der Kontrastmittelmagnetresonanztomographie der Mamma bei Wiederaufbau mittels Implantat. *Radiologe* 1997;(9):710-717.
145. Heinig A, Heywang-Kobrunner SH, Wohlrab J. Seltene Differentialdiagnose einer suspekten Kontrastmittelanreicherung in der Mamma-MRT. *Radiologe* 1997;(7):588-590.
146. Helbich TH, Becherer A, Trattning S, Leitha T, Kelkar P, Seifert M et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography. *Radiology* 1997; 202(2):421-429.
147. Helbich TH, Wunderbaldinger P, Plenck H, Deutinger M, Breitenseher M, Mostbeck GH. The value of MRI in silicone granuloma of the breast. *Eur J Radiol* 1997;(2):155-158.
148. Hellmann S. Stopping Metastases at Their Source. *NEJM* 1997; 337(4).
149. Henderson E, Rutt BK, Lee TY. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magn Reson Imaging* 1998;(9):1057-1073.

150. Henry-Tillman RS, Harms SE, Klimberg VS. New imaging modalities: The use of magnetic resonance imaging, positron emission tomography, and computed tomography scanning in the diagnosis of breast cancer. *Problems in General Surgery* 2000; 17(4):8-15.
151. Hess T, Knopp MV, Hoffmann U, Brix G, Junkermann H, Zuna I et al. Pharmakokinetische Analyse der Gd-DTPA-Anreicherung in der MRT beim Mammakarzinom. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1994; 160(6):518-523.
152. Heywang-Kobrunner SH, Schlegel A, Beck R, Wendt T, Kellner W, Lommatzsch B et al. Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(6):891-900.
153. Heywang-Kobrunner SH, Haustein J, Pohl C, Beck R, Lommatzsch B, Untch M et al. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994; 191(3):639-646.
154. Heywang-Kobrunner SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 1994; 29(1):94.
155. Heywang-Kobrunner SH, Schreier I. Radiologische Diagnostik bei Mammakarzinomen. *Schweiz-Rundsch-Med-Prax* 1995; 84(13):361-365.
156. Heywang-Kobrunner SH, Wolf HD, Deimling M, Kosling S, Hofer H, Spielmann RP. Misleading changes of the signal intensity on opposed-phase MRI after injection of contrast medium. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(2):173-178.
157. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997; 24(2):94-108.
158. Heywang-Köbrunner SH. Stellungnahme Magnetresonanztomographie (MRT). 25-1-1996.
159. Heywang-Köbrunner SH. Magnetresonanztomographie (MRT). Bildgebende Mammadiagnostik. Stuttgart: Thieme Verlag, 1996: 94-102.
160. Heywang-Köbrunner SH. Sonographie. Bildgebende Mammadiagnostik. Stuttgart: Thieme Verlag, 1996: 83-93.
161. Heywang-Köbrunner SH. Mammographie. Bildgebende Mammadiagnostik. Stuttgart: Thieme Verlag, 1996: 12.
162. Heywang-Köbrunner SH, Schreier I. Kernspintomographie. Bildgebende Mammadiagnostik. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 94-102.
163. Heywang KS, Huynh AT, Viehweg P, Hanke W, Requardt H, Papprosch I. Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(6):876-881.
164. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989; 171(1):95-103.
165. Hickman PF, Moore NR, Shepstone BJ. The indeterminate breast mass: assessment using contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1994; 67(793):14-20.
166. Hiramatsu H, Ikeda T, Enomoto K, Mukai M, Kikuchi K, Furukawa J et al. The use of high resolution MR imaging for pre-treatment evaluation of breast cancer: detection of intraductal spread. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1997;(4):182-188.
167. Hlawatsch A, Kuner RP, Teifke A, Hoffmann G, Zamboglou N, Thelen M. MR-Mammographie zur Responsekontrolle bei primärer Chemobrachytherapie des BET-inoperablen Mammakarzinoms. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173(1):31-37.
168. Ho LW, Wong KP, Chan JH, Chow LW, Leung EY, Leong L. MR appearance of metastatic melanotic melanoma in the breast. *Clin Radiol* 2000; 55(7):572-573.
169. Hochman MG, Orel SG, Powell CM, Schnell MD, Reynolds CA, White LN. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology* 1997;(1):123-129.
170. Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ. Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. *Magn Reson Med* 1995; 33(4):506-514.
171. Holden A, Anderson JE, Ives FJ, Taylor D, Wylie EJ, Adamson R. Breast MRI: early experience with a 3-D fat-suppressed gradient echo sequence in the evaluation of breast lesions. *Australas Radiol* 1996; 40(4):391-397.
172. Holland AE, Hendrick RE, Jin H, Russ PD, Barentsz JO, Holland R. Correlation of high-resolution breast MR imaging with histopathology; validation of a technique. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11(6):601-606.
173. Hrungr JM, Sonnad SS, Schwartz JS, Langlotz CP. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. *Acad Radiol* 1999; 6(7):387-397.
174. Hulka CA, Smith BL, Sgroi DC, Tan L, Edmister WB, Semple JP et al. Benign and malignant breast lesions: differentiation with echo-planar MR imaging. *Radiology* 1995; 197(1):33-38.
175. Hulka CA, Edmister WB, Smith BL, Tan L, Sgroi DC, Campbell T et al. Dynamic echo-planar imaging of the breast: experience in diagnosing breast carcinoma and correlation

- with tumor angiogenesis. *Radiology* 1997;(3):837-842.
176. Hylton NM, Kinkel K. Technical aspects of breast magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9(1):3-16.
177. Hylton NM. Vascularity assessment of breast lesions with gadolinium-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1999;(2):411-20, x.
178. Hylton NM. Suspension of breast-feeding following gadopentetate dimeglumine administration. *Radiology* 2000; 216(2):325-326.
179. Iaconetta G, Lamaida E, Rossi A, Signorelli F, Manto A, Giamundo A. Leptomeningeal carcinomatosis: review of the literature. *Acta Neurol Napoli* 1994; 16(4):214-220.
180. Idy-Peretti I, Grumbach Y, Boulu G, Douriez I. [New contrast-enhanced dynamic methods for MR imaging of the breast] Nouvelle methodes d'imagerie dynamique du sein par IRM. *Sein* 1997; 7(4):197-200.
181. Iida T, Hirata N, Nakagawa M, Noguchi T. Dynamic MRI of intraductal papilloma. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1999;(5):189-193.
182. Ikeda O, Yamashita Y, Takahashi M. Gd-enhanced dynamic magnetic resonance imaging of breast masses. *Top Magn Reson Imaging* 1999;(2):143-151.
183. Imbraccio M, Del Vecchio S, Riccardi A, Pace L, Li Salle F, Di Gennaro F et al. Scintimammography with (sup(99m)Tc-MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(1):56-63.
184. Iniguez C, Mauri JA, Larrode P, Perez J, Pina MA, Morales F. [Mandibular neuropathy due to infiltration of the Gasser ganglion] Neuropatia mentoniana por infiltracion del ganglio de Gasser. *Rev Neurol* 1997; 25(143):1092-1094.
185. Issa B, Buckley DL, Turnbull LW. Heterogeneity analysis of Gd-DTPA uptake: improvement in breast lesion differentiation. *J Comput Assist Tomogr* 1999;(4):615-621.
186. Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, Busch C, Demps L, Reintgen DS et al. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(6):522-528.
187. Kacel GM, Liu P, Debatin JF, Garzoli E, Caduff RF, Krestin GP. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 1998;(2):194-200.
188. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd- DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 1989; 170(3 Pt 1):681-686.
189. Kaiser WA, Mittelmeier O. MR-Mammographie bei Risikopatientinnen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1992; 156(6):576-581.
190. Kaiser WA. MR-Mammographie. *Radiologe* 1993; 33(5):292-299.
191. Kaiser WA, Diedrich K, Reiser M, Krebs D. Moderne Diagnostik der Mamma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53(1):1-14.
192. Kaiser WA. False-positive results in dynamic MR mammography. Causes, frequency, and methods to avoid. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2(4):539-555.
193. Kaiser WA. MR-Mammographie--eine kritische Bestandsaufnahme. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1996; 165(5):425-427.
194. Kaltenborn H, Schadmand S, Beck T, Thelen M. Gadolinium-DTPA (Magnevist) als Kontrastmittel für die Galaktographie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1995; 163(5):457-459.
195. Kamm BL. Breast procedures and imaging techniques. *Radiol Technol* 1999; 71(1):58-72.
196. Kasamaki S, Tsurumaru M, Kamano T, Kobayashi S, Hino M, Kuwatsuru R. A case of inflammatory breast cancer following augmentation mammoplasty with silicone gel implants. *Breast Cancer* 2000; 7(1):71-74.
197. Kauffmann G. Zur Situation der Diagnostischen Radiologie in der Bundesrepublik Deutschland (mit besonderer Berücksichtigung der MRT). *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1999; 170(5):M74-M81.
198. Kawashima H. [Fat suppressed dynamic MR imaging of breast cancer: radiologic-pathologic correlation]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1996; 56(7):459-469.
199. Kawashima H, Matsui O, Suzuki M, Kadoya M, Tawara M, Nonomura A et al. Breast cancer in dense breast: detection with contrast-enhanced dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;(3):233-243.
200. Kelcz F, Santyr GE, Cron GO, Mongin SJ. Application of a quantitative model to differentiate benign from malignant breast lesions detected by dynamic, gadolinium-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6(5):743-752.
201. Kerslake RW, Fox JN, Carleton PJ, Imrie MJ, Cook AM, Bowsley SJ et al. Dynamic contrast-enhanced and fat suppressed magnetic resonance imaging in suspected recurrent carcinoma of the breast: preliminary experience. *Br J Radiol* 1994; 67(804):1158-1168.
202. Kerslake RW, Carleton PJ, Fox JN, Imrie MJ, Cook AM, Read JR et al. Dynamic gradient-echo and fat-suppressed spin-echo contrast-

- enhanced MRI of the breast. *Clin-Radiol* 1995; 50(7):440-454.
203. Kessler M, Milz P, Sittek H, Reiser M. Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms. *Bildgebung* 1995; 62(3):160-172.
204. Kessler M, Sittek H, Reiser M. Magnetresonanz-Mammographie -- offene Fragen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56(8):M107-15600.
205. Kini VR, Vicini FA, Victor SJ, Dmuchowski CF, Rebner M, Martinez AA. Impact of the mode of detection on outcome in breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(5):429-435.
206. Kirkpatrick UJ, Burrows C, Loughran CF. Imaging appearances of pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Clin Radiol* 2000; 55(7):576-578.
207. Klimberg VS, Harms SE, Henry-Tillman RS. Not all MRI techniques are created equal. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(6):404-405.
208. Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, Mattern J, Junkermann H, Radeleff J et al. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. *J Magn Reson Imaging* 1999;(3):260-266.
209. Koshiishi T, Isomoto I, Nakamura K, Kajiwara Y, Izawa K. Differentiation between benign and malignant breast lesions using fat-suppressed dynamic MR imaging. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1998;(8):433-440.
210. Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging and its role in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Anticancer Res* 1998;(3C):2163-2164.
211. Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 1998;(3C):2159-2161.
212. Kristoffersen WM, Bone B, Aspelin P. The potential influence of fine-needle aspiration on MR imaging of the breast. *Acta Radiol* 2000; 41(3):222-226.
213. Kubik-Huch RA, Gottstein-Aalame NM, Frenzel T, Seifert B, Puchert E, Wittek S et al. Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation. *Radiology* 2000; 216(2):555-558.
214. Kudawara I, Ueda T, Araki N, Mori S. Malignant hemangiopericytoma of the breast. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(2):319-321.
215. Kuerer HM, Hunt KK, Newman LA, Ross MI, Ames FC, Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast carcinoma: conceptual basis and fundamental surgical issues. *J Am Coll Surg* 2000; 190(3):350-363.
216. Kuhl C, Bieling H, Gieseke J, Kreft B, Sommer T, Lutterbey G et al. Healthy Premenopausal Breast Parenchyma in Dynamic Contrast-enhanced MR imaging of the breast: Normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997; 203(1):137-144.
217. Kuhl C, Schild H. MR-Mammographie. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(28-29):1897-1904.
218. Kuhl C, Schild H. MR-Mammographie Wann ist MR-Mammographie sinnvoll? *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(47):3049-3052.
219. Kuhl CK, Kreft BP, Hauswirth A, Gieseke J, Elevelt A, Reiser M et al. MR-Mammographie bei 0.5 Tesla. Teil II: Differenzierbarkeit maligner und benigner Läsionen in der MR-Mammographie bei 0.5 und 1.5 T. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1995; 162(6):482-491.
220. Kuhl CK, Kreft BP, Hauswirth A, Elevelt A, Steudel A, Reiser M et al. MR-Mammographie bei 0,5 Tesla Teil I: Vergleich von Bildqualität und Sensitivität der MR-Mammographie bei 0,5 und 1,5 T. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1995; 162(5):381-389.
221. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Gieseke J, Schild HH. Fokale und diffuse Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie gesunder Probandinnen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1995; 163(3):219-224.
222. Kuhl CK, Bieling H, Gieseke J, Ebel T, Mielcarek P, Far F et al. Breast neoplasms: T2-susceptibility-contrast, first-pass perfusion MR imaging. *Radiology* 1997;(1):87-95.
223. Kuhl CK, Elevelt A, Leutner C, Gieseke J, Pakos E, Schild HH. Interventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization an biopsy device. *Radiology* 1997; 196(1):115-122.
224. Kuhl CK. Schlußwort. *Deutsches Ärzteblatt* 96[47], 3050-3052. 1999.
225. Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? (see comments). *Radiology* 1999;(1):101-110.
226. Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J et al. Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999; 211(1):101-110.
227. Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E, Schild HH. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in

- dynamic breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 1999; 9(2):187-196.
228. Kuhl CK, Schmützer RK, Leutner C, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A et al. Breast imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 2000:267-279.
229. Kuperman VY, Alley MT. Differentiation between the effects of T1 and T2 Co- shortening in contrast-enhanced MRI of the breast. *J Magn Reson Imaging* 1999;(2):172-176.
230. Kurtz B, Achten C, Audretsch W, Rezai M, Urban P, Zocholl G. MR-mammographische Beurteilung des Tumoransprechverhaltens nach neoadjuvanter Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Mammakarzinome. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 164(6):469-474.
231. Kvistad KA, Lundgren S, Fjosne HE, Smenes E, Smethurst HB, Haraldseth O. Differentiating benign and malignant breast lesions with T2-weighted first pass perfusion imaging. *Acta Radiol* 1999;(1):45-51.
232. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2000; 10(9):1464-1471.
233. Kvistad KA, Rydland J, Vainio J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE et al. Breast lesions: evaluation with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging and with T2*-weighted first-pass perfusion MR imaging. *Radiology* 2000; 216(2):545-553.
234. Lewis-Jones HG, Whitehouse GH, Leinster SJ. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. *Clin Radiol* 1991; 43(3):197-204.
235. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(5):1191-1199.
236. Lien HH, Taksdal I. [Magnetic resonance tomography in oncology diagnostics]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120(9):1054-1059.
237. Liney GP, Tozer DJ, Turnbull LW. A simple and realistic tissue-equivalent breast phantom for MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999;(6):968-971.
238. Liu PF, Debatin JF, Caduff RF, Kacl G, Garzoli E, Krestin GP. Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. *Br J Radiol* 1998;(845):501-509.
239. Lucht R, Knopp MV, Brix G. Elastic matching of dynamic MR mammographic images. *Magn Reson Med* 2000;(1):9-16.
240. Mansour AM, Dinowitz K, Chaljub G, Guinto FC. Metastatic lesion of the optic nerve. *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13(2):102-104.
241. McCahan L, Noorani HZ. Surveillance mammography after treatment for primary breast cancer. Ottawa: Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000. 2000.
242. Melani E, Sardanelli F, Ottonello C, Parodi RC, Castaldi A, Succi S. [Magnetic resonance mammography in suspected tumor recurrences] La mammografia con Risonanza Magnetica nelle sospette recidive tumorali. *Radiol Med Torino* 1995; 89(3):219-224.
243. Meunier M, Thibault F, Clough K, Fourquet A. [Contribution of MRI in the therapeutic management of breast lesions] Place de l'IRM dans la prise en charge thérapeutique des lésions mammaires. *Gynecologie et Obstetrique* 2000; 39:14-18.
244. Middleton MS. Magnetic resonance evaluation of breast implants and soft-tissue silicone. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9(2):92-137.
245. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van ZK, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997; 205(2):437-440.
246. Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, Kim SJ, Tan LK, Liberman L et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience. *Radiology* 2000;(1):67-72.
247. Moser E. Bildgebende Verfahren in der Tumordiagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93(12):A-759.
248. Muller-Schimpfle M, Rieber A, Kurz S, Stern W, Claussen CD. Dynamische 3-D-MR-Mammographie mit Hilfe einer schnellen Gradienten-Echo-Sequenz. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1995; 162(1):13-19.
249. Muller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F, Claussen CD. Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am J Roentgenol* 1997;(5):1323-1329.
250. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast [published erratum appears in *Radiology* 1997 Aug 204(2):583]. *Radiology* 1997;(1):145-149.
251. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Sand J, Stoll P, Claussen CD. Dynamic 3D-MR mammography: is there a benefit of sophisticated evaluation of enhancement curves for

- clinical routine? *J Magn Reson Imaging* 1997;(1):236-240.
252. Muller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Huppert PE, Claussen CD. Präzise MR gestützte präoperative Markierung von Mammaläsionen mit einer Embolisationsspirale unter Verwendung einer Standard-MR-Spule. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1998;(2):195-199.
253. Muller-Schimpfle M, Noack F, Oettling G, Haug G, Kienzler D, Geppert M et al. Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 2000; 172(11):894-900.
254. Muller RD, Barkhausen J, Sauerwein W, Langer R. Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(3):408-412.
255. Mumtaz H, Hall CM, Wotherspoon A, Paley M, Buonaccorsi G, Amin Z et al. Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 200(3):651-658.
256. Mumtaz H, Davidson T, Spittle M, Tobias J, Hall-Craggs MA, Cowley G et al. Breast surgery after neoadjuvant treatment. Is it necessary? *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(4):335-341.
257. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, Payley M, Walmsley K, Cowley G et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84(8):1147-1151.
258. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(2):417-424.
259. Murakami Y, Aoki M, Harada J. [Subtraction and dynamic MR images of breast cancer]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1993; 53(4):375-386.
260. Murata J, Tada M, Sawamura Y, Mitsumori K, Abe H, Nagashima K. Dysplastic gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease) associated with Cowden disease: report of a case and review of the literature for the genetic relationship between the two diseases. *J Neurooncol* 1999; 41(2):129-136.
261. Murray AD, Redpath TW, Needham G, Gilbert FJ, Brookes JA, Eremin O. Dynamic magnetic resonance mammography of both breasts following local excision and radiotherapy for breast carcinoma. *Br J Radiol* 1996; 69(823):594-600.
262. Mussurakis S, Buckley DL, Bowsley SJ, Carleton PJ, Fox JN, Turnbull LW et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast combined with pharmacokinetic analysis of gadolinium-DTPA uptake in the diagnosis of local recurrence of early stage breast carcinoma. *Invest Radiol* 1995; 30(11):650-662.
263. Mussurakis S, Buckley DL, Coady AM, Turnbull LW, Horsman A. Observer variability in the interpretation of contrast enhanced MRI of the breast. *Br J Radiol* 1996; 69(827):1009-1016.
264. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MRI of invasive breast cancer: assessment of three region-of-interest analysis methods. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(3):431-438.
265. Mussurakis S, Carleton PJ, Turnbull LW. MR imaging of primary non-Hodgkin's breast lymphoma. A case report. *Acta Radiol* 1997; 38(1):104-107.
266. Mussurakis S, Buckley DL, Drew PJ, Fox JN, Carleton PJ, Turnbull LW et al. Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours. *Clin Radiol* 1997;(7):516-526.
267. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: Correlation with tumour grade and other histological factors. *Br J Radiol* 1997; 70:446-451.
268. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Prediction of axillary lymph node status in invasive breast cancer with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1997; 203(2):317-321.
269. Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A. Primary breast abnormalities: selective pixel sampling on dynamic gadolinium-enhanced MR images. *Radiology* 1998; 206(2):465-473.
270. Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A. Peripheral enhancement and spatial contrast uptake heterogeneity of primary breast tumours: quantitative assessment with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998;(1):35-46.
271. Müller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Clausen C. Einfluß von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie. *Radiologe* 1997; 37:718-725.
272. Nakagawa H, Yamada M, Maeda N, Iwatsuki K, Hirayama A, Ikenaka K. Clinical trial of intrathecal administration of 5-fluoro-2'-deoxyuridine for treatment of meningeal dissemination of malignant tumors. *J Neurooncol* 1999;(2):175-183.
273. Netter E, Troufleau P, Stines J. [Ductal carcinoma in situ of the breast: role of imaging]. *J Radiol* 1998; 79(7):651-658.
274. Newman J. Recent advances in breast cancer imaging. *Radiol Technol* 1999; 71(1):35-54.
275. Ng B, Kramer E, Liebes L, Wasserheit C, Hochster H, Blank E et al. Radiosensitization

- of tumor-targeted radioimmunotherapy with prolonged topotecan infusion in human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 2001; 61(7):2996-3001.
276. Nomura Y, Tsutsui S, Murakami S, Takenaka Y. Prognostic impact of second cancer on the survival of early breast cancer patients. *Int J Oncol* 1999; 14(6):1103-1109.
277. Ntziachristos V, Yodh AG, Schnall M, Chance B. Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(6):2767-2772.
278. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1997;(2):409-415.
279. Obdeijn IM, Kuijpers TJ, van DP, Wiggers T, Oudkerk M. MR lesion detection in a breast cancer population. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6(6):849-854.
280. Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2000;(4):1079-1084.
281. Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res* 1998; 7(4):371-392.
282. Oellinger H, Blohmer JU, Siewert C, Hadjiana J, Gutberlet M, Ehrenstein T et al. Der optimale Einsatz der MR-Mammographie (MRM) unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten. *Zentralbl Chir* 1998;42-46.
283. Ohmenhauser K, Muller-Schimpfle M, Clausen CD. The nipple in MR mammography--the normal findings and the signs of disease. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999;(1):20-25.
284. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(6):411-415.
285. Orang KK, Pierce BL, Ollom CM, Floyd LJ, Siegle RL, Williams RF. New magnetic resonance imaging techniques for the detection of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32(1):119-135.
286. Orel S. Re: Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery [letter; comment]. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(3):909-910.
287. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994; 190(2):485-493.
288. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy [see comments]. *Radiology* 1995; 196(1):115-122.
289. Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Fraker DL, Sullivan DC. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 1997; 205(2):429-436.
290. Orel SG. High-resolution MR imaging for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiographics* 1998; 18(4):903-912.
291. Orel SG, Schnall MD. High Risk Screening Working Group report. *J Magn Reson Imaging* 1999;(6):995-1005.
292. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999;(2):543-549.
293. Orel SG, Dougherty SC, Reynolds C, Czerniecki BJ, Siegelman ES, Schnall MD. MR imaging in patients with nipple discharge: Initial experience. *Radiology* 2000; 216(1):248-254.
294. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337(14):949-955.
295. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9165):1641-1648.
296. Pabst T, Kenn W, Kaiser WA, Hahn D. Darf man dynamische MR-Mammographie-Untersuchungen miteinander vergleichen? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 164:S83.
297. Palmedo H. Leserbrief *Ärztblatt*. *Deutsches Ärzteblatt* 96[47], 3049-3050. 1999.
298. Palmedo H, Grunwald F, Bender H, Schomburg A, Mallmann P, Krebs D et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(8):940-946.
299. Pedevilla M, Stollberger R. Concerning the paper by Kenny et al, entitled: "+ACY-quot+ADs-Computed model of gadolinium enhanced MRI of breast disease+ACY-quot+ADs- (Eur. J. Radiol. 24 (1997) 109-119) +AFs-letter+ADs- comment+AF0-. *Eur J Radiol* 1997;(3):249-250.
300. Perlet C, Sittek H, Forstpointner R, Kessler M, Reiser M. Metastases to the breast from

- rhabdomyosarcoma: appearances on MRI. *Eur Radiol* 1999;(6):1113-1116.
301. Piccoli CW. The specificity of contrast-enhanced breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2(4):557-571.
302. Piccoli CW. Contrast-enhanced breast MRI: factors affecting sensitivity and specificity. *Eur Radiol* 1997; 7(S 5):281-288.
303. Pierce WB, Harms SE, Flamig DP, Griffey RH, Evans WP, Hagans JE. Three-dimensional gadolinium-enhanced MR imaging of the breast: pulse sequence with fat suppression and magnetization transfer contrast. *Work in progress. Radiology* 1991; 181(3):757-763.
304. Plewes DB, Bishop J, Soutar I, Cohen E. Errors in quantitative dynamic three-dimensional keyhole MR imaging of the breast. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5(3):361-364.
305. Polgar C, Major T, Somogyi A, Fodor J, Suljok Z, Toth J et al. [Brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: new radiotherapeutic option in the management of early breast cancer]. *Orv Hetil* 1999; 140(26):1461-1466.
306. Port RE, Knopp MV, Hoffmann U, Milker-Zabel S, Brix G. Multicompartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;(3):233-241.
307. Potterton AJ, Coultthard A. Value of magnetic resonance imaging of the breast as a screening tool remains uncertain (letter). *BMJ* 1997; 314(7079):521.
308. Quinn SF, Neubauer MN, Shele RC, Demlow TA, Szumowski J. MR imaging of silicone implants: Evaluation of prospective and retrospective interpretations and intraobserver Agreement. *JMRI* 1996; 1:213-218.
309. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1997; 337(14):956-962.
310. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol* 2000; 73(872):806-818.
311. Reichenbach JR, Przetak C, Klinger G, Kaiser WA. Assessment of breast tissue changes on hormonal replacement therapy using MRI: a pilot study. *J Comput Assist Tomogr* 1999;(3):407-413.
312. Reif E, Moller TB, Bach M. Magnetresonanztomographie - schon heute Routineverfahren. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144(16):392-398.
313. Reilly RM, Kiarash R, Sandhu J, Lee YW, Cameron RG, Hendler A et al. A comparison of EGF and MAb 528 labeled with 111In for imaging human breast cancer. *J Nucl Med* 2000; 41(5):903-911.
314. Reilly RM, Kiarash R, Cameron RG, Porlier N, Sandhu J, Hill RP et al. 111In-labeled EGF is selectively radiotoxic to human breast cancer cells overexpressing EGFR. *J Nucl Med* 2000; 41(3):429-438.
315. Reynolds HE. Advances in breast imaging. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(2):333-48, v.
316. Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ et al. Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(5):780-784.
317. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70(833):452-458.
318. Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Adler S, Kreienberg R, Brambs HJ et al. Der unklare Mammabefund - Wert der negativen MR-Mammographie zum Tomorausschluss. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1997; 167(4):392-398.
319. Rieber A, Tomczak R, Nussle K, Brambs HJ. Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma - Gegenwärtiger Stand II Sinnvoller Indikationskatalog für die MR-Mammographie. *Rontgenpraxis* 1997; 50(11):333-338.
320. Rieber A, Tomczak R, Nussle K, Brambs HJ. Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma - Gegenwärtiger Stand I. *Rontgenpraxis* 1997; 50(10):290-294.
321. Rieber A, Merkle E, Bohm W, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997;(5):773-779.
322. Rieber A, Merkle E, Zeitler S, Adler R, Kreienberg R, Brambs HJ et al. Zusätzliche Wertigkeit der Magnetresonanztomographie bei nicht voroperierten Patientinnen. *Rofo* 1997; 167(4):392-398.
323. Rieber A, Tomczak R, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma an follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(1):128.
324. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70(833):452-458.
325. Rieber A, Nussle K, Merkle E, Kreienberg R, Tomczak R, Brambs HJ. MR mammography: influence of menstrual cycle on the dynamic contrast enhancement of fibrocystic disease. *Eur Radiol* 1999;(6):1107-1112.

326. Rigauts H, Casselman J, Steyaert L, Devlies F, Pattyn G. Contribution of MRI and color Doppler sonography in breast cancer diagnosis. *J Belge Radiol* 1993; 76(4):226-231.
327. Rohmer V, Chanson P, Dupas B, Beckers A. [Intra-sellar non-adenomatous expansive process]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58(1):11-19.
328. Rosenberg R, Cambron LD, Williamson MR. Magnetic resonance imaging of the breast. *West-J-Med* 1996; 165(1-2):58-59.
329. Rossi M, Morena M, Tognetti P, Zanardi M. [Carcinomatous meningitis. Presentation of 3 cases] Meningite carcinomatosa. Presentazione di tre casi. *Recenti Prog Med* 1995; 86(4):159-163.
330. Rovno HDS, Siegelman ES, Reynolds C, Orel SG, Schnall MD. Solitary intraductal papilloma: Findings at MR imaging and MR galactography. *Am J Roentgenol* 1999; 172(1):151-155.
331. Rubini G, D'Eredita G. Tc-99m sestamibi and In-111 DTPA octreotide uptake in breast carcinoma with neuroendocrine differentiation. *Clin Nucl Med* 2000; 25(6):482-483.
332. Ruhlmann J, Oehr P, Bender H, Kozak B, Willkomm P, Schrader M et al. PET in der Praxis bei der Diagnostik des Mammkarzinoms. *Acta Med Austriaca* 1997; 24(2):63-67.
333. Safir J, Zito JL, Gershwind ME, Faegenburg D, Tobin CE, Cayea PD et al. Contrast-enhanced breast MRI for cancer detection using a commercially available system--a perspective. *Clin Imaging* 1998;(3):162-179.
334. Saip P, Tenekeci N, Aydiner A, Dincer M, Inanc S, Demir C et al. Response evaluation of bone metastases in breast cancer: value of magnetic resonance imaging. *Cancer Invest* 1999;(8):575-580.
335. Saito Y, Mineta M, Yamada T, Katada R, Ono H, et al. The evaluation of extensive intraductal component (EIC) in breast carcinoma using MR mammography. *Jap J Clin Rad* 1997; 42(10):1121-1127.
336. Samuels TH. Breast imaging. A look at current and future technologies. *Postgrad Med* 1998; 104(5):91-101.
337. Sardanelli F, Melani E, Ottonello C, Parodi RC, Imperiale A, Massa T et al. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. *Cancer Detect Prev* 1998;(1):39-42.
338. Sardanelli F, Rescinito G, Giordano GD, Calabrese M, Parodi RC. MR dynamic enhancement of breast lesions: high temporal resolution during the first-minute versus eight-minute study. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(5):724-731.
339. Sautter-Bihl ML, Bamberg M. Das Mammakarzinom: Systemerkrankung oder lokales Problem? Neue Ergebnisse beleben eine alte Kontroverse. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97(1-2):A-38-44.
340. Schapira MM, McAuliffe TL, Nattinger AB. Underutilization of mammography in older breast cancer survivors. *Med Care* 2000; 38(3):281-289.
341. Schick F, Stern W, Forster J, Laniado M, Lutz O, Claussen CD. Magnetization transfer contrast of hepatic lesions in breath-hold gradient-echo images of different T1 weighting. *J Magn Reson Imaging* 1997;(2):280-285.
342. Schilling K, Love N. Screening and diagnostic breast imaging procedures. *Breast Imaging* 1998; 98(4):44-56.
343. Schmidt F, Stollberger R, Pedevilla M, Simbrunner J, Hartwagner K, Ebner F. Magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. *Acta Chir Austriaca* 1997; 29(3):115-117.
344. Schmitt R, Helmberger T, Fellner F, Obletter N. Markierung nicht-palpabler Mammatumoren in der MRT. *Fortschr Röntgenstr* 1993; 159(5):484.
345. Schneider B, Laubenberger J, Kommos F, Madjar H, Grone K, Langer M. Multiple giant fibroadenomas: clinical presentation and radiologic findings. *Gynecol Obstet Invest* 1997;(4):278-280.
346. Schorn C, Fischer U, Doler W, Funke M, Grabbe E. Compression device to reduce motion artifacts at contrast-enhanced MR imaging in the breast. *Radiology* 1998;(1):279-282.
347. Schreiber WG, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ. Improved visualization of breast lesions with gadolinium-enhanced magnetization transfer MR imaging. *Magn Reson Med* 1996; 35(6):861-869.
348. Schulz-Wendtland R, Kramer S, Lang N, Bautz W. Ultrasonic guided microbiopsy in mammary diagnosis: indications, technique and results. *Anticancer Res* 1998;(3C):2145-2146.
349. Seki T, Hachiya J, Nitatori T, Yokoyama K, Fukushima H, Uchigasaki S. [MR imaging for breast cancer]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1996; 97(5):347-356.
350. Servais F, Blocklet DC, Seret AE, Lenaers A, Schoutens AC. Differentiation between benign and malignant breast lesions with MR imaging and scintimammography [letter]. *Radiology* 1997; 205(1):283-286.
351. Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadjuana J, Blohmer JU, Taupitz M et al. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 1997;(1):209-213.
352. Shimada H, Hayashi S, Kaneko I, Tsubuku M. Diagnosis of breast cancer with MR imaging using the magnetization transfer contrast

- and a newly-developed breast surface coil for the supine position. *J Med Soc Toho Uni* 1998; 45(5):576-580.
353. Shimada M, Senoo A, Hayashi S, Moriya H, Nanba T, Kogure T et al. Assessment of breast cancer with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging combined with magnetization transfer contrast using a newly developed breast surface coil for the supine position. *Radiat Med* 1997;(2):85-90.
354. Siewert C, Oellinger H, Sherif HK, Blohmer JU, Hadijuana J, Felix R. Is there a correlation in breast carcinomas between tumor size and number of tumor vessels detected by gadolinium-enhanced magnetic resonance mammography? *MAGMA* 1997;(1):29-31.
355. Sijens PE, van DP, Oudkerk M. Correlation between choline level and Gd-DTPA enhancement in patients with brain metastases of mammary carcinoma. *Magn Reson Med* 1994; 32(5):549-555.
356. Sijens PE, Levendag PC, Vecht CJ, van DP, Oudkerk M. ¹H MR spectroscopy detection of lipids and lactate in metastatic brain tumors. *NMR Biomed* 1996; 9(2):65-71.
357. Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Lebeau A, Kohnert M, Untch M et al. Dynamische MR-Mammographie: Ist der Verlauf der Signalintensitätszunahme zur Differenzierung unterschiedlicher Formen der Mastopathie geeignet? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165(1):59-63.
358. Sittek H, Kessler M, Muller LU, Untch M, Bohmert H, Reiser M. Techniken der praoperativen Markierung nicht-palpabler Mammaläsionen in der MRT. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165(1):84-87.
359. Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Kunzer I et al. Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktales In-situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,0 T. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997;(3):247-251.
360. Sittek H, Perlet C, Herrmann K, Linsmeier E, Kolem H, Untch M et al. MR mammography. Preoperative marking of non-palpable breast lesions with the Magnetom open at 0.2 T. *Radiologe* 1997;(9):685-691.
361. Sittek H, Perlet C, Helmberger T, Kolem H, Kessler M, Reiser M. Präoperative Markierung nicht-palpabler Mammaläsionen in der Magnetresonanztomographie mit der Körperspule bei 1,0 T. *Rontgenpraxis* 1998;(10):379-384.
362. Skaane P. [Magnetic tomography of the breast]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998; %20;118(16):2486-2490.
363. Slanetz PJ, Jain R, Kline JL, McCarthy KA, Goldenberg JL, Edmister WB et al. CT-guided preoperative needle localization of MR imaging-detected mammographically occult lesions. *Am J Roentgenol* 1999; 172(1):160-162.
364. Snow RD, Dyess DL, Harpen MD, Kreisberg CN, Tucker JA. Dynamic magnetic resonance imaging in evaluating suspicious breast lesions: correlation with pathologic findings. *South Med J* 1998;(6):527-532.
365. Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, Evans WP, Savino DA, Krakos PA et al. Three-dimensional RODEO breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1996; 201(2):427-432.
366. Soderstrom CE, Harms SE, Farrell RSJ, Pruneda JM, Flamig DP. Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery [see comments]. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(2):485-488.
367. Sommer H, Tiling R, Pechmann M, Kindermann G, Kress K, Moser R et al. Evaluation of mammographic breast lesions with Tc-99m sestamibi scintimammography and contrast enhanced MRI. *Zentralbl Gynakol* 1997;(1):6-11.
368. Souza NM, Kormos DW, Krausz T, Coutts GA, Hall AS, Burl M et al. MR-guided biopsy of the breast after lujpectomy an d radiation therapy using two methods of immobilization in the lateral decubitus position. *J-Magn-Reson-Imaging* 1995; 5(5):525-528.
369. Stack JP, Redmond OM, Codd MB, Dervan PA, Ennis JT. Breast disease: tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology* 1990; 174(2):491-494.
370. Stelling CB. Breast cancer staging with contrast material-enhanced MR imaging: should it change patient treatment? [editorial; comment]. *Radiology* 1995; 196(1):16-18.
371. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 1995; 197(2):387-395.
372. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Budnick RM, Stewart CC. Invasive breast carcinoma: analysis of dynamic magnetic resonance imaging enhancement features and cell proliferative activity determined by DNA S-phase percentage. *Cancer* 1996; 77(9):1844-1849.
373. Stomper PC, Winston JS, Herman S, Klippenstein DL, Arredondo MA, Blumenson LE. Angiogenesis and dynamic MR imaging gadolinium enhancement of malignant and benign breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 1997;(1):39-46.
374. Stomper PC, Winston JS, Herman S, Klippenstein DL, Blumenson LE. Cathepsin D and dynamic magnetic resonance imaging gadolinium enhancement in malignant and

- benign breast lesions. *Clin Cancer Res* 1997;(4):559-563.
375. Tamada T, Nagai K, Iizuka M, Imai S, Kajihara Y, Yamamoto S et al. [Comparison of whole-body MR imaging and bone scintigraphy in the detection of bone metastases from breast cancer]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2000; 60(5):249-254.
376. Tan LR, Guenther JM. Outpatient definitive breast cancer surgery [In Process Citation]. *Am Surg* 1997; 63(10):865-867.
377. Tardif-de Gery ST, Zagdanski AM, Merzoug V, Guerhazi A, Bourrier J, de Kerviler E et al. [Role of MRI in the diagnosis of breast diseases]. *Presse Med* 2000; 29(20):1145-1153.
378. Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 1999; 161(8):1001-1008.
379. Terao E, Takeuchi H, Iwamura A, Murakami Y, Harada J, Tada S. [Ability of subtraction and dynamic MR imaging to detect breast tumors: comparison with ultrasonography and mammography]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1994; 54(10):950-957.
380. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bontenbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44(2):179-182.
381. Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Obdeijn AI, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer* 2000; 36(4):514-519.
382. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, Moser R, Meyer G, Willemsen F et al. Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. *Eur J Nucl Med* 1997;(10):1221-1229.
383. Tiling R, Sommer H, Pechmann M, Moser R, Kress K, Pfluger T et al. Comparison of technetium-99m-sestamibi scintimammography with contrast-enhanced MRI for diagnosis of breast lesions. *J Nucl Med* 1997;(1):58-62.
384. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, Linke R, Moser R, Willemsen E et al. Limited value of scintimammography and contrast-enhanced MRI in the evaluation of microcalcification detected by mammography. *Nucl Med Commun* 1998; 19(1):55-62.
385. Tomczak R, Rieber A, Zeitler H, Rilinger N, Kreienberg R, Brambs HJ. Der Wert der MR-Mammographie in der Differentialdiagnostik von non-puerperaler Mastitis und inflammatorischem Mammakarzinom bei 1,5 Tesla. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165(2):148-151.
386. Tsuyuguchi N, Hakuba A, Okamura T, Ochi H, Suzuki T, Sunada I. PET for diagnosis of malignant lymphoma of the scalp: comparison of [¹¹C]methyl-L-methionine and [¹⁸F]fluoro-2-deoxyglucose. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(4):590-593.
387. Turnbull LW. Magnetic resonance imaging of the breast: Potential for gain in the detection, staging and diagnosis of primary and recurrent tumour? *Breast* 1998; 7(1):1-4.
388. Turner DA. MR spectroscopy and imaging of breast cancer. A brief history. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2(4):505-510.
389. Umschaden HW, Haselbach H. MR-Mammographie: Aktueller Stand und Indikationen. *Acta Med Austriaca* 1997; 24(2):39-45.
390. van Hagen PM, Breeman WA, Bernard HF, Schaar M, Mooij CM, Srinivasan A et al. Evaluation of a radiolabelled cyclic DTPA-RGD analogue for tumour imaging and radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2000; 90(4):186-198.
391. Viehweg P, Heywang-Kobrunner SH. MRI an microcalcifications. *Sein* 1996; 6(2):116-117.
392. Viehweg P, Paprosch I, Strassinopoulou M, Heywang-Kobrunner SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: interpretation guidelines. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9(1):17-43.
393. Viehweg P, Heinig A, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH. Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. *MAGMA* 1998;(3):141-152.
394. Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH. In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging. *MAGMA* 2000; 11(3):129-137.
395. Vinolas N, Graus F, Mellado B, Caralt L, Estape J. Phase II trial of cisplatin and etoposide in brain metastases of solid tumors. *J Neurooncol* 1997;(2):145-148.
396. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, van de Velde CJ et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 2666 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999; 85(2):437-436.
397. Vossenhricht R, Fischer U, Grabbe E. MRT-gezielte Intervention suspekter Herdbefunde der Mamma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56(4):173-176.
398. Walker R, Kessar P, Blanchard R, Dimasi M, Harper K, DeCarvalho V et al. Turbo STIR magnetic resonance imaging as a whole-body screening tool for metastases in patients with breast carcinoma: preliminary

- clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 2000;(4):343-350.
399. Wandt H. Ärztliche Untersuchung und Mammographie genügen; Nachsorge beim Mammakarzinom. *MMW* 2000; 142(35):20.
400. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Correlation of MRI and clinical features in meningeal carcinomatosis. *Neuroradiology* 1993; 35(7):512-515.
401. Waxman AD. The role of (99m)Tc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27(1):40-54.
402. Weinreb JC, Newstead G. Controversies in breast MRI. *Magn Reson Q* 1994; 10(2):67-83.
403. Weinreb JC. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995; 196(3):593.
404. Weizer G, Malone RS, Netscher DT, Walker LE, Thornby J. Utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnostic breast implant rupture. *Ann Plast Surg* 1995; 24(352):261.
405. Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW. MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? *Radiology* 1998;(3):675-681.
406. Whitehouse GH, Moore NR. MR imaging of the breast after surgery for breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2(4):591-603.
407. Wiberg MK, Bone B, Bronge L, Aspelin P. Comparison of the contrast enhancement pattern in two different T1-weighted 3-D sequences in MR imaging of the breast. *Acta Radiol* 1998;(6):680-685.
408. Wilhelm K, Grebe P, Teifke A, Halbsguth A, Mitze M, Thelen M. Das lobuläre Mammakarzinom in der Kernspintomographie. Ein Fallbeispiel. *Aktuelle Radiol* 1992; 2(6):373-375.
409. Williams MB, Pisano ED, Schnall MD, Fajardo LL. Future directions in imaging of breast diseases [see comments]. *Radiology* 1998; 206(2):297-300.
410. Williams MB, Pisano ED, Schnall M, Fajardo LL. The society of breast imaging - Future directions in imaging of breast diseases. *Radiology* 1998; 206(2):297-300.
411. Wouter-van EH, Engelen AM, Witkamp TD, Ramos LM, Feldberg MA. Radiation-induced brachial plexopathy: MR imaging. *Skeletal Radiol* 1997; 26(5):284-288.
412. Yang TW, Wai Man Lam W, Cheung H, Suen M, King WWK, Metreweli C. Sonographic, Magnetic Resonance Imaging, and Mammographic Assessment of Preoperative Size of Breast Cancer. *J Ultrasound Med* 1997; 16:791-797.
413. Yen YF, Han KF, Daniel BL, Heiss S, Birdwell RL, Herfkens RJ et al. Dynamic breast MRI with spiral trajectories: 3D versus 2D. *J Magn Reson Imaging* 2000;(4):351-359.
414. Yoshino A. Efficacy of dynamic susceptibility contrast MRI using echo-planar imaging in differential diagnosis of breast tumors. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1998;(8):441-446.
415. Youssefzadeh S, Eibenberger K, Helbich T, Dorffner R, Dantendorfer K, Breitenseher M et al. Reduction of adverse events in MRI of the breast by personal patient care. *Clin Radiol* 1997;(11):862-864.
416. Zapf S, Halbsguth A, Brunier A, Mitze M, Klemencic J, Wilhelm K. Möglichkeiten der Magnetresonanztomographie in der Diagnose nicht palpabler Mammatumoren. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1991; 154(1):106-110.
417. Ziewacz JT, Neumann DP, Weiner RE. The difficult breast. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8(1):17-33.

11.1.2. Literaturrecherche

Suchbegriff	Zeitraum	Treffer	Bemerkungen
MRI AND breast	ab 8.1.98	311	
(MRI OR MRT) AND breast		328	
(MRI OR MRT OR MRM) AND breast		368	
(MRI OR MRT) AND breast OR MRM		425	
(MRI OR MRT OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM		1232	
(magnetic AND resonance) AND breast		1100	
(MRI OR MRT OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT animal[MH]		1099	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT animal[MH]		1154	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH])		985	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH] OR bone)		918	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH] OR bone)	last 10 years	762	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH] OR bone) AND (comparison OR relation)	last 10 years	46	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH] OR bone OR chest)	last 10 years	736	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH] OR bone OR chest) AND (comparison OR relation OR trial OR review OR report OR study OR studies)	last 10 years	523	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH] OR bone OR chest) AND (comparison OR relation OR trial OR review OR report OR study OR studies)	last 5 years	396	
(MRI OR MRT OR NMR OR (magnetic AND resonance)) AND breast OR MRM NOT (animal[MH] OR male[MH] OR bone OR chest OR case report[MH])	last 5 years	443	SAN-Q1
GADOLINIUM and BREAST	medline silverplatter 90 - 2/98	165	SAN-Q2
(BREAST and (GADOLINIUM or GD-DTPA or GDDTPA)) not (ANIMAL* in MESH)	medline silverplatter 92 - 4/98	166	mrt-lit2 m5-3005b.txt
BREAST and (GADOLINIUM or GD-DTPA or GDDTPA); ((MRI or MRT or NMR or MRM or (MAGNETIC and RESONANCE)) and (BREAST and (GADOLINIUM or GD-DTPA or GDDTPA) and (CANCER or CARCINOM*))) not (ANIMAL* in MESH)	medline silverplatter 92 - 4/98	111	mrt-lit3 m5-3005c.txt
((MRI or MRT or NMR or MRM or (MAGNETIC and RESONANCE)) and (BREAST and (CANCER or CARCINOM*))) not (ANIMAL* in MESH)	medline silverplatter 92 - 4/98	500	mrt-lit1 m5-3005a.txt

11. Anhang
 11.1. Literatur
 11.1.2. Literaturrecherche

((MRI or MRT or NMR or MRM or (MAGNETIC and RESONANCE)) and ((BREAST or MAMMA or MAMMAE) and (CANCER or CARCINOM*))) not (ANIMAL* in MESH)	medline silverplatter 92 - 4/98	501	
--	---------------------------------------	-----	--

("gadolinium"[MeSH Terms] OR gadolinium[Text Word] OR "gadolinium dtpa"[MeSH Terms] OR GD-dtpa[Text Word]) OR gddtpa[All Fields] OR "pentetic acid"[MeSH Terms] OR dtpa[Text Word] OR magnetic resonance imaging[MeSH Terms]) AND ("breast"[MeSH Terms] OR mamma[Text Word] OR "breast"[MeSH Terms] OR breast[Text Word]) AND human [MH] AND 1997:2000[PDAT] AND female [MH]	medline gratefulmed 20.06.00	483	
w.o. AND review[PTYP]	medline gratefulmed 20.06.00	69	
w.o. AND randomized controlled trial[PTYP]	medline gratefulmed 20.06.00	0	
w.o. AND clinical trial[PTYP]	medline gratefulmed 20.06.00	33	
("gadolinium"[MeSH Terms] OR gadolinium[Text Word] OR "gadolinium dtpa"[MeSH Terms] OR GD-dtpa[Text Word] OR gddtpa[All Fields] OR "pentetic acid"[MeSH Terms] OR dtpa[Text Word]) AND ("breast"[MeSH Terms] OR mamma[Text Word] OR "breast"[MeSH Terms] OR breast[Text Word]) AND human [MH] AND 1997:2000[PDAT] AND female [MH]	medline gratefulmed 07.07.00	125	### medline gratefulmed 07.07.00

("gadolinium"[MeSH Terms] OR gadolinium OR "gadolinium dtpa"[MeSH Terms] OR GD-dtpa OR gddtpa OR "pentetic acid"[MeSH Terms] OR dtpa) AND ("breast"[MeSH Terms] OR mamma OR breast) AND human [MH] AND 1997:2001[PDAT]	medline pub- med 07.05.01	170	
("gadolinium"[MeSH Terms] OR gadolinium OR "gadolinium dtpa"[MeSH Terms] OR GD-dtpa OR gddtpa OR "pentetic acid"[MeSH Terms] OR dtpa) AND ("breast"[MeSH Terms] OR mamma OR breast) AND human [MH] AND 2000:2001[PDAT]	medline pub- med 07.05.01	37	### medline pub- med 07.05.01 Duplikate zu ### medline grateful- med 07.07.00 ent- fernt (3)
((CT DOWN "Breast" OR (breast; mamma)) AND PY=1997 to 2001)) AND (CT DOWN ("Gadolinium DTPA"; "Gadolinium"; "Pentetic Acid") OR (gadolinium; gd-dtpa; gddtpa; dtpa)) AND CT DOWN "human"	medline em- base DIMDI 07.05.01	226	rech_dimdi_07050 1: Duplikate ent- fernt, medline Zita- te verworfen, Auswahl nach Titel aus Embase Zita- ten ### Embase DIM- DI 07.05.01

11.2. Studienauswertungen im Einzelnen

11.2.1. Screening

11.2.1.1. Normalkollektiv

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
	<p>Übersichtsarbeiten:</p> <p>Coons TA. MRI's role in assessing and managing breast disease. Radiol-Technol.1996; 67(4): 311-36</p> <p>Funke M, Fischer U, Grabbe E. MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven. Aktuelle-Radiol. 1996 May; 6(3): 130-5</p> <p>Hall-Craggs MA, Mumtaz H.Keeping abreast of magnetic resonance: developments in breast cancer imaging [editorial] Clin-Radiol. 1997: 52(4): 253-257</p> <p>Heywang-Kobrunner SH, Schreer I: Radiologische Diagnostik bei Mammakarzinomen. Schweiz-Rundsch-Med-Prax. 1995: 84(13): 361-5</p> <p>Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur-J-Radiol 1997: 24(2): 94-108</p> <p>Kessler M, Sittke H, Reiser M: Magnetresonanz-Mammographie--offene Fragen. Geburtshilfe-Frauenheilkd. 1996;56(8): M107-15 600</p> <p>Mueller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast [published erratum appears in Radiology 1997 Aug;204(2):583]. Radiology 1997; 203(1):145-149.</p> <p>Potterton AJ; Coulthard A.Value of magnetic resonance imaging of the breast as a screening tool remains uncertain [letter] BMJ. 1997: 314(7079): 521</p> <p>Rieber A, Nussle K, Merkle E, Kreienberg R, Tomczak R, Brambs HJ. MR mammography: influence of menstrual cycle on the dynamic contrast enhancement of fibrocystic disease. Eur Radiol 1999; 9(6):1107-1112.</p> <p>Rieber A, Tomczak R, Nussle K, Brambs H. Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma-Gegenwartiger Stand. I. Rontgenpraxis Oct 1997, 50 (10) p290</p> <p>Rosenberg R, Cambron LD, Williamson MR. Magnetic resonance imaging of the breast. West-J-Med. 1996 Jul-Aug; 165(1-2): 58-9</p> <p>Schilling K, Love N: Screening and diagnostic breast imaging procedures. Breast Imaging 1998: 98, no4; 44-56</p>
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	ablehnend: Agency for Health Care Policy and Research AHCPH Publication 95-0632
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte <small>verschickt zur 11.Sitzung (außer AETS)</small>	Nicht besprochen: SN Kaiser, SN Gerhardt, gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN Ablehnend: HTA MHH (S. 32-33), HTA Health Technology Assessment Agency AETS Spanien

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998):

Klinische Studien zum Mamma-Karzinom Screening mittels MRM liegen nicht vor, sämtliche gesichtete Arbeiten sind Übersichtsarbeiten auf dem Niveau narrativer Reviews (Evidenzstufe III).

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Nutzen: nicht gegeben.

Nur für die Röntgen-Mammographie als Screening-Instrument konnte in randomisierten Studien eine brustkrebsbedingte Mortalitätsreduktion nachgewiesen werden. Entsprechende Studien existieren für die MRM nicht, zudem erfüllt sie nur unzureichend die Kriterien der WHO für Screening-Tests und wird einhellig für diese Indikation abgelehnt.

Notwendigkeit: entfällt

Wirtschaftlichkeit: entfällt

11.2.1.2. Risikokollektiv

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 33. Sitzung	Primärstudien: Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. Breast imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology 2000; 267-279 Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Obdeijn AI, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. Eur J Cancer 2000; 36(4):514-519.
verschickt zur 13. Sitzung	Übersichtsarbeiten: Bick U: Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs. Radiologe 1997; 37:591-593
verschickt zur 13. Sitzung	Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJE, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varrichio C: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to Cancer. II. BRCA 1 and BRCA 2. JAMA 1997; 277(12); 997-1003
b) Leitlinien, Konsensuspapiere s.o. a) Literatur	
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11. Sitzung	nicht besprochen in gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN befürwortend: SN Gerhardt (Fr. 2 und 9) ablehnend: HTA MHH (S.33-34), SN Kaiser (S. 3, Fr.10)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Sämtliche gesichtete Übersichtsarbeiten sind narrative Reviews (Evidenzstufe III).

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Nutzen / Risiken: umstritten, derzeit noch nicht geklärt. Für Frauen mit drastisch erhöhtem Mamma-Karzinomrisiko kann die MRM zukünftig von Bedeutung werden. Die vorliegenden klinischen Studien rechtfertigen jedoch den Einsatz der MRM für die Indikation nicht. Weitere Ergebnisse von umfassenden Evaluationsstudien sind nicht vor dem Jahre 2002 zu erwarten (Großbritannien).

Notwendigkeit: umstritten. Generell können für die Früherkennung von Karzinomen in Hochrisikogruppen hochsensitive und hochspezifische Verfahren eine wertvolle Hilfe in Ergänzung zu den etablierten diagnostischen Verfahren darstellen, aufgrund der schlechten Spezifität der MRM ist der Stellenwert der MRM für diese Indikation aber umstritten. Deutsche Befürworter (Bick et al.) empfehlen die Durchführung ausschließlich in Schwerpunktzentren, amerikanische Autoren (Burke et al.) sehen die MRM für die Indikation nicht vor.

Wirtschaftlichkeit: Studien, welche die Wirtschaftlichkeit eines MRM-Screenings in Hochrisikogruppen zum Inhalt haben, liegen nicht vor, werden aber derzeit durchgeführt (siehe oben).

Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. Breast imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology 2000; 267-279

Fragestellung der Studie: Erlaubt die MRM die Diagnose subklinischer Befunde in Patientinnen mit familiärer Karzinombelastung? Welchen Stellenwert hat die MRM im Vergleich zu den bisher etablierten diagnostischen Verfahren Ultraschall und Mammographie für diese Patientinnengruppe? Führt der Einsatz der MRM zur vermehrten Diagnose von falsch positiven Befunden?

Beschreibung: Zwischenauswertung der Daten nach 30 Monaten Studiendauer (Gesamtstudiendauer 5 Jahre). Bis Oktober 1998 wurden 256 Frauen in die Studie aufgenommen, 192 Frauen wurden in der ersten Screeningrunde untersucht, 101 Frauen nahmen an einer zweiten oder an mehreren Runden teil; insgesamt wurden 363 MRM Untersuchungen ausgewertet. Alle Patientinnen waren Hochrisikopatientinnen entsprechend den Richtlinien der Deutschen Krebshilfe. Zusätzlich wurden sechs Patientinnen in die Studie aufgenommen, die Hochrisikopatientinnen waren und bei denen klinische und diagnostische Anzeichen für ein Mamma-Karzinom vorlagen. Die Patientinnen waren über Inhalt und Zweck der Studie aufgeklärt, informed consent wurde eingeholt.

9 Karzinome wurden in der Gruppe der 192 asymptomatischen Frauen durch die MRM entdeckt, wovon Mammographie und Ultraschall nur 4 darstellen konnten. Als Einjahres-Ergebnisse des Screening wurde eine Sensitivität von 100% und ein positiv-prädiktiver Wert von 64% für die MRM festgestellt, Ultraschall und Mammographie erzielten eine Sensitivität von jeweils 33% und einen positiv prädiktiven Wert von 12% (Ultraschall) und von 30% (Mammographie).

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM in diesem Hochrisikokollektiv gegenüber der Mammographie- und Ultraschalldiagnostik zusätzliche Karzinome identifizieren kann. Es sei jedoch zu früh, um verlässliche Screeningempfehlungen aussprechen zu können und weitere Studien seien erforderlich (z.B. Klärung des Screening-Intervalls, Auswahl des Screening-Klientels etc.).

Anmerkung des Auswerters: Sehr gut dokumentierte, prospektive Studie, die den Stellenwert der MRM für Frauen mit hoher familiärer Mamma-Karzinom-Belastung klären soll. Die Ergebnisse rechtfertigen die Auflage weiterer Studien mit grösseren Fallzahlen zur Bewertung der MRM für diese Indikation.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Die Studie liefert ermutigende Hinweise für den Einsatz der MRM zur Früherkennung von Mamma-Karzinome in familiär belasteten Frauen. Weitere, wesentliche Fragestellungen sind zu klären (z.B. Screening-Intervall, Risiko-Profil der in Frage kommenden Frauen etc.), bevor solche Screening-Untersuchungen eingeführt werden können.

- 11. Anhang
- 11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
- 11.2.2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund
- 11.2.2.1. Karzinome

11.2.2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund

11.2.2.1. Karzinome

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
	<p>Primärstudien:</p> <p>Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, van-der-Sluis RF, van-Erning LJ, Hendriks JH, Holland R, Ruys S H. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. Radiology 1994; 193(3): 777-81</p> <p>verschickt zur 33. Sitzung Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. Eur Radiol 1997; 7(8):1231-1234.</p> <p>verschickt zur 11. Sitzung Bone B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. Acta Radiologica 1996; 37, 208-213</p> <p>Bone B, Pentek Z, Perbeck L, Veress B. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. Acta Radiologica. 1997 38;489-496</p> <p>Brezina A, Schwaighofer BW. Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma bei Problempatientinnen. Wien. Klin Wochenschr. 1994; 106/18; 584-589</p> <p>Buchberger W, Koekkoek-Doll P de, Obrist P, Dunser M. Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund. Radiologe 1997;37(9);702</p> <p>Fenlon H M, Phelan NC, O'Sullivan P, Tierney S, Gorey T, Ennis JT. Benign versus malignant breast disease: comparison of contrast-enhanced MR imaging and Tc-99m tetrofosmin scintimammography. Radiology. 1997 Oct; 205(1): 214-20</p> <p>Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH, Santoro EL. Breast MR Imaging with Commercially Available Techniques: Radiologic-Pathologic Correlation. Radiology 1995; 196;143-152</p> <p>verschickt zur 11. Sitzung Fischer U, Kopka L, BrinckM, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. Eur. Radiol. 1997; 7(7):1002-1005</p> <p>verschickt zur 11. Sitzung Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF, Tardivon A, Masselot J, Vanel D: Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging [published erratum appears in Radiology 1994 Oct;193(1):285] Radiology. 1994; 191(3): 625-31</p> <p>Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV: MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. Radiology 1993;187 (2) p493</p> <p>Heiberg EV, Perman WH, Herrmann VM, Janney CG: Dynamic sequential 3D gadolinium-enhanced MRI of the whole breast. Magn-Reson-Imaging. 1996; 14(4): 337-48</p> <p>verschickt zur 11. Sitzung Helbich TH, Becherer A, Trattng S, Leitha T, Kelkar P, Seifert M, Gnant M, Staudenherz A, Rudas M, Wolf G, Mostbeck GH: Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography. Radiology. 1997 Feb; 202(2): 421-9</p> <p>Hulka CA, Smith BL, Sgroi DC, Tan L, Edmister WB, Semple JP, Campbell T, Kopans DB, Brady TJ, Weisskoff RM: Benign and malignant breast lesions: differentiation with echo-planar MR imaging. Radiology. 1995; 197(1): 33-8</p> <p>verschickt zur 33. Sitzung Issa B, Buckley DL, Turnbull LW. Heterogeneity analysis of Gd-DTPA uptake: improvement in breast lesion differentiation. J Comput Assist Tomogr 1999; 23(4):615-621.</p> <p>verschickt zur 33. Sitzung Kacel GM, Liu P, Debatin JF, Garzoli E, Caduff RF, Krestin GP. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast-enhanced MR imaging. Eur Radiol 1998; 8(2):194-200.</p> <p>verschickt zur 11. Sitzung Kaiser WA. False-positive results in dynamic MR mammography. Causes, frequency, and methods to avoid. Magn Reson Imaging Clin N Am 1994; 2(4):539-555</p> <p>verschickt zur 11. Sitzung Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F, Claussen CD. Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? Am-J-Roentgenol 1997; 168(5); 1323-9</p> <p>Mussurakis S, Buckley DL, Drew PJ, Fox JN, Carleton PJ, Turnbull LW, Horsman A. Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours. Clin-Radiol. 1997 Jul; 52(7): 516-26</p> <p>Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D, Muenz LA, Reynolds CA, Torosian MH. Diagnostic performance characteristics of architectural fea-</p>

- 11. Anhang
- 11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
- 11.2.2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund
- 11.2.2.1. Karzinome

verschickt zur 11. Sitzung	<p>tures revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. AJR-Am-J-Roentgenol. 1997 Aug; 169(2): 409-15</p> <p>Obdeijn IM, Kuijpers TJ, van Dijk P, Wiggers T, Oudkerk M. MR lesion detection in a breast cancer population. J-Magn-Reson-Imaging 1996; 6(6); 849-54</p> <p>Rieber A, Merkle E, Zeitler S, Adler R, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. Zusätzliche Wertigkeit der Magnetresonanztomographie bei nicht voroperierten Patientinnen. Rofo 1997; 167(4): 392-398</p> <p>Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadijuana J, Blohmer JU, Taupitz M, Felix R, Hamm B. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. Radiology 1997; 205(1); 209-13</p> <p>Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazurchuk RV, Blumenson LE: Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology; 1995: 197 (2) p387</p>
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	
	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11.Sitzung	<p>nicht beschrieben in gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN, SN Gerhardt</p> <p>befürwortend: SN Kaiser (S. 2, Fr.2 und 3)</p> <p>ablehnend: HTA MHH S. 36-40</p>

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Die gesichteten Studien bestehen sowohl aus Primärstudien wie aus Übersichtsarbeiten. Die Primärstudien erfüllen dabei bis auf eine gesichtete Studie (Helbich et al.) nicht die Kriterien der Evidenzstufen I und II, die Übersichtsarbeiten sind ihrerseits auf dem Niveau traditioneller, narrativer Reviews gehalten (Evidenzstufe III).

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Nutzen: Nutzen / Risikobilanz wegen niedriger Spezifität (falsch-positive Befunde) negativ.

Zwar werden durch die hohe Sensitivität der MRM mehr Karzinome als durch andere diagnostische Methoden entdeckt. Jedoch werden wegen der niedrigen Spezifität (Boné 96, Gilles 94, Stomper 95, HTA-Report MHH) der Methode viele gesunde Patientinnen irrtümlich als erkrankt angesehen, was in der Regel eine weitere (operative) Folgediagnostik nach sich zieht.

Notwendigkeit: nicht ableitbar.

In der Karzinomdiagnostik sind Testverfahren, die die eindeutige Unterscheidung von malignen und benignen Befunden ermöglichen, von entscheidender Bedeutung. Die konventionelle Primärdiagnostik ermöglicht diese Unterscheidung in hinreichendem Maße. Die Notwendigkeit des zusätzlichen Einsatzes der MRM für diese Indikation ist aus den vorliegenden Studien, Leitlinien und Stellungnahmen nicht ableitbar.

Wirtschaftlichkeit: Gezielte Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit der Methoden wurden bis dato nicht angestellt.

Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. Eur Radiol 1997; 7(8):1231-1234.

Fragestellung der Studie: Welche Charakteristika haben Tumoren, die in der MRM übersehen werden?

Beschreibung: 204 Frauen mit insgesamt 208 Herden, die für eine Mastektomie oder Lumpektomie vorgesehen waren, wurden mit der MRM untersucht. Dabei wurden in einer retrospektiven Auswertung der Fälle 6 maligne Läsionen als fälschlicherweise benigne durch die MRM identifiziert. 4 Läsionen waren duktale Carcinomata in situ, 1 Läsion stellte sich als muzinöses Karzinom (2mm Durchmesser mit umgebendem DCIS von 1cm) und eine weitere Läsion als invasives Lobärkarzinom heraus (4cm Durchmesser)

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass insbesondere duktale Karzinomata in situ nicht zuverlässig entdeckt werden. Die Mammographie in diesen Untersuchungen ergab bis auf eine Läsion jedoch Hinweise auf einen malignen Befund. Die Mammographie sei also weiterhin die Routinemethode in der Abklärung karzinomatöser Befunde, die MRM könne allenfalls eine additive Bedeutung haben.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Die Studie betrachtet die Eigenschaften von negativer Läsionen, die in der MRM nicht zur Darstellung kamen. Trotz ausgezeichneter Sensitivität werden dennoch auch durch die MRM Karzinome übersehen. Die Studie zeigt, dass der Stellenwert der MRM in der Karzinomdiagnostik noch nicht abschliessend geklärt ist.

B. Bone, P. Aspelin, L. Bronge, B. Isberg, L. Perbeck, and B. Veress. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. Acta Radiol. 37 (2):208-213, 1996.

Fragestellung der Studie: Wie ist die Sensitivität und Spezifität der MRM bei der Diagnose maligner Erkrankungen der Brust? Wie korrelieren Typ, Größe und Beschaffenheit des mittels MRM (unter Kontrastmittelgabe) diagnostizierten Tumors mit dem histologischen Befund?

Beschreibung: Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der von zunächst 380 Frauen mit Verdacht auf ein Mammakarzinom nach Berücksichtigung definierter Ausschlusskriterien 250 MRM-Befunde ausgewertet und mit histologischen Befunden verglichen wurden. Die Studie wurde 1993 in der Klinik Huddinge, Schweden durchgeführt.

Fazit der Verfasser: MRM hat eine hohe Sensitivität, jedoch können maligne Veränderungen nicht immer ausgeschlossen werden, da kleine Tumoren und relativ große invasive lobuläre Karzinome bei dieser Methode übersehen werden können. Andererseits können einige Eigenschaften der Läsionen zu falsch positiven Befunden führen, so dass die Spezifität der MRM damit sinkt. MRM-Befunde müssen mit Vorsicht interpretiert und durch andere diagnostische Methoden (Mammographien, Ultraschall) unterstützt werden. Zudem gibt es derzeit (1996) keine Instrumente, mit denen MRM-gesteuerte Biopsien durchgeführt werden können.

Anmerkungen des Auswerters: Es ist nicht erkennbar, ob im Patientengut voroperierte oder Patientinnen mit Strahlennarben vorhanden sind, des Weiteren werden keine Angaben zu einer eventuell aktuell durchgeführten Chemotherapie gemacht. Keine Angaben zum Alter der Patientinnen. Zusätzlicher Nutzen im Vergleich zur Palpation und Mammographie wird nicht ausgeführt.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die vorliegende Studie beleuchtet die Wertigkeit der MRM zur Karzinomdiagnostik. Aufgrund methodischer Mängel (unzureichende Beschreibung der Studienpopulation, Beleg des in Anspruch genommenen prospektiven Designs) und fehlender vergleichender Darstellung der mammographischen Ergebnisse kann eine abschließende Aussage über die Wertigkeit der MRM anhand dieser Studie nicht getroffen werden.

U. Fischer, L. Kopka, U. Brinck, M. Korabiowska, A. Schauer, and E. Grabbe. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur.Radiol.* 7 (7):1002-1005, 1997.

Fragestellung der Studie: Besteht eine Korrelation zwischen der auf einer MRM basierenden Diagnose, der Differenzierung des Tumors bzgl. der etablierten histopathologischen prognostischen Parametern und zusätzlich zu den immunhistochemischen definierten prognostischen Parametern?

Beschreibung: Zwischen 1 / 94 und 12 / 95 wurden in der Göttinger Universitätsklinik 190 konsekutive Patientinnen mit histologisch gesicherter Karzinomdiagnose präoperativ mit der dynamischen MRM untersucht. Nach Operation wurden die MRM-Befunde mit den prognostischen Faktoren Lymphknotenstatus, Tumorgröße, histologischer Typ etc. und die histologischen Untersuchungsbefunde (inklusive immunhistochemischer Marker) miteinander verglichen.

Fazit der Verfasser: Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Untersuchungsergebnissen der dynamischen MRM und den histopathologischen oder immunhistochemischen Befunden festgestellt werden. Prognostische Aussagen über die Aggressivität des Tumors konnten so mit Hilfe der MRM nicht getroffen werden.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die vorliegende Studie konnte keinen Hinweis dafür liefern, dass die MRM prognostische Aussagen über die Aggressivität des Tumors erlaubt.

R. Gilles, J. M. Guinebretiere, O. Lucidarme, P. Cluzel, G. Janaud, J. F. Finet, A. Tardivon, J. Masselot, D. Vanel. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging [published erratum appears in Radiology 1994 Oct;193(1):285]. Radiology 191 (3):625-631, 1994

Fragestellung der Studie: Wie ist die Wertigkeit der MRM in Bezug auf die Diagnostik von nicht tastbaren Mammatumoren?

Beschreibung: Von 10 / 92 bis 8 / 93 wurden 150 Patientinnen zur zur Abklärung einer nicht tastbaren Brustläsion (Diagnose durch Mammographie) überwiesen. 144 MRM-Befunde wurden ausgewertet und mit den histologischen Befunden verglichen (6 Drop outs wegen Claustrophobie oder Kontraindikationen). Die MRM Befunde wurden von zwei unabhängigen Untersuchern erstellt und deren Ergebnisse miteinander verglichen.

Fazit der Verfasser: MRM kann bei der Diagnose maligner, nichttastbarer Läsionen hilfreich sein. Es wird keine zusätzliche Ausrüstung (Doppelspule) benötigt. Die Diagnosen sind auch bei verschiedenen Untersuchern reproduzierbar.

Anmerkung des Auswerters: Die MRM wird gegen eine offenen Biopsie verglichen. Da auch durch die zusätzliche MRM in 6% der Fälle maligne Veränderungen nicht festgestellt wurden und darüber hinaus auch benigne Veränderungen nur in ca. 50% der Fälle identifiziert werden, bleibt die klinische Relevanz (Verzicht auf bioptische / operative Abklärung) offen.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die Studie liefert Hinweise für die mäßige Spezifität der Methode. Es bestehen Zweifel an der prospektiven Anlage der Studie (keine Ethikkommission involviert, teilweise retrospektive Auswertung der Befunde durch 2. Untersucher, keine Berechnung der Fallzahl (Power), um Beobachterunterschiede feststellen zu können). Die Studie erlaubt keine abschließende Beurteilung der Wertigkeit der MRM zur Karzinomdiagnostik.

Helbich TH, Becherer A, Trattnig S, Leitha T, Kelkar P, Seifert M, Gnant M, Staudenherz A, Rudas M, Wolf G, Mostbeck GH. Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography. *Radiology* 202 (2):421-429, 1997.

Fragestellung der Studie: Wie ist die Genauigkeit der MRM im Vergleich zur Scintimammographie bei der Unterscheidung von malignen und benignen Brustläsionen zu bewerten?

Beschreibung: Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der von zunächst 74 Patientinnen mit Verdacht auf ein Mammakarzinom aus klinischer und / oder sonographisch / mammographischer Diagnose 75 MRM- und Szintigraphie-Befunde bei 66 Patientinnen ausgewertet wurden. Die Validierung der Befunde aus den bildgebenden Verfahren wurde bei 63 von 75 Befunden histologisch abgeglichen, bei 12 von 75 durch 2-jähriges Follow-up. Die Studie wurde in Wien durchgeführt.

Fazit der Verfasser: MRM und Szintigraphie sind bei der Diagnose des Mammakarzinoms nützlich, die MRM zeigt jedoch gegenüber der Szintigraphie eine höhere Sensitivität und Spezifität, zudem ist die Szintigraphie zeitaufwendiger. Darüber hinaus gibt es unter Szintigraphie keine Standardvorrichtung zur Mammadiagnostik.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Eine begründete Angabe zur benötigten Fallzahl erfolgt nicht, die Karzinom- Prävalenz (a-priori-Wahrscheinlichkeit) des untersuchten Kollektivs wird nicht beschrieben, auch nicht Menopausenstatus der Patientinnen. Studie prospektiv durchgeführt unter Einschaltung einer Ethikkommission, alle Teilnehmer wurden über Studienteilnahme befragt und aufgeklärt (informed consent), Auswertung der Verfahren erfolgt verblindet. Die Studie erlaubt keine abschließende Beurteilung der Wertigkeit der MRM zur Karzinomdiagnostik.

Issa B, Buckley DL, Turnbull LW. Heterogeneity analysis of Gd-DTPA uptake: improvement in breast lesion differentiation. J Comput Assist Tomogr 1999; 23(4):615-621.

Fragestellung der Studie: Kann die Erfassung von ‚Anreicherungsparametern‘ die Sensitivität und Spezifität der MRM steigern?

Beschreibung: 49 Patientinnen (informed consent) mit histologisch untersuchten Mamma-Befunden (Mastektomie, offen chirurgische Teilresektion oder Biopsie, Tru Cut Biopsie oder Feinnadelbiopsie) wurden präoperativ mit der MRM untersucht. 50 MRM Befunde (Regions of Interest) wurden mit einem Softwareprogramm (Analyze, Biomedical Imaging Resources) untersucht und Sensitivität und Spezifität vor und nach zusätzlicher Auswertung erfasst.

Fazit der Verfasser: Mit Hilfe der zusätzlichen Auswertung der Anreicherungsdynamik konnten die Sensitivität auf 88% (zuvor 84%) und die Spezifität auf 84% (zuvor 76%) gesteigert werden. Die Autoren folgern, dass die angewendete Methode gerade bei der Bewertung von Fibroadenomen vorteilhaft sei und kündigen weitere Untersuchungen, die auch die räumliche und morphologische Heterogenität von Läsionen berücksichtigt, an.

Anmerkungen des Auswerters: Die Studie spiegelt die noch nicht abgeschlossene Standardisierung der Auswertung von MRM Befunden wider. Die Interpretation der Anreicherungsdynamik ist teilweise der Subjektivität des einzelnen Untersuchers überlassen. Softwareprogramme können hier ggf. eine weniger untersucherabhängige Interpretation liefern.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Die vorliegende Studie zeigt die Problematik der nicht standardisierten Auswertung von MRM-Befunden auf. Der hier gewählte Ansatz der computergestützten Auswertung stellt eine mögliche Ergänzung dar, die in weiteren prospektiven Untersuchungen auf ihre Zweckmäßigkeit überprüft werden muss.

Kaci GM, Liu P, Debatin JF, Garzoli E, Caduff RF, Krestin GP. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast- enhanced MR imaging. Eur Radiol 1998; 8(2):194-200.

Fragestellung der Studie: Welchen zusätzlichen Wert hat die MRM im Vergleich zur Mammographie in der Beurteilung karzinomverdächtiger Befunde?

Beschreibung: 56 Patientinnen, die für eine histologische Abklärung einer palpablen und / oder mammographisch suspekten Läsion vorgesehen waren, wurde die Teilnahme an einer Studie zur Klärung des Stellenwertes der MRM angeboten. Nach Einholung eines informed consent und Ausschluss von Kontraindikationen wurden 50 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Alle Läsionen wurden histopathologisch untersucht (29 Mastektomien, 5 Lumpektomien, 25 offene Biopsien und 4 Feinnadelbiopsien). Sensitivität / Spezifität: Mammographie 82% / 64%, MRM 92% / 76%, kombiniert 95% / 52%.

Fazit der Verfasser: Die Autoren stellen fest, dass die MRM allein bessere Malignomvorhersagen erlaubte als die Mammographie, die Kombination beider Verfahren steigerte zwar die Sensitivität, jedoch um den Preis einer deutlich erniedrigten Spezifität. Aufgrund der erheblichen Kosten bezweifeln die Autoren, dass die MRM die Mammographie und Sonographie als Standarddiagnostik ablösen kann. Weitere Untersuchungen seien nötig, um den Stellenwert der MRM zur Primärkarzinomdiagnostik feststellen zu können.

Anmerkungen des Auswerters: Die Studie zeigt die potentielle Wertigkeit der MRM in einem Karzinom-Risikokollektiv auf. Aufgrund der geringen Fallzahl war der Unterschied zwischen beiden Verfahren in der ROC Analyse nicht stat. signifikant.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Die ungenügende Spezifität im kombinierten Einsatz von MRM und Mammographie erschwert einen Einsatz in der Primärkarzinomdiagnostik .

Kaiser WA. False-positive results in dynamic MR mammography. Causes, frequency, and methods to avoid. *Magn.Reson.Imaging Clin.N.Am.* 2 (4):539-555, 1994.

Fragestellung der Studie: Was sind die Gründe falsch positiver Ergebnisse der MRM, wie hoch ist deren Frequenz und durch welche Methoden werden sie verhindert?

Beschreibung: Es handelt sich einerseits um die summarische Darstellung von 1.187 Patienten mit 2.243 MRM-Befunden ab 1984, wobei ein Drittel der MRM-Befunde histologisch, sonst durch Follow-up von bis zu 7 Jahren validiert wurde. Des Weiteren werden eine Reihe von Parametern aufgelistet, die einen Einfluss auf die Qualität der MRM haben, wie die Interpretation der Kontrastmittelanreicherung - die Positionierung der Patientin - die Injektionstechnik - die Ladezeit des Auswertungssystems (vor 1990) - die Dosierung des Kontrastmittels - die technischen Bildparameter - die Artefaktinterpretation und die Spulenjustierung.

Fazit des Verfassers: Durch die hohe Spezifität der MRM können unnötige Biopsien und OP vermieden werden.

Anmerkung des Auswerter: Die einzelnen Problematiken werden nur beschrieben, die angegebene Spezifität von 97,4% wird in keiner anderen Studie erreicht und weicht von allen anderen Studien ab. Die Studiendauer beträgt 10 Jahre mit wechselnden Techniken, die Gründe für falsch positive Befunde werden nicht systematisch aufgearbeitet

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Es bestehen Zweifel, ob nicht Fehlklassifikationen für die Gruppe der Richtig-negativen vorliegen. Die Nachbeobachtungszeit wird nur ungenau angegeben, die Form der Nachbeobachtung (Art, Anlass Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen, verwendete bildgebende Verfahren etc.) nicht verifiziert. Die Studie erlaubt keine abschließende Beurteilung der Wertigkeit der MRM zur Karzinomdiagnostik.

Müller-Schimpfle W, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F, Claussen CD. Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? AJR.Am.J.Roentgenol. 168 (5):1323-1329, 1997.

Fragestellung der Studie: Wie ist der zusätzliche Nutzen einer MRM zur Diagnostik mit Mammographie und Ultraschall zu bewerten?

Beschreibung: Von zwischen 3 / 93 und 2 / 95 per MRM untersuchten 395 Patientinnen wurden bei 89 Sonographie, Mammographie und MRM angewendet. Für alle Patientinnen lagen Histologien vor. Diese retrospektive Auswertung dieser Subgruppe zeigte, dass die Sensitivität bei der Anwendung aller drei Methoden am höchsten war, die Spezifität jedoch nicht.

Fazit der Verfasser: Wenn die höchstmögliche Sensitivität gewünscht wird, sollte die MRM in die Diagnostik einbezogen werden. Im Regelfall jedoch ist die Anwendung der MRM nicht sinnvoll bei der Abklärung suspekter Befunde.

Anmerkungen des Auswerters: Diese retrospektive Auswertung einer Subgruppe von Patientinnen zeigt die Problematik der nur mäßigen Spezifität der MRM auf.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Hinsichtlich der prospektiven Anlage der Studie bestehen Zweifel, eine Patientenaufklärung über die Studienteilnahme erfolgte nicht, eine Ethikkommission wurde nicht prospektiv einbezogen.

Die Auswertung prospektiv erhobener Daten in vergleichender Darstellung zur Mammographie erlaubt Rückschlüsse auf die nur mäßige Spezifität der Methode für dieses ausgewählte, einer histologischen Abklärung unterzogene Patientinnenkollektiv. Eine abschließende Beurteilung der Wertigkeit der MRM zur Karzinomdiagnostik ist jedoch nicht möglich.

Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Adler S, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. Der unklare Mammabefund - Wert der negativen MR-Mammographie zum Tumorausschluss. *Rofo.Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen. Bildgeb.Verfahr.* 167 (4):392-398, 1997

Fragestellung der Studie: In wie weit ist die MRM als zusätzliche Methode für den Ausschluss maligner Erkrankungen sinnvoll und wie ist der Negativ Prädiktive Wert (npV)?

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von 694 durchgeführten MR-Mammographien von nicht voroperierten Patientinnen. 239 Patientinnen dieser Kollektives, für die die MRM einen unauffälligen Befund ergab, stellten sich nach Ablauf eines Jahres zur mammographischen und sonographischen Kontrolluntersuchung vor, wovon 46 auf Wunsch der Patientin auch eine histologische Klärung vorgenommen wurde. Die Studie wurde in Ulm durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Die Autoren stellen fest, dass die MRM ein zuverlässiges Verfahren zum Malignomausschluss ist, wobei die reelle Rate der falsch-negativen Befunde etwas höher liegen muss als in der Literatur angegeben wird. Deswegen sollten, vor allem wegen der Schwächen in der Diagnostik von In-situ-Karzinomen, sonographisch und / oder mammographisch lokalisierbare Läsionen stereotaktisch biopsiert werden. Bei schwer beurteilbarer Sonographie oder Mammographie bietet sich die MRM zum Tumorausschluss an, insbesondere wenn ein erhöhtes Karzinomrisiko vorliegt. Im Vergleich stellt sich die stereotaktische Biopsie als die kostengünstigere Methode dar (ca. 200 DM vs. ca. 850 DM), wobei die psychische Belastung im Gegensatz zur offenen Biopsie als weniger belastend angesehen wird.

Anmerkungen des Auswerters: In dieser retrospektiven Auswertung einer Subgruppe von Patientinnen wird offensichtlich, dass falsch-negative Befunde offensichtlich häufiger anzunehmen sind als in anderen Studien publiziert. Insgesamt jedoch lag der negativ prädiktive Wert für invasive Karzinome (ohne CIS) bei 99,2%.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die Studie beleuchtet die Problematik der falsch negativen Befunde. Die relativ kurze Nachbeobachtungszeit schließt falsch-negative Befunde nicht aus. Die Studie erlaubt deshalb keine abschließende Beurteilung der Wertigkeit der MRM zur Karzinomdiagnostik.

11.2.2.2. Mikrokalk

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 13. Sitzung	Primärstudien: Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretiere J M, Tardivon A A, Le Gal-M, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. J-Comput-Assist-Tomogr 1996: 20(1); 9-14 Obdeijn IM, Kuijpers TJ, van Dijk P, Wiggers T, Oudkerk M. MR lesion detection in a breast cancer population. J-Magn-Reson-Imaging 1996: 6(6); 849-54
verschickt zur 13. Sitzung	Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Kunzer I, Lebeau A, Untch M, Reiser M Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktales In-situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,0 T. Fortschr Rontgenstr 1997: 167(3), 247-251 Viehweg P, Heywang-Kobrunner SH: MRI and microcalcifications Sein 1996: 6/2 (116-117)
verschickt zur 33. Sitzung	Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW. MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? Radiology 1998; 207(3):675-681
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	Nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11. Sitzung	Nicht beschrieben: gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN, SN Gerhardt, SN Kaiser Ablehnend: HTA MHH (S. 41)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Die vorliegenden Studienergebnisse wurden einerseits im Rahmen von pro- und retrospektiven Auswertungen oder von Subgruppenanalysen ermittelt und entsprechen dem Evidenzniveau III. Die Übersichtsarbeiten entsprechen traditionellen, narrativen Reviews (Evidenzstufe III).

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Nutzen: Die MRM eignet sich nicht zur Abklärung von Mikrokalzifikationen. Mikrokalk stellt sich nicht in der MRM dar. Da die MRM sich nicht zur Abklärung des Leitsymptoms Mikrokalzifikationen eignet, ist die konventionelle Diagnostik aus Mammographie, Sonographie und Biopsie weiterhin der MRM überlegen.

Notwendigkeit: Die diagnostische Leitmethode zur Abklärung von Mikrokalzifikationen ist weiterhin neben der Röntgen-Mammographie die Biopsie.

Wirtschaftlichkeit: Studien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretière JM, Tarvidon AA, Le Gal M, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. Clustered Breast Microcalcifications: Evaluation by Dynamic Contrast-Enhanced Subtraction MRI. Journal of Computer Assisted Tomography 1996; 20(1):9-14

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der dynamischen MR-Mammographie bei der Abklärung mammographischer Mikrokalzifikationen.

Beschreibung: Es handelt sich um die Fallauswertung von 178 Patientinnen mit mammographisch gesicherten Mikrokalzifikationen, die aus zwei zeitlich nacheinander stattgefundenen prospektiven Studien im Zeitraum von 1993-1994 in Frankreich rekrutiert wurden. Bei 6 Patientinnen konnte die MRM wegen Klaustrophobie (2), wegen Kontraindikationen (2) oder Bewegungsartefakte (2) nicht durchgeführt werden. Für alle in die Studie aufgenommenen Patientinnen erfolgte eine Bestätigung des Befundes per Histologie.

Fazit der Verfasser: Die MRM erkannte 56 von 58 DCIS und 20 der 22 invasiven Karzinome, 4 malignomverdächtige Befunde wurden also nicht dargestellt. Die gleichzeitig schlechte Spezifität von 51% limitiert jedoch die Unterscheidung von malignen und benignen Befunden.

Anmerkung des Auswerters: Die Beschreibung der Studienmethodik lässt nicht ein prospektives Design erkennen, obgleich dies von den Autoren in Anspruch genommen wird. Die Autoren stellen die Problematik der nur mäßigen Spezifität in den Vordergrund und kommen so zu einer kritischen Wertung der Methode.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Subgruppen prospektiver Studien wurden auf das Merkmal „Mikrokalzifikationen“ hin ausgewertet. Hinweise für den Nutzen der MRM zur Diagnostik von Mikrokalzifikationen ergeben sich aus der vorliegenden Studie nicht.

Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Künzer I, Lebeau A, Untch M, Reiser M. Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktales In-situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,0 T. Fortschr. Röntgenstr. 1997; 167(3):247-251

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war der Nachweis von nicht-invasiven Karzinomen (DCIS) mittels MRM und die Bestimmung des Anreicherungsverhaltens des DCIS in der dynamischen MRM.

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Fallauswertung von 20 histologisch bestätigten DCIS Befunden, die aus einer ursprünglichen Studienpopulation von 849 MRM Befunden bei 741 Patientinnen abgeleitet wurden. Die Studie wurde in München (5 / 93 - 6 / 95) durchgeführt. Die Indikation zur MRM wurde auf Grund eines unklaren oder suspekten Mammographiebefundes gestellt. Zur qualitativen Auswertung der MRM wurden drei Befundmuster unterschieden, um einen Zusammenhang zwischen dem Anreicherungsverhalten und dem Nachweis von DCIS zu untersuchen.

Fazit der Verfasser: DCIS werden in der dynamischen MRM nicht zuverlässig erkannt, da kein einheitliches Anreicherungsmuster vorliegt. Somit ist gerade unter dem Aspekt der Kosten-Nutzen-Beziehung die Frage der Indikation zur MRM heute (1997) noch nicht eindeutig zu beantworten. Insbesondere ist die Frage, ob suspekter Mikrokalk in der Mammographie eine Indikation zur MRM darstellen könnte, noch ungeklärt. Unsere Untersuchungen, aber auch Beobachtungen anderer Autoren (Fischer 96, Heywang-Köbrunner 96) zeigen jedoch, dass auch bei unauffälliger MRM und dem Vorhandensein von suspekten Mikroverkalkungen eine histologische Sicherung des Befundes dringend indiziert ist.

Anmerkung des Auswerters: Diese retrospektive Fallauswertung stellt den Nutzen für der MRM für die Diagnostik des DCIS in Frage. Die Ergebnisse wären idealerweise in prospektiven Studien zu verifizieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Subgruppen prospektiver Studien wurden auf das Merkmal „Mikrokalzifikationen“ hin ausgewertet. Die retrospektive Fallauswertung stellt den Nutzen der MRM für die Diagnostik des DCIS (mit Leitsymptom Mikrokalk) in Frage.

Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW. MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? Radiology 1998; 207(3):675-681.

Fragestellung der Studie: Welchen Stellenwert hat die MRM für die Bewertung von Mikrokalzifikationen?

Beschreibung: Retrospektive Auswertung von 63 konsekutiven Patientinnen, die sich vor einer bioptischen Abklärung von Mikrokalzifikationen einer MRM unterzogen. Informed consent der Patientinnen wurde eingeholt. Alle Mikrokalzifikationen wurden einer histologischen Untersuchung unterzogen. Die MRM erzielte eine Sensitivität von 45%, eine Spezifität von 72% und eine Richtigkeit von 56% in der Unterscheidung von malignen und benignen Mikrokalzifikationen. Alle invasiven Tumoren wurden in der MRM entdeckt. Das operative Vorgehen wurde durch die MRM-Untersuchung in keinem Fall geändert.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM zur Abklärung von Mikrokalzifikationen nicht geeignet ist.

Anmerkungen des Auswerters: Retrospektive Untersuchung einer Fallserie, die die Limitationen der MRM zur Beurteilung von Mikrokalzifikationen aufzeigt.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Die MRM kann in dieser Untersuchung keinen additiven Nutzen zur Abklärung von Mikrokalzifikationen beisteuern.

- 11. Anhang
- 11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
- 11.2.2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund
- 11.2.2.3. Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

11.2.2.3. Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 13. Sitzung	<p>Primärstudien:</p> <p>Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Sluis RF van der, Ruijs JH: False-negative MR imaging of malignant breast tumors. Eur Radiol. 1997;7 (8) p1231</p> <p>Fischer U, Westerhof J P, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Das duktales In-situ Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,5 T. Fortschr. Röntgenstr 1996 Apr; 164(4): 290-4</p> <p>Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, Zafrani B, Guinebretiere J M, Tardivon A A, Le Gal-M, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R. Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. J-Comput-Assist-Tomogr 1996: 20(1); 9-14</p> <p>Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, Meunier M, Lucidarme O, Tardivon AA, Rochard F, Vanel D, Neuenschwander S, Arriagada R: Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. Radiology 1995: 196 (2) p415</p> <p>Heywang-Kobrunner SH: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Invest Radiol 1994: 29 (1) p94</p> <p>Obdeijn IM, Kuijpers TJ, van Dijk P, Wiggers T, Oudkerk M. MR lesion detection in a breast cancer population. J-Magn-Reson-Imaging 1996: 6(6); 849-54</p> <p>Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Kunzer I, Lebeau A, Untch M, Reiser M Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktales In-situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,0 T. Fortschr Röntgenstr 1997: 167(3), 247-251</p>
verschickt zur 13. Sitzung	<p>Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, Evans WP, Savino DA, Krakos PA, Farrell RS Jr, Flamig DP. Three-dimensional RODEO breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. Radiology. 1996 Nov; 201(2): 427-32</p> <p>Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazur-chuk RV, Blumenson LE: Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology; 1995: 197 (2) p387</p>
	<p>Übersichtsarbeit:</p> <p>Weinreb JC, Newstead G: MR imaging of the breast. Radiology 1995: 196 (3) p593</p>
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11. Sitzung	nicht beschrieben: gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN, SN Gerhardt ablehnend: HTA MHH (S. 42), SN Kaiser (S. 2. Frage 3)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die gesichteten Studien entsprechen narrativen Übersichtsarbeiten, retrospektiven Auswertungen von Histologieergebnissen und Subgruppenanalysen pro- und retrospektiver Studien, Evidenzstufe III.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Nutzen: Nach Sichtung der vorliegenden Literatur und Stellungnahmen eignet sich die MRM nicht zur Abklärung eines DCIS-Verdacht, da das DCIS in der MRM nicht zuverlässig als maligne identifiziert werden kann.
Notwendigkeit, Wirtschaftlichkeit: entfällt

Fischer U, Westerhof JP, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A; Grabbe E. Das duktales In-situ Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,5 T. Fortschr. Röntgenstr. 1996; 164(4):290-294

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der dynamischen MR-Mammographie beim duktales In-situ-Karzinom (DCIS)

Beschreibung: In die retrospektive Fallserie wurden 35 Patientinnen aufgenommen, bei denen histologisch in 30 Fällen ein DCIS, in 5 Fällen ein duktales Karzinom mit ausgeprägter intraduktaler Komponente festgestellt wurde. Sämtliche Befunde waren klinisch okkult.

Fazit der Verfasser: In 72% der Fälle war eine Anreicherung in der MRM nachweisbar, jedoch nur in 42% wurden Malignitätskriterien erfüllt. Die Autoren schließen daraus, dass das duktales In-situ-Karzinom MR-tomographisch nicht zuverlässig zu diagnostizieren ist.

Anmerkung des Auswerters: Diese retrospektive Fallauswertung stellt fest, dass im Grenzbereich präinvasiver Tumoren die MRM nicht valide ist. Aufgrund des Studiendesigns erlauben die Ergebnisse keine abschließende Einschätzung der Problematik und zeigen damit weiteren Forschungsbedarf an.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Diese retrospektive Fallauswertung stellt fest, dass im Grenzbereich präinvasiver Tumoren die MRM nicht valide ist. Aufgrund des Studiendesigns erlauben die Ergebnisse keine abschließende Einschätzung der Problematik und zeigen damit weiteren Forschungsbedarf an.

Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS, Evans WP, Savino DA, Krakos PA, Farrell RS, Flamig DP. Three dimensional RODEO Breast Imaging of Lesions Containing Ductal Carcinoma in Situ. Radiology 1996; 201:427-432

Fragestellung der Studie: Die Studie sollte folgende Fragen beantworten: Kann die MRM (in Form des RODEO-Verfahrens) das duktales Carcinoma in situ (DCIS) erkennen, das Ausmaß der Läsionen richtig darstellen und das nicht invasive DCIS von solchen DCIS mit invasiver Komponente unterscheiden ?

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von 255 MRM-Untersuchungen, bei denen bei 22 Patientinnen (8 prämenopausale und 14 postmenopausale) im Zeitraum vom 1994 bis 1995 histologisch ein DCIS, DCIS mit Mikroinvasion und intraduktale Karzinome mit ausgedehnter intraduktaler Komponente festgestellt wurde. Die Studie wurde in Dallas / USA mit einem GE-System mit Fat-Suppression (RODEO) durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Alle später histologisch als DCIS oder Karzinom erkannte Läsionen wurden im retrospektiven Abgleich durch die MRM erkannt. Dabei war die Ausdehnung des Herdbefundes exakter mit der MRM als mit der Mammographie möglich, zudem konnten zusätzliche Informationen über die Mikroinvasivität der Befunde gewonnen werden. Die Autoren halten deshalb die vorgestellte Methode geeignet, um als additive Methode zur Mammographie die Diagnostik des DCIS zu unterstützen.

Anmerkung des Auswerters: Die vorliegende Untersuchung steht im Widerspruch zu anderen Studien, die die MRM gerade für das DCIS als nicht geeignet ansehen. Aufgrund des Studiendesigns können keine Angaben über falschpositive Befunde gemacht werden, da nur histologische gesicherte Fälle retrospektiv ausgewertet werden. Als Ergebnis einer retrospektiven Auswertung einer relativ kleinen Fallzahl kann das Ergebnis als Grundlage für weitere, prospektiv angelegte Studien dienen, ist jedoch nicht geeignet, die Wertigkeit dieses Verfahrens abschließend zu beurteilen.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Aufgrund des Studiendesigns können keine Angaben über falschpositive Befunde gemacht werden, da nur histologisch gesicherte Fälle retrospektiv ausgewertet werden. Als Ergebnis einer retrospektiven Auswertung einer relativ kleinen Fallzahl kann das Ergebnis als Grundlage für weitere, prospektiv angelegte Studien dienen, ist jedoch nicht geeignet, die Wertigkeit dieses Verfahrens abschließend zu beurteilen.

11.2.2.4. Röntgendichte Brust

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
	Primärstudien: Buckley DL, Drew PJ, Mussurakis S, Monson JR, Horsman A. Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI. J-Magn-Reson-Imaging 1997; 7(3); 461-4 Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV: MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. Radiology 1993;187 (2) p493 verschickt zur 33. Sitzung Kawashima H, Matsui O, Suzuki M, Kadoya M, Tawara M, Nonomura A et al. Breast cancer in dense breast: detection with contrast-enhanced dynamic MR imaging. J Magn Reson Imaging 2000; 11(3):233-243. verschickt zur 13. Sitzung Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Gieseke J, Schild HH: [Focal and diffuse lesions in dynamic MR-mammography of healthy probands] Fokale und diffuse Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie gesunder Probandinnen. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr; 1995:163 (3) p219 verschickt zur 13. Sitzung Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Claussen C: Einfluss von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie Radiologe 1997;37;718-725 Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazur-chuk RV, Blumenson LE: Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology; 1995: 197 (2) p387
	Übersichtsarbeiten: Funke M, Fischer U, Grabbe E. [MR-mammography: current status and perspectives] TO: MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven. Aktuelle-Radiol. 1996 May; 6(3): 130-5 Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur-J-Radiol 1997; 24(2): 94-108 Kessler M, Milz P, Sittek H, Reiser M. Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms. Bildgebung 1995; 62(3);160-72 Weinreb JC, Newstead G: MR imaging of the breast. Radiology 1995: 196 (3) p593
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11.Sitzung	nicht beschrieben: gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN befürwortend: SN Kaiser (S.1 Fr. 2) SN Gerhardt (Fr. 1 nur präoperativ) ablehnend: HTA MHH (S. 42-43)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Die gesichteten Arbeiten beschäftigen sich mit dem Problem der röntgendichten Brust in Form von Übersichtsartikeln oder Subgruppenanalysen (Evidenzstufe III).

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Nutzen: Nutzen / Risikobilanz wegen niedriger Spezifität (falsch-positive Befunde) negativ.

Es gibt Hinweise, dass bei Frauen mit röntgendichter Brust mit Hilfe der MRM mehr Malignome entdeckt werden als mit der Mammographie. Dem stehen in einem Nicht-Risiko-Kollektiv unverhältnismäßig viele falsch-positive Befunde gegenüber, da auch Fibroadenome und andere benigne Herde Kontrastmittel anreichern.

Notwendigkeit: Die röntgendichte Brust wird als diagnostisches Problem gesehen, die MRM jedoch nicht als angemessene diagnostische Methode angesehen.

Wirtschaftlichkeit: entfällt

Kawashima H, Matsui O, Suzuki M, Kadoya M, Tawara M, Nonomura A et al. Breast cancer in dense breast: detection with contrast-enhanced dynamic MR imaging. J Magn Reson Imaging 2000; 11(3):233-243.

Fragestellung der Studie: Kann die MRM in röntgendichten Mammæ Karzinome aufspüren?

Beschreibung: Retrospektive Auswertung von 32 Patientinnen mit röntgendichten Mammæ aus einem Grundkollektiv von 141 Patientinnen, die sich präoperativ einer MRM Untersuchung zur Bestimmung der Tumorausdehnung unterzogen. Es liessen sich bei der retrospektiven Auswertung zwei Anreicherungsformen feststellen, in beiden Formen konnten invasive Karzinome häufiger als mit der Mammographie entdeckt werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl waren diese Unterschiede jedoch nicht stat. signifikant. Unterlegen war die MRM in der Diagnose von in situ Karzinomen, die besser in der Mammographie zur Darstellung kamen.

Fazit der Verfasser: Die Autoren schliessen, dass die MRM insbesondere für die Diagnose von multizentrischen Tumoren und die Abschätzung der Tumorausdehnung geeignet ist.

Anmerkungen des Auswerters: Retrospektive Subgruppenauswertung einer Fallserie, die aufgrund nur kleiner Fallzahl keine stat. Signifikanz gegenüber der Mammographie erzielte.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Explorative Studie, die aufgrund der kleinen Fallzahl keine abschliessende Beurteilung der MRM hinsichtlich der Untersuchung röntgendichter Mammæ erlaubt.

Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Gieseke J, Schild HH. Fokale und diffuse Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie gesunder Probandinnen. Fortschr.Röntgenstr. 1995; 163 (3):219-224

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war die Untersuchung der Gadolinium-Anreicherung in der dynamischen MR-Mammographie bei gesunden Probandinnen.

Beschreibung: Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der 20 gesunde, prämenopausale Patientinnen mittels MRM untersucht wurden. 11 Frauen wurden viermal in wöchentlichem Abstand, 9 Frauen viermal in monatlichem Abstand untersucht und die Einzelbefunde jeder Frau miteinander verglichen.

Fazit der Verfasser: Die Hälfte der Probandinnen der Gruppe 1 und ein Drittel der Probandinnen der Gruppe 2 wiesen Läsionen auf, die Malignitätscharakter hatten. Die Diagnose muss in Synopsis mit anamnestischen, klinischen und mammographischen Befunden erfolgen, da die MRM Herdbefunde abbildet, die Ausdruck der hormonalen Umbauvorgänge ohne Krankheitswert sind.

Anmerkung des Auswerters: Die vorliegende Studie zeigt die Problematik der MRM bei jungen prämenopausalen Frauen, der Gruppe, bei denen die radiologisch oft schwierig zu diagnostizierende, röntgendichte Brust am häufigsten auftritt. Die bisher angewendeten Malignitätskriterien können bei dieser Gruppe von prämenopausalen Frauen keine verlässliche Karzinomdiagnose erlauben.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die vorliegende, prospektiv angelegte Studie zeigt die Problematik der MRM bei jungen prämenopausalen Frauen, der Gruppe, bei denen die radiologisch oft schwierig zu diagnostizierende, röntgendichte Brust am häufigsten auftritt. Die MRM ist zur Routinediagnostik bei röntgendichter Brust ungeeignet.

Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazurchuk RV, Blumenson LE. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 197 (2):387-395, 1995.

Fragestellung der Studie: Wie ist der Vorhersagewert der MRM im Vergleich zur Mammographie und zu den pathologischen Werten bei verdächtigen Läsionen der Brust?

Beschreibung: Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie in der die MRM von 49 Patienten (51 Läsionen) mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung sowie den mammographischen und histologischen Befunden verglichen wurde. Der Zeitrahmen der Einzeluntersuchungen durfte nicht mehr als einen Monat betragen. Drei der in der MRM sichtbaren malignen Läsionen traten bei Patientinnen mit röntgendichter Brust auf. Die Studie wurde in New York (12 / 92 - 12 / 94) durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Mit der additiven Durchführung der MRM zur Mammographie steigt die Sensitivität, die Spezifität sinkt, zur Zeit (1995) ist die hochauflösende Mammographie der MRM überlegen. Ein potentieller Nutzen der MRM könnte im Screening von Hochrisikopatientinnen mit röntgendichter Brust liegen oder als zusätzliche diagnostische Maßnahme bei Patientinnen mit röntgendichter Brust und Vorbefunden, bevor eine Biopsie durchgeführt wird. Um die Wertigkeit der MRM genauer beurteilen zu können ist eine größere klinische Studie notwendig.

Anmerkungen des Auswerters: Ziel der Studie war nicht der Nachweis der MRM-Wertigkeit bei Vorliegen eines röntgendichten Drüsenkörpers. Drei zusätzlich durch die MRM identifizierte Karzinome waren in der Mammographie aufgrund röntgendichter Drüsenkörper nicht darstellbar gewesen.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die Studie zeigt an einer kleinen Subgruppe von Patientinnen (n=3), dass die MRM Karzinome identifizieren kann, die der Mammographie entgangen waren. Rückschlüsse über die Wertigkeit in der Routineanwendung bei Patientinnen mit röntgendichten Mammae können daraus nicht gezogen werden.

11.2.2.5. Mastopathie

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 13. Sitzung	Primärstudien: Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Lebeau A, Kohnert M, Untch M, Bohmert H, Reiser M. Dynamische MR-Mammographie: Ist der Verlauf der Signalintensitätszunahme zur Differenzierung unterschiedlicher Formen der Mastopathie geeignet? Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr. 1996 Jul; 165(1): 59-63
	Übersichtsarbeiten: Funke M, Fischer U, Grabbe E. MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven. Aktuelle-Radiol. 1996 May; 6(3): 130-5 Kaiser WA, Mittelmeier O: MR-Mammographie bei Risikopatientinnen. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1992: 156 (6) p576 Rieber A, Tomczak R, Nussle K, Brambs H. Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma—Gegenwartiger Stand. I. Rontgenpraxis Oct 1997, 50 (10) p290
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11. Sitzung	nicht beschrieben: SN Kaiser, gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN, SN Gerhardt beschrieben: HTA MHH (S. 43)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998):

Formal entsprechen die gesichteten Studien der Evidenzstufe III.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Nutzen: Hinsichtlich der Differentialdiagnostik von Mastopathien bietet die MRM keinen zusätzlichen Nutzen, da eine Unterscheidung zwischen proliferierender (die als Präkanzerosen gesehen werden) und nicht-proliferierender mastopathischer Veränderungen nicht möglich ist. In der gesichteten Literatur, Leitlinien und Stellungnahmen wird die Anwendung der MRM für diese Indikation nicht beschrieben.

Notwendigkeit: Prinzipiell könnten geeignete bildgebende Verfahren eine bessere Differenzierung mastopathischer Befunde erlauben. Da die MRM diese Differenzierung nicht leistet, ist die Notwendigkeit zur Anwendung bei dieser Indikation nicht gegeben.

Wirtschaftlichkeit: entfällt

Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Lebeau A, Kohnert M, Untch M, Bohmert H, Reiser M. Dynamische MR-Mammographie: Ist der Verlauf der Signalintensitätszunahme zur Differenzierung unterschiedlicher Formen der Mastopathie geeignet? Fortschr. Röntgenstr. 1996; 165(1):59-63

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der dynamischen MR-Mammographie bei der Abklärung von Mastopathien hinsichtlich ihres Malignitätspotentials.

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung eines Teilkollektives einer prospektiv angelegten Studie. Bei 51 Patientinnen dieser Studie wurde histologisch im Zeitraum von 5 / 93 bis 11 / 94 in der LM-Universitätsklinik München eine Mastopathie gesichert und nach der Klassifikation von Prechtel eingeteilt. Durch retrospektiven Abgleich der Befunde wurde die Wertigkeit der MRM evaluiert.

Fazit der Verfasser: Das mit der Mastopathie einhergehende Malignitätsrisiko kann mittels MRM (in der angewendeten Form) nicht abgeklärt werden.

Anmerkung des Auswerters: In dieser retrospektiven Subgruppenauswertung konnte eine additive Nützlichkeit der MRM hinsichtlich der Differenzierung von Mastopathien nicht belegt werden. Eine abschließende Beurteilung über die Wertigkeit der MRM ist in diesem Zusammenhang nicht möglich und bedarf der weiteren Evaluation.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

In dieser retrospektiven Subgruppenauswertung konnte ein additiver Nutzen der MRM hinsichtlich der Differenzierung von Mastopathien nicht belegt werden. Eine abschließende Beurteilung über die Wertigkeit der MRM ist in diesem Zusammenhang nicht möglich und bedarf der weiteren Evaluation.

11.2.2.6. Fibroadenome

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 13. Sitzung	Primärstudien: Hochman MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA, White LN. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. Radiology 1997; 204(1): 123-9.
	Übersichtsarbeiten: Kessler M, Milz P, Sittek H, Reiser M. Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms. Bildgebung 1995: 62(3);160-72 Rieber A, Tomczak R, Nussle K, Brambs H. Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma - Gegenwärtiger Stand. I. Röntgenpraxis 1997; 50:290-294.
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11.Sitzung	nicht beschrieben: SN Kaiser, gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN, SN Gerhardt ablehnend: HTA MHH (S. 43)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die vorliegende Primärstudie (Hochman et al.) mit kleiner Fallzahl beschäftigt sich mit der Diagnostik von Fibroadenomen unter Verwendung des Goldstandards Histologie und entspricht der Evidenzstufe III. Die Übersichtsarbeiten sind narrative Reviews (Evidenzstufe III).

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Nutzen: Fibroadenome gehören zu den häufigsten Befunden gerade prämenopausaler Patientinnen. Aufgrund tumorbiologischer Besonderheiten von Fibroadenomen ist die MRM zur Abklärung nicht geeignet, da diese auch Kontrastmittel anreichern können und so fälschlich als maligne eingestuft werden.

Notwendigkeit: entfällt
 Wirtschaftlichkeit: entfällt

Hochman MG, Orel SG, Powell CM, Schnall MD, Reynolds CA, White LN. Fibroadenomas: MR Imaging Appearances with Radiologic-Histopathologic Correlation. Radiology 1997; 204:123-129

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der dynamischen MR-Mammographie bei der Abklärung von Fibroadenomen hinsichtlich ihres Malignitätspotentials.

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung eines Teilkollektives einer prospektiv angelegten Studie, die von 1 / 92 bis 1 / 94 durchgeführt wurde. Bei 21 Patientinnen wurden 23 Fibroadenome per Histologie bestätigt und diese Befunde retrospektiv mit den vorliegenden Mammographie und MRM-Befunden verglichen.

Fazit der Verfasser: Die histopathologische Variabilität der Fibroadenome begrenzt die Aussagefähigkeit der MRM. Weitere Kriterien wie Lobulierung und Septierung könnten künftig Kriterien sein, die die Wertigkeit der MRM steigern könnten.

Anmerkung des Auswerters: Fibroadenome, die häufigsten gutartigen Herdbefunde der weiblichen Brust, können derzeit nur unzuverlässig mit Hilfe der MRM abgeklärt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl und des retrospektiven Designs ist die Aussagewertigkeit eingeschränkt.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die durch geringe Fallzahl und retrospektive Anlage in ihrer Aussage eingeschränkte Studie sieht den Nutzen der MRM für die Indikation Fibroadenom nicht gegeben.

11.2.2.7. Inflammatorisches Mamma Ca / Mastitis

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 13. Sitzung	Primärstudien: Fischer U, Vosshenrich R, von Heyden D, Knipper H, Oestmann JW, Grabbe E. Entzündliche Veränderungen der Mamma--Indikation zur MR-Mammographie? Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr 1994; 161(4): 307-11
verschickt zur 13. Sitzung	Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ: MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. J Comput Assist Tomogr 1997; 21 (1) p128 Tomczak R, Rieber A, Zeitler H, Rilinger N, Kreienberg R, Brambs HJ. Der Wert der MR-Mammographie in der Differentialdiagnostik von non-puerperaler Mastitis und inflammatorischem Mammakarzinom bei 1,5 Tesla.Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr. 1996 Aug; 165(2): 148-51
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11.Sitzung	nicht beschrieben in SN Kaiser, gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN, SN Gerhardt ablehnend: HTA MHH (S.43-44)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998):

Aufgrund der geringen Inzidenz inflammatorischer Mammakarzinome basieren die Studien nur auf kleinen Fallzahlen. Sie entsprechen in ihrem Design der Evidenzstufe III.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Nutzen: Die MRM eignet sich nicht zur Differenzierung zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis.

Notwendigkeit: Die Differenzierung zwischen einem inflammatorischem Ca und einer Mastitis ist bisher mittels bildgebender Verfahren nicht möglich.

Wirtschaftlichkeit: entfällt

Fischer U, Vosshenrich R, Heyder v. D, Knipper H, Oestmann JW, Grabbe E. Entzündliche Veränderungen der Mamma - Indikation zur MR-Mammographie ? Fortschr. Röntgenstr. 1994; 161(4): 307-311

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der dynamischen MR-Mammographie bei inflammatorischen Brustveränderungen.

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Fallauswertung von 17 Patientinnen, davon 8 mit histopathologisch gesichertem inflammatorischen Mammakarzinom und 9 Patientinnen mit Mastitis. Bei drei Patientinnen wurde statt einer Histologie die Nachbeobachtung (min. sechs Monate) als Vergleichsparameter herangezogen. Die Studie wurde von 10 / 91-6 / 93 an der Universitätsklinik Göttingen durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Inflammatorische Veränderungen der Mamma stellen keine Indikation für die MRM dar und diese kann keinesfalls die Biopsie ersetzen.

Anmerkung des Auswerters: Aufgrund der niedrigen Inzidenz des inflammatorischen Karzinoms sind große Fallzahlen nur schwer zu erreichen. Das gewählte retrospektive Design mindert die Aussagekraft der Studie.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung wurde in retrospektivem Design 17 Fälle von Mastitis / inflammatorisches Mamma Ca ausgewertet. Die Autoren konnten einen Nutzen durch die MRM für diese Indikationen nicht feststellen. Die Studie erlaubt jedoch aufgrund ihres Studiendesigns keine abschließende Beurteilung der Wertigkeit der MRM für diese Indikationen.

Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the Breast in the Differential Diagnosis of Mastitis Versus Inflammatory Carcinoma and Follow-Up. Journal of Computer Assisted Tomography 1997; 21(1): 128-132

Fragestellung der Studie: Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wertigkeit der MRM bei der Differenzierung von Mastitis / inflammatorisches Karzinom und der Verlaufsdiagnostik von Mastitiden.

Beschreibung: 21 Patientinnen mit inflammatorischen Brustveränderungen wurden im Zeitraum von 4 / 94 bis 4 / 95 mit Mammographie und MRM untersucht. Alle Fälle wurden per Biopsie verifiziert. Die MRM zeigte sich dabei nicht als verlässlicher Indikator für die Differenzierung der beiden Krankheitsbilder Mastitis und inflammatorisches Karzinom.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM zwar nicht zur Differenzierung der beiden Krankheitsbilder geeignet ist, aber zur Verlaufsbeobachtung bei Mastitiden wertvolle Hinweise liefern kann.

Anmerkung des Auswerters: Für die Diagnostik des insgesamt relativ seltenen Krankheitsbildes der non-puerperalen Mastitis konnten die Autoren einen potentielle Nutzen für die MRM identifizieren. Der Stellenwert der MRM für die Routinebehandlung dieser Erkrankung ist jedoch noch ungeklärt und durch weitere Studien zu evaluieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die Autoren leiten aus der Studie die Arbeitshypothese ab, dass die MRM zur Verlaufsbeobachtung bei non-puerperalen Mastitiden von Nutzen sei. Der Arbeitsausschuss sieht diese retrospektive Studie mit kleiner Fallzahl nicht als hinreichenden Beleg an, die MRM für diese Indikation einzusetzen.

- 11. Anhang
- 11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
- 11.2.2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund
- 11.2.2.8. Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom)

11.2.2.8. Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom)

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
	Primärstudien: Buckley DL, Drew PJ, Mussurakis S, Monson JR, Horsman A. Microvessel density of invasive breast cancer assessed by dynamic Gd-DTPA enhanced MRI. J-Magn-Reson-Imaging 1997; 7(3); 461-4 Den Boer-JA, Hoenderop RK., Smink J, Dornseiffen G, Koch PW, Mulder JH, Slump CH, Volker ED, deVos RA. Pharmacokinetic analysis of Gd-DTPA enhancement in dynamic three-dimensional MRI of breast lesions. J-Magn-Reson-Imaging. 1997; 7(4): 702-15 verschickt zur 11. Sitzung Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, Zee KJ van, Abramson AF, Liberman L: MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. Radiology. 1997; 205 (2) p437 verschickt zur 33. Sitzung Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. AJR Am J Roentgenol 2000; 174(4):1079-1084. Obdeijn IM, Kuijpers TJ, van Dijk P, Wiggers T, Oudkerk M. MR lesion detection in a breast cancer population. J-Magn-Reson-Imaging 1996; 6(6); 849-54 Olson JA, Jr., Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer [In Process Citation]. Ann Surg Oncol 2000; 7(6):411-415. verschickt zur 33. Sitzung Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology 1999; 212(2):543-549. verschickt zur 13. Sitzung Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bontenbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. Breast-Cancer-Res-Treat. 1997; 44(2): 179-82
b) Leitlinien / Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11. Sitzung	nicht beschrieben: SN Kaiser befürwortend: gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN (S. 1), SN Gerhardt (Fr. 1), HTA MHH (S. 44)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Aufgrund der geringen Inzidenz des mammarkarzinombezogenen CUP-Syndroms sind die Studienzahlen notwendigerweise klein. Das Evidenzniveau entspricht der Stufe III.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Nutzen: In seltenen Fällen werden Mammarkarzinome nur durch axilläre Metastasen apparent und waren durch bisherige bildgebende Verfahren in der betroffenen Mamma nicht darzustellen. Die MRM ermöglicht hier mit der Sichtbarmachung des Primärtumors ein gezielteres therapeutisches Vorgehen. Die MRM ist daher als additives Verfahren zur Primär-Tumorsuche bei axillärer Metastase (CUP), deren histologische Morphologie ein Mamma-Ca nicht ausschließt und soweit dieses mit konventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Sonographie, Mammogra-

- 11. Anhang
 - 11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
 - 11.2.2. Erstdiagnostik bei unklarem Vorbefund
 - 11.2.2.8. Unklarer Ersttumor (CUP-Syndrom)
-

phie) in der Brust nicht nachweisbar ist, von Nutzen.

Notwendigkeit: Im Falle des CUP-Syndroms liegt eine diagnostische Lücke im Bereich der bildgebenden Verfahren vor.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 205 (2):437-440, 1997.

Fragestellung: Wie ist die Wertigkeit der MRM in Bezug zur Lokalisation eines primären Mamma Karzinoms bei Patientinnen mit isolierter ipsilateraler axillärer Metastase ohne weitere andere lokale Befunde bei Palpation oder Mammographie.?

Beschreibung: Es handelt sich um Fallberichte von 12 Patientinnen, bei denen trotz histologisch gesicherter axillärer Metastase der Primärtumor mammographisch okkult war. Die MRM zeigte bei 10 von 12 Patientinnen eine als maligne eingestufte Läsion. Alle MRM-Befunde wurden histologisch validiert. Einer der unter MRM als maligne eingestuft Befunde stellte sich als falsch positiv heraus, die unter MRM als benigne eingestuften Läsionen wurden als richtig negativ bestätigt. Die Studie wurde in New York durchgeführt (3 / 95 - 9 / 96)

Fazit der Verfasser: Nur in Fällen wo die hohe Sensitivität der MRM trotz mangelnder Spezifität einen Vorteil verspricht, ist die MRM als diagnostische Methode geeignet. In diesen Fällen kann mit Hilfe der MRM eine Entscheidung zu einer brusterhaltenden OP anstatt einer Mastektomie getroffen werden.

Anmerkung des Auswerters: Bei Diagnose einer isolierten axillärer Metastase ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem Mamma Ca auszugehen. Hier kann die MRM bei diesem seltenen Krankheitsbild eine angemessenere, ggf. brusterhaltende Therapie ermöglichen.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Vor dem Hintergrund der niedrigen Inzidenz des CUP-Syndroms wird das Studiendesign als angemessen angesehen. Die vorliegenden Fallberichte belegen demnach den Nutzen der MRM für Patientinnen mit okkultem Mamma-Karzinom.

Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. AJR Am J Roentgenol 2000; 174(4):1079-1084.

Fragestellung der Studie: Welchen Beitrag kann die MRM zur Primärtumorsuche bei axillären Metastasen eines Mammakarzinoms und fehlendem Herdbefund in der Brust leisten?

Beschreibung: 31 Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefund verdächtig auf ein Mamma-Ca unterzogen sich einer MRM-Untersuchung. 10 Patientinnen waren wg. eines Karzinomes der anderen Brust vorbehandelt, 20 hatten kein zuvoriges Mamma-Ca und eine Patientin hatte Lymphknotenmetastasen in der kontralateralen Axilla. MRM konnte in 11 der 31 Patientinnen einen Primärtumor feststellen. Es gelang in allen Fällen, den in der MRM suspekten Herdbefund in der Mammographie oder Sonographie zu reproduzieren, so dass eine MRM gesteuerte Biopsie in keinem Fall erforderlich war. Von den 20 Patientinnen mit unauffälligem Befund konnte nur in einem Fall ein Mamma-Ca während einer Follow Up Untersuchung acht Monate später entdeckt werden, in drei Fällen lag ein Bronchial-Karzinom vor und in einem Falls ein Melanom. In den verbleibenden 15 Patientinnen konnte ein Primärtumor nicht identifiziert werden, auch nicht bei Mastektomie (eine Patientin unterzog sich einer Mastektomie).

Fazit der Verfasser: Bevor ein Mamma-Carcinom mit dem Attribut „okult“ aufgrund fehlender Darstellbarkeit in den bisherigen Untersuchungsverfahren versehen wird, sollte eine MRM durchgeführt werden. In der Regel wird eine MRM gesteuerte Biopsie nicht erforderlich, da der in der MRM verdächtige Bezirk in den konventionellen Untersuchungsverfahren identifiziert werden kann.

Anmerkungen des Auswerters: Heterogene Indikationstellung (Erst-Tumor, Rezidivsuche), offensichtlich retrospektive Auswertung.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Im Falle der fehlenden Darstellbarkeit durch bisher in der vertragsärztlichen Versorgung etablierte Untersuchungsmethoden erlaubt die MRM einen zusätzlichen, klinisch signifikanten Informationsgewinn.

Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology 1999; 212(2):543-549.

Fragestellung der Studie: Welchen Beitrag kann die MRM zur Primärtumorsuche bei axillären Metastasen eines Mammakarzinoms und fehlendem Herdebefund in der Brust leisten?

Beschreibung: Aus einer Gruppe von 38 Patientinnen mit histologisch verifizierten Lymphknotenmetastasen ohne mammographisch oder palpatorischem Primärbefund und die sich einer MRM unterzogen konnten die Ergebnisse von 22 Patientinnen ausgewertet werden. Für 20 Patientinnen standen histologische Kontrollen zur Verfügung, zwei weitere wurden klinisch nachverfolgt. Mit Hilfe der MRM konnten 19 Karzinome festgestellt werden, 2 Karzinome, die später evident wurden, wurden in der MRM übersehen.

Fazit der Verfasser: MRM-Untersuchungen sind überaus nützlich bei der Aufspürung des Primärtumors, wenn dies mit den konventionellen diagnostischen Methoden nicht möglich ist. Neben der Darstellung des Primärtumors ist die Größenbestimmung von Bedeutung um das entsprechend angemessene Operationsverfahren (Brusterhaltend vs. Mastektomie) wählen zu können.

Anmerkungen des Auswerters: Offensichtlich retrospektive Fallserie, hoher Anteil von Patientinnen, die eine MRM erhielten und nicht ausgewertet werden konnten .

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Fallserie, die die Wertigkeit der MRM bei anderweitig nicht darstellbarem Primärtumor unterstreicht.

Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bontenbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 44 (2):179-182, 1997.

Fragestellung: Wie ist die Wertigkeit der MRM in Bezug zur Lokalisation eines primären Mamma Karzinoms bei Patientinnen mit isolierter ipsilateraler axilliarer Metastase ohne weitere andere lokale Befunde bei Palpation oder Mammographie?

Beschreibung: Es handelt sich um Fallbeschreibungen von 4 Patientinnen, bei den trotz axilliären Lymphknotenmetastasen weder in einer klinischen Untersuchung, noch durch Mammographie oder Sonographie ein Tumor diagnostiziert werden konnte. Unter MRM wurde bei drei Patientinnen je eine, bei einer zwei Läsionen diagnostiziert und mittels Befund einer Feinnadelaspirations-Zytologie (unter Ultraschallkontrolle) als korrekte Lokalisation des Primärtumors bestätigt. Die Fallbeschreibungen beziehen sich auf Untersuchungen zwischen 3 / 93 und 2 / 96 in Rotterdam, Niederlande

Fazit der Verfasser: Bei Frauen mit axilliären Lymphknotenmetastasen ohne sichtbaren Primärtumor sollte eine MRM nach klinischer Untersuchung und Mammographie durchgeführt werden, bevor der Primärtumor als okkult eingestuft und entsprechend therapiert wird.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die in ihrer Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl (n=4) eingeschränkte Studie hebt den Nutzen der MRM für Patientinnen mit okkultem Mammakarzinom hervor. Eine abschließende Beurteilung der MRM für diese Indikation ist aufgrund dieser Studie nicht möglich.

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Die vorliegenden Studien dienen der Beschreibung überwiegend universitär entwickelter Biopsieeinrichtungen und sind der Evidenzstufe III zuzuordnen.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Nutzen: Der Nutzen MRM-gesteuerter Biopsien von solchen suspekten Befunden, die nur mittels MRM diagnostiziert werden können, wird vom Ausschuss bejaht. Erste Geräte, die eine Biopsie unter MRM Kontrolle ermöglichen, werden derzeit vermarktet, ein Standard hat sich noch nicht etablieren können.

Notwendigkeit: Suspekte Befunde, die sich nur in der MRM darstellen, müssen unter MRM-Kontrolle markiert und / oder biopsiert werden.

Wirtschaftlichkeit: Keine Unterlagen vorhanden.

Daniel BL, Yen YF, Glover GH, Ikeda DM, Birdwell RL, Sawyer-Glover AM et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. Radiology 1998; 209(2):499-509.

Fragestellung der Studie: Erprobung einer MRT-gesteuerten Herdmarkierung ohne spezielle Markierungsvorrichtung.

Beschreibung: 19 Läsionen (17 Patientinnen) wurden unter MRT-Steuerung markiert. Die dafür eingesetzte Spule erlaubte den freien Zugang für die Markierung. In allen Fällen war es möglich, den Markierungsdraht mit einem Maximalabstand von 9 mm zum Herd zu plazieren. Durchschnittlich waren zwei Plazierungsmanipulationen (maximal drei) erforderlich, pro Manipulation waren durchschnittlich 9,1 Minuten (max. 28 Minuten) erforderlich. Insgesamt dauerte die Plazierungsprozedur 17 Minuten, maximal eine Stunde. Die Patientinnen waren durchschnittlich 64 Minuten in der MR-Abteilung (max. 90 Minuten).

Fazit der Verfasser: Mit der vorgeschlagenen Vorgehensweise können auch kleinere Herdbefunde (0,5mm) verhältnismässig schnell und zuverlässig aufgespürt werden. Die Erfolgsrate der Markierung sei vergleichbar mit der wie sie bei der ultraschallgesteuerten, freihändigen Punktion oder Markierung erzielt werden kann.

Anmerkung des Auswerters: Fallserie mit geringer Fallzahl, in der die Punktionen auch ohne Punktionsvorrichtung zuverlässig durchzuführen waren. Zeitdauer der Herdmarkierungen überraschend kurz.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Erprobungsstudie mit kleiner Fallzahl die Herdmarkierungen ohne gesonderte Punktionsvorrichtungen zum Gegenstand hatte. Über die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf die Routineanwendung lassen sich Schlussfolgerungen treffen.

Kuhl CK, Elevelt A, Leutner CC, Gieseke J, Pakos E, Schild HH. Interventional Breast MR Imaging: Cinical Use of a Stereotactic Localization and Biopsy Device. Radiology 1997; 204:667-675

Fragestellung der Studie: Die vorliegenden Studie evaluiert die Funktionalität einer MRM-gesteuerten Biopsie- und Markierungseinrichtung.

Beschreibung: Von 1 / 95 bis 12 / 96 wurden insgesamt 97 Herdbefunde drahtmarkiert und 5 Core-Biopsien durchgeführt. Das Patientenkollektiv bestand aus Patientinnen mit Verdacht auf Rezidiv nach brusterhaltender Operation, nach Wiederaufbau bei Mamma-Karzinom, zur Vorstellung zum präoperativem Staging oder zur Abklärung eines unklaren mammographischen oder sonographischen Befundes. Bei negativen Biopsie-Befunden wurde nach sechs Monaten eine Kontroll-MRM und mammographische Kontrollen für mindestens ein Jahr nach Biopsie durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Die Autoren schließen, dass die Biospie und Markierung von suspekten Herdbefunden per MRM möglich ist, jedoch noch weitere Erfahrung über die Zuverlässigkeit gesammelt werden muss.

Anmerkung des Auswerters: MRM-gesteuerte Biopsieeinrichtungen sind essentieller Bestandteil einer vollständigen Mamma-Diagnostik per MRM. Die bisher vorgestellten Systeme haben in universitärer Umgebung ihre Anwendbarkeit unter Beweis gestellt, kommerziell erhältliche Systeme für die breite Anwendung werden derzeit in den Markt eingeführt.

Fazit des Arbeitsausschusses (13. Sitzung am 19.11.1998):

Die vorliegende Studie zeigt die technische Durchführbarkeit MRM-gesteuerter Biopsien im experimentellen Rahmen. Für die Anwendung in der Routineversorgung sind hingegen standardisierte, kommerziell erhältliche Systeme erforderlich.

11.2.3. MR-gestützte Therapie

11.2.3.1. Kontrolle neoadjuvanter Therapien

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 13. Sitzung	<p>Primärstudien:</p> <p>Abraham D C, Jones R C, Jones S E, Cheek J H, Peters G N, Knox S M, Grant M D, Hampe D W, Savino D A, Harms S E. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. Cancer. 1996 Jul 1; 78(1): 91-100</p> <p>Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J, Vanel D: Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. Radiology 1994;191 (3) p633</p> <p>Kurtz B, Achten C, Audretsch W, Rezai M, Urban P, Zocholl G. MR-mammographische Beurteilung des Tumoransprechverhaltens nach neoadjuvanter Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Mammakarzinome. Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr 1996 Jun; 164(6): 469-74</p> <p>Mumtaz H, Davidson T, Spittle M, Tobias J, Hall-Craggs MA, Cowley G, Taylor I. Breast surgery after neoadjuvant treatment. Is it necessary? Eur-J-Surg-Oncol. 1996 Aug; 22(4): 335-41</p> <p>Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. Br-J-Radiol. 1997 May; 70(833): 452-8</p>
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	nicht beschrieben: SN Kaiser, gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN
verschickt zur 11. Sitzung	befürwortend: SN Gerhardt (Fr. 2) beschrieben: HTA MHH (S. 46)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (14. Sitzung am 28.01.1999):

Die vorliegenden Studien, mit kleinen Fallzahlen, entsprechen dem Evidenzniveau III.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Nutzen: bisher unklar. Die neoadjuvante (Chemo)-Therapie ermöglicht die brusterhaltende Operation von Tumoren, die aufgrund ihrer Größe bisher per Ablatio mammae behandelt wurden. Die MRM kann hierbei zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. Inwieweit sich diese zusätzliche Information auf die Prognose der Patientinnen auswirkt, ist derzeit Gegenstand von Untersuchungen.

Notwendigkeit: Sowohl die Wertigkeit der neoadjuvanten Therapie als auch der Stellenwert der MRM im Vergleich zu den bisher angewendeten konventionellen bildgebenden Verfahren ist in diesem Zusammenhang ungeklärt und wird derzeit in Studien untersucht.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

Kurtz B, Achten CH, Audretsch W, Rezai M, Urban P, Zocholl G. MR-mammographische Beurteilung des Tumoransprechverhaltens nach neoadjuvanter Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Mammakarzinome. Fortschr. Röntgenstr. 1996; 164(4): 469-474

Fragestellung der Studie: Ziel der vorliegenden Studie war die Bewertung der MRM hinsichtlich der Beurteilung des Tumoransprechverhaltens nach neoadjuvanter Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Mammakarzinome.

Beschreibung: 17 Patientinnen, die sich einer kombinierten Radiochemotherapie präoperativ unterzogen, wurden vor Beginn und nach Abschluss der Therapie mittels MRM untersucht. Der Abstand zwischen Abschluss der neoadjuvanter Therapie und der MRM lag zwischen 1 und 12 Monate. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung der bildgebenden Befunde, die durch den Goldstandard der Histologie abgeglichen wurden.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM eine wertvolle Hilfe in der Verlaufskontrolle neoadjuvanter Therapieverfahren darstellen kann. Gleichwohl darf eine fehlende Darstellbarkeit des Tumors in der MRM eine anschließende Operation nicht verhindern, da nicht alle verbliebenen Tumorreste noch zur Darstellung kamen.

Anmerkung des Auswerters: Die Wertigkeit der neoadjuvanter Therapie des Mamma-Karzinoms unterliegt derzeit noch der Untersuchung in Therapiestudien. Inwieweit die MRM im Rahmen dieser sich gerade etablierenden Therapie zur Verbesserung der Prognose beiträgt, ist noch Gegenstand von Untersuchungen.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Der Stellenwert der MRM in der sich etablierenden neoadjuvanter Therapie des Mamma-Karzinoms wird derzeit in Studien untersucht. Eine abschließende Beurteilung der Wertigkeit der MRM ist bis zum Vorliegen von Wirksamkeitsstudien nicht möglich.

11.2.3.2. Entscheidungshilfe Brusterhaltende Therapie / Ablatives Verfahren

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen expemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
<p>verschickt zur 11. Sitzung</p> <p>verschickt zur 33. Sitzung</p> <p>verschickt zur 33. Sitzung</p> <p>verschickt zur 13. Sitzung</p> <p>verschickt zur 13. Sitzung</p>	<p>Primärstudien:</p> <p>Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys S: Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 1995 197 (3) p743</p> <p>Davis PL, McCarty KS. Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. Eur. Radiol 7 (Suppl.5) 1997: 7(Suppl.5);289-298</p> <p>Drew P, Turnbull L W, Kerin M J, Carleton P J, Fox J N. Multicentricity and recurrence of breast cancer [letter] Lancet 1997:349;208-9</p> <p>Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 1999; 213(3):881-888.</p> <p>Fischer U.; Vosshenrich R.; Probst A.; Burchhardt H.; Grabbe E. Präoperative MR-Mammographie bei bekanntem Mammakarzinom. Sinnvolle Mehrinformation oder sinnloser Mehraufwand? Rofo Fortschr. geb. Rontgenstr. Neuen Bildgebenden Verfahren. 1994:161(4); 300-306</p> <p>Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne H, Fougner R, Haugen OA, Petersen SB, Rinck PA, Kvinnsland S: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Acta Oncol 1992: 31 (8) p833</p> <p>Harms SE, Flamig DP: Staging of breast cancer with MR imaging. Magn-Reson-Imaging-Clin-N-Am. 1994: 2(4): 573-84</p> <p>Heiberg EV, Perman WH, Herrmann VM, Janney CG: Dynamic sequential 3D gadolinium-enhanced MRI of the whole breast. Magn-Reson-Imaging. 1996; 14(4): 337-48</p> <p>Kerslake RW, Carleton PJ, Fox JN, Imrie MJ, Cook AM, Read JR, Bowsley SJ, Buckley DL, Horsman A: Dynamic gradient-echo and fat-suppressed spin-echo contrast-enhanced MRI of the breast [see comments] CM: Clin-Radiol. 1995: 50(7): 440-54</p> <p>Melani E, Sardanelli F, Ottonello C, Parodi RC, Castaldi A, Succi S: [Magnetic resonance mammography in suspected tumor recurrences] TO: La mammografia con Risonanza Magnetica nelle sospette recidive tumorali. Radiol-Med-Torino. 1995: 89(3): 219-24</p> <p>Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, Kim SJ, Tan LK, Liberman L et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience. Radiology 2000; 214(1):67-72.</p> <p>Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. AJR-Am-J-Roentgenol. 1997 Aug; 169(2)</p> <p>Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH, Rosato EF: Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy [see comments] CM: Comment in: Radiology 1995 Jul;196(1):16-8; Radiology. 1995: 196(1): 115-22</p> <p>Rieber A, Merkle E, Bohm W, Brambs H J, Tomczak R. MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. J-Comput-Assist-Tomogr. 1997 Sep-Oct; 21(5): 773-9</p> <p>Stelling CB. Breast cancer staging with contrast material-enhanced MR Imaging: Should it change patient treatment ? Radiology 1995:196;16-18</p> <p>Yang TW, Wai Man Lam W, Cheung H, Suen M, King WWK, Metreweli C. Sonographic, Magnetic Resonance Imaging, and Mammographic Assessment of Preoperative Size of Breast Cancer. J Ultrasound Med 1997:16;791-797</p>
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	nicht identifizierbar
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11.Sitzung	nicht beschrieben: SN Kaiser, gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN befürwortend: BV DRN (durch separates Anschreiben), SN Gerhardt (Fr. 2) beschrieben: HTA MHH (S. 45-46)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (14. Sitzung am 28.01.1999, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Bis auf eine Studie (Mumtaz et al. 1997) entsprechen die vorliegenden Studien der Evidenzstufe III.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000) :

Nutzen: Wird derzeit in Studien evaluiert.

Eine umfassende Darstellung aller vorhandenen Tumorherde ermöglicht die Auswahl des nach gegenwärtigen Gesichtspunkten adäquaten Operationsverfahrens. Unter Studienbedingungen ist hier die MRM den konventionellen bildgebenden Verfahren überlegen. In wie weit die zusätzliche Erfassung und Sanierung von Tumorherden sich auf die Prognose (Mortalität, rezidivfreies Überleben) auswirkt, ist Gegenstand derzeitiger Studien.

Notwendigkeit: Ausgehend von der Annahme, dass eine möglichst vollständige lokoregionäre Sanierung auch kleinster intramammärer Karzinomherde anzustreben ist, bietet die MRM potentielle Vorteile. Die Richtigkeit dieser Annahme wird zur Zeit diskutiert und in Studien evaluiert, so dass derzeit eine abschließende Beurteilung der Notwendigkeit nicht möglich ist.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 197 (3):743-747, 1995.

Fragestellung: Wie ist die Wertigkeit der MRM im Vergleich zur Röntgenmammographie und zur Ultraschalluntersuchung bei der Bestimmung der Größenausdehnung eines Mamma-Ca's?

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von 60 konsekutiven Patientinnen mit 61 Tumoren. In der Studie wurden die Ergebnisse der einzelnen bildgebenden Verfahren (MRM; Mammographie, Sonographie) mit dem histologischen Ergebnissen nach Mastektomie verglichen und dargestellt, auch in Bezug zum Tumortyp und zur Tumorgöße. Die Studie wurde in Nijmegen, Niederlande, durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Von allen drei Untersuchungsverfahren war die MRM die geeignetste Methode, Ausdehnung und Anzahl der histologisch gefundenen Tumoren zu diagnostizieren. Die Autoren folgern, dass die MRM nur als ein zusätzliches neben anderen, etablierten Verfahren bei der Entscheidungsfindung zur Wahl des operativen Vorgehens sein kann.

Anmerkung des Auswerters: Aufgrund des Designs sind keine Angaben zu falsch positiven Ergebnissen, d.h. ist keine Berechnung der Spezifität, möglich. Eine Verblindung der Ergebnisse der Einzeluntersuchungen bei der Auswertung ist nicht beschrieben, was die Aussagefähigkeit der Studie erheblich einschränkt.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Im Vergleich mit den etablierten Untersuchungsmethoden konnte mit Hilfe der präoperativ durchgeführten MRM die Ausdehnung wie auch die Multifokalität von Mammatumoren besser vorhergesagt werden.

Sowohl das Studiendesign (retrospektive Fallauswertung) als auch der Zeithorizont der Studie erlauben keine abschließende Bewertung der MRM für die Operationsplanung und des rezidivfreien Intervalls nach Operation.

Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 1999; 213(3):881-888.

Fragestellung der Studie: Klärung des Stellenwertes der MRM bei der operativen Therapieplanung.

Beschreibung: 463 Patientinnen (548 Läsionen) mit operativ abklärungsbedürftigem Mamma-Befund (nach Palpation, Mammographie und Sonographie) wurden präoperativ einer MRM-Untersuchung unterzogen. Sensitivität / Spezifität / Genauigkeit für die klinische Untersuchung: 58%, 76%, 62%; für die Mammographie: 86%, 32%, 72%; für den Ultraschall: 75%, 80%, 76%; die MRM 93%, 65%, 85%. MRM konnte als alleinige Methode in 30 von 42 Patientinnen Multifokalität, in 24 von 50 Patientinnen Multizentrität und in 15 von 19 Fällen kontralaterale Karzinome entdecken. In 66 Fällen (14,3) wurde das operative Vorgehen geändert, aufgrund falsch positiver Befunde wurden offene Biopsien bei 16 Patientinnen (3,5%) durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Der Einsatz der MRM kann erheblichen Einfluss auf die Operationsplanung nehmen. Die Autoren stellen fest, dass weitere Studien erforderlich sind, um die Auswirkungen einer geänderten Operationsplanung auf die Überlebensrate zu verifizieren.

Anmerkungen des Auswerters: Offensichtlich retrospektive Auswertung, keine Angabe über prognostische Auswirkungen möglich.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Die MRM kann durch zusätzliche Informationen die Operationsplanung verändern: ob diese Information relevant für die Prognose der Patientin ist oder zu einer Übertherapie führt, bleibt der Abklärung in weiteren Studien vorbehalten.

Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, Kim SJ, Tan LK, Liberman L et al. Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience. Radiology 2000; 214(1):67-72.

Fragestellung der Studie: Abklärung der Pectoralisbeteiligung von Mamma-Karzinomen per MRM.

Beschreibung: 19 Patientinnen mit offensichtlicher retromammärer Tumorausdehnung wurden einer MRM-Untersuchung unterzogen. Informed consent wurde eingeholt, alle Befunde wurden histologisch abgeklärt. Per MRM konnte dabei die Muskelinfiltration wie auch die karzinomatöse Beteiligung in allen betroffenen Fällen richtig diagnostiziert werden, was nur in 12 Fällen per Mammographie möglich war.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass bei vermuteten retromammären Tumoranteilen präoperativ eine MRM zur Operationsplanung durchgeführt werden sollte.

Anmerkungen des Auswerters: Studie mit kleiner Fallzahl, heterogenes Patientengut (z.T. Ersttumor, teilweise Rezidiv), keine Angabe zur Zeitperspektive, offensichtlich retrospektiv.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Für das in der Studie dargestellte Patientinnenkollektiv mit retromammären Tumoranteilen konnte die MRM zusätzliche Hinweise zur Operationsweise liefern. Eine Aussage über die prognostische Wertigkeit der MRM ist aus der Studie nicht unmittelbar abzuleiten.

Mumtaz H, Hall-Craggs MA; Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. Staging of Symptomatic Primary Breast Cancer with MR Imaging. AJR 1997; 169:417-424

Fragestellung der Studie: Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der dynamischen MR-Mammographie beim lokoregionären Staging von Mammakarzinomen und dem damit verbundenen Einfluss auf die Operationsplanung.

Beschreibung: Es handelt sich um eine prospektive Auswertung der bildgebenden Befunde von 90 Patientinnen, die sich zur operativen Behandlung von histologisch gesicherten Mamma-Karzinomen innerhalb eines Zweijahres-Zeitraumes in zwei britischen Krankenhäusern vorstellten. Der Auswahlmechanismus der Patientinnen wird dabei nicht deutlich (z.B. konsekutiv vorgestellte Patientinnen etc.) und ein Bias bei der Patientinnenauswahl ist damit nicht auszuschließen. Nach Durchführung der OP erfolgte der Vergleich der Histologie mit den Befunden der bildgebenden Verfahren.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM eine wertvolle Hilfe im prä-operativen Mammakarzinom-Staging darstellt und ggf. Nachresektionen und die damit verbundene Ängstlichkeit von Patientinnen vermeiden kann.

Anmerkung des Auswerters: Die Studie beleuchtet die gute Sensitivität der MRM und ihre Fähigkeit, die Ausdehnung von tumorösen Bezirken besser als die Mammographie demonstrieren zu können. Wie dies mit der Rezidivhäufigkeit korreliert oder ob die zusätzliche MRM-Diagnostik zu einer Übertherapie der Patientin führt, bleibt jedoch offen.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

In dieser prospektiven Studie wurde im direkten Vergleich mit den etablierten Verfahren die Wertigkeit der MRM zur Diagnostik der Ausdehnung von tumorösen Bezirken im Hinblick auf die Operationsplanung (brusterhaltendes oder ablatives Vorgehen) evaluiert. Aufgrund des Studiendesigns wurden die MRM-Ergebnisse nicht in die Operationsplanung einbezogen: Damit bleibt offen, wie oft tatsächlich aufgrund von MRM-Ergebnissen das Vorgehen geändert worden wäre. Aussagen über die Wirksamkeit im Sinne einer verbesserten Prognose lassen sich bei dem vorliegenden Studientyp nicht ableiten.

Rieber A, Merkle E, Böhm W, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of Histologically Confirmed Mammary Carcinoma: Clinical Relevance of Diagnostic Procedures for Detection of Multifocal or Contralateral Secondary Carcinoma. Journal of Computer Assisted Tomography 1997; 21(5): 773-779

Fragestellung der Studie: Ziel der Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der dynamischen MR-Mammographie bei der Abklärung multifokalen und / oder kontralateralen Mammakarzinomen.

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von 34 Patientinnen, die wegen eines klinischen, sonographischen oder mammographischen Karzinomverdachts der MRM zugeführt wurden. Die hier erforderliche direkte Gegenüberstellung der bildgebenden Befunde erfolgt nicht, es werden lediglich summarisch diejenigen Fälle aufgeführt, bei denen die MRM von additivem Nutzen war.

Fazit der Verfasser: Aufgrund der hohen Sensitivität der MRM scheint diese Methode eine sinnvolle Ergänzung der bisherigen präoperativen Diagnostik darzustellen. Der tatsächliche Nutzen für die Patientinnen und die dazugehörige Kosteneffizienz bleiben jedoch unklar.

Anmerkung des Auswerters: Durch die fehlende direkte Gegenüberstellung der Ergebnisse der verschiedenen bildgebenden Verfahren bleibt der additive Nutzen der MRM unklar. Wie die Autoren selbst anmerken, reicht das derzeitige Wissen nicht aus, um eine allgemeine Empfehlung für die Anwendung der MRM als präoperatives Routinediagnostikum auszusprechen.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Multifokalität und Multizentrität sind wesentliche Faktoren für die Wahl des operativen Vorgehens bei Mamma-Karzinomen. Diese retrospektive Fallauswertung weist auf den potentiellen, additiven Nutzen der MRM bei dieser Fragestellung hin. Die Autoren selbst weisen darauf hin, dass eine Routineanwendung jedoch noch nicht gerechtfertigt erscheint.

11.2.4. Rezidiv-Diagnostik

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 11. Sitzung	<p>Primärstudien: Barkhausen J, Muller RD, Bauermann T, Langer R, Sauerwein W: MAGNETRESONANZ-Mammographie zur Diagnostik von Früh- und Spätrezidiven nach organerhaltender Brustkrebstherapie. Tumor Diagnostik und Therapie 1997;18/3 (65-70)</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Bone B, Aspelin B, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Contrast enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. Acta Radiol 1995; 36(2): 111-116</p>
verschickt zur 13. Sitzung	<p>Buckley DL, Mussurakis S, Horsman A. Effect of temporal resolution on the diagnostic efficacy of contrast-enhanced MRI in the conservatively treated breast. J Comput Assist Tomogr 1998; 22(1):47-51.</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Coulthard A, Beveridge CJ, Potterton AJ. MRI in routine breast cancer follow-up: correlation with clinical outcome. Clin Radiol 1999; 54(7):459-461.</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Dao TH, Rahmouni A, Campana F, Laurent M, Asselain B, Fourquet A: Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology 1993: 187 (3); p751</p>
verschickt zur 11. Sitzung	<p>Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Ann Surg Oncol 1998; 5(3):265-270.</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Gilles R, Thiollier S, Guinebretiere JM, Petit JY, Contesso G, Rochard F, Tardivon AA, Bittoun J, Arriagada R, Vanel D. Diagnostic des recidives locales du cancer du sein par imagerie par resonance magnetique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995: 24 (8) p788</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Heinig A, Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Spielmann RP: Wertigkeit der Kontrastmittelmagnetresonanztomographie der Mamma bei Wiederaufbau mittels Implantat. Radiologe. 1997; 37:710-717</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Heywang-Kobrunner SH, Schlegel A, Beck R, Wendt T, Kellner W, Lommatzsch B, Untch M, Nathrath WB: Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. J Comput Assist Tomogr 1993;17(6) p891</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Krämer S, Schulz-Wendtländ R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. Anticancer Res 1998; 18(3C):2159-2161</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Lewis-Jones HG, Whitehouse GH, Leinster SJ. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. Clin Radiol 1991: 43(3); p197</p>
verschickt zur 33. Sitzung	<p>Melani E, Sardanelli F, Ottonello C, Parodi RC, Castaldi A, Succi S: [Magnetic resonance mammography in suspected tumor recurrences] TO: La mammografia con Risonanza Magnetica nelle sospette recidive tumorali. Radiol-Med-Torino. 1995: 89(3): 219-24</p>
verschickt zur 11. Sitzung	<p>Müller RD, Barkhausen J, Sauerwein W, Langer R. Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. J Comput Assist Tomogr 1998; 22(3):408-412.</p>
verschickt zur 11. Sitzung	<p>Mumtaz H, Davidson T, Hall Craggs-MA, Payley M, Walmsley K, Cowley G, Taylor I. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. Br-J-Surg. 1997 Aug; 84(8): 1147-51</p>
verschickt zur 30. Sitzung	<p>Overgaard, M., Hansen, P. S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., Kjaer, M., Gadeberg, C. C., Mouridsen, H. T., Jensen, M. B., and Zedeler, K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial [see comments]. N.Engl.J Med 337(14), 949-955. 2-10-1997.</p>
verschickt zur 30. Sitzung	<p>2a. Editorial. Hellmann, S. Stopping Metastases at Their Source. NEJM 337(4). 2-10-1997. 2b. Correspondence. N. Engl.J Med 335(5), 329-333. 29.01.1998.</p>
verschickt zur 30. Sitzung	<p>Overgaard, M., Jensen, M. B., Overgaard, J., Hansen, P. S., Rose, C., Andersson, M., Kamby, C., Kjaer, M., Gadeberg, C. C., Rasmussen, B. B., Blichert, Toft M., and Mouridsen, H. T. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 353(9165), 1641-1648. 15-5-1999.</p>
verschickt zur 30. Sitzung	<p>Ragaz, J., Jackson, S. M., Le, N., Plenderleith, I. H., Spinelli, J. J., Basco, V. E., Wilson, K. S., Knowling, M. A., Coppin, C. M., Paradis, M., Coldman, A. J., and Olivotto, I. A. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with</p>

- 11. Anhang
- 11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
- 11.2.4. Rezidiv-Diagnostik

verschickt zur 11. Sitzung	breast cancer [see comments]. N.Engl.J Med 337(14), 956-962. 2-10-1997.
verschickt zur 30. Sitzung	Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. J-Comput-Assist-Tomogr. 1997; 21(5); 780-4
verschickt zur 30. Sitzung	Sautter-Bihl, M. L. and Bamberg, M. Das Mammakarzinom: Systemerkrankung oder lokales Problem? Neue Ergebnisse beleben eine alte Kontroverse. Deutsches Ärzteblatt 97(1-2), A-38-44. 10-1-2000.
verschickt zur 33. Sitzung	Schapira, M. M., McAuliffe, T. L., and Nattinger, A. B. Underutilization of mammography in older breast cancer survivors. Med Care 38(3), 281-289. 2000. Soderstrom C E, Harms S E, Farrell R S Jr, Pruneda J M, Flamig D P. Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery. AJR-Am-J-Roentgenol. 1997 Feb; 168(2)
verschickt zur 30. Sitzung	Viehweg P, Heinig A, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH. Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. MAGMA 1998; 7(3):141-152.
verschickt zur 30. Sitzung	Voogd, A. C., van Tienhoven, G., Peterse, H. L., Crommelin, M. A., Rutgers, E. J., van de Velde, C. J., and et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 2666 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). Cancer 85(2), 437-436. 1999.
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	
verschickt zur 33.Sitzung	(befürwortend, bei Silikonimplantaten) Agency for Health Care Policy and Research AHCPH Publication 95-0632 Temple LKF, Wang EEL, McLeod RS, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. CMAJ 1999;161(8):1001-8
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11.Sitzung	befürwortend: SN Kaiser (Fr.2), gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN (Fr.2), SN Gerhardt (Fr. 2), HTA MHH (S.46-47)
verschickt zur 30.Sitzung	Stellungnahme Prof. Hölzel
verschickt zur 33.Sitzung	HTA-Bericht: McCahan L, Noorani HZ. Surveillance mammography after treatment for primary breast cancer. Ottawa: Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (14. Sitzung am 28.01.1999, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Die vorliegenden Studien wurden aufgrund methodischer Einwände dem Niveau III zugeordnet.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000) :

Nutzen: Lokoregionäre Rezidive nach brusterhaltender Therapie, insbesondere nach Wiederaufbau mit Implantaten, können den vorliegenden Studien zufolge mit Hilfe der MRM als additives Verfahren besser als mit konventionellen bildgebenden Verfahren alleine identifiziert werden. Die Differenzierung Narbe / Rezidiv (vor allem im thoraxwandnahen Bereich) ist in vielen Fällen mit Hilfe der MRM besser möglich als mit konventionellen Methoden. Für die Beurteilung des verbliebenen Brustdrüsen Gewebes von Implantat-Trägerinnen erhöht die MRM als additive Methode die

diagnostische Sicherheit. Es bleibt jedoch offen, welchen Einfluss eine frühere Erkennung des Lokalrezidives durch die MRM auf die Mortalität und das rezidivfreie Überleben der Patientin nimmt.

Notwendigkeit: Die Abklärung eines Rezidivverdachttes nach brusterhaltender Therapie und insbesondere nach Wiederaufbau mit Implantaten ist den bisherigen bildgebenden Verfahren aufgrund fibrotischer, narbiger Veränderungen, Granulationsgeweben und Fettnekrosen, die ein Rezidiv vortäuschen können, oft schwierig zu diagnostizieren. Konventionelle diagnostische Verfahren hinterlassen eine diagnostische Lücke, die die MRM füllen kann.

Wirtschaftlichkeit: Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor.

Bone B, Aspelin P, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. Acta Radiol. 36 (2):111-116, 1995.

Fragestellung: Wie ist die Wertigkeit der MRM in Bezug auf die Diagnostik von Lokalrezidiven bei Patientinnen, die eine Aufbauplastik nach einer Mastektomie erhalten haben?

Beschreibung: 83 Patientinnen, bei denen nach Ablatio Mammae wegen eines Mammakarzinoms Silikon- oder Wasserexpander implantiert wurden, unterzogen sich Palpation, Mammographie und MRM. Es erfolgt keine nähere Beschreibung über die Rekrutierung des Untersuchungskollektives (z.B. konsekutive Patientinnen etc.). Der Zeitabstand der MRM zur Operation betrug teilweise nur 4 Monate. Bei Rezidivverdacht erfolgte die Abklärung per Histologie, unauffällige Befunde wurden durch eine nur kurze Zeit des Follow-Ups (median 10 Monate) validiert. Keine Angaben über eine verblindete Auswertung der bildgebenden Befunde. Die Studie wurde in der Klinik Huddinge, Schweden (9 / 92 - 9 / 93), durchgeführt

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM der Palpation und Mammographie in der Rezidivdiagnostik bei Patientinnen mit Mamma-Implantaten überlegen ist. Da die Methode aber Schwächen beispielsweise bei der Identifikation von DCIS hat, ist die Anwendung aller drei Verfahren erforderlich.

Anmerkung des Auswerters: Die Rezidiv-Diagnostik von Patientinnen mit Mamma-Implantaten ist in der Regel mittels Mammographie nicht möglich. Da die Studie für unauffällige Befunde ein inadäquat kurzes und zudem nicht näher beschriebenes Follow-Up verwendet, ist die Aussagekraft der Studie erheblich gemindert.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Aufgrund fehlender Angaben über die verblindete Auswertung und die Rekrutierung des Untersuchungskollektives wird die Aussagekraft der Studienergebnisse eingeschränkt. Die Autoren sehen in der MRM eine sinnvolle Ergänzung der Routinediagnostik bei Rezidivverdacht nach mammakarzinombedingten Brustwiederaufbau .

Coulthard A, Beveridge CJ, Potterton AJ. MRI in routine breast cancer follow-up: correlation with clinical outcome. Clin Radiol 1999; 54(7):459-461.

Fragestellung: Welchen additiven Wert hat die MRM als Routineuntersuchung in der Nachsorge von Mamma-Ca Patientinnen?

Beschreibung: 63 konsekutive Mamma-Ca Patientinnen, die sich zur Nachsorge in einer Klinik vorstellten, wurden routinemässig einer MRM unterzogen. Die MRM Untersuchung fand frühestens 1 Jahr nach der Ca-Operation statt. Für 59 Patientinnen lagen alle Nachuntersuchungsberichte vor, keine Angaben über die Charakteristika der ausgeschiedenen 4 Patientinnen. 26 der 59 Patientinnen hatten zweifelhafte mammographische (Gruppe A) oder klinische Untersuchungsergebnisse. Bei 33 Patientinnen lagen keine verdächtigen Befunde vor (Gruppe B). Beide Gruppen waren hinsichtlich wesentlicher Charakteristika ähnlich (Alter, zeitlicher Abstand zur Operation). In Gruppe A ergab die MRM 4 mal einen Rezidivverdacht, der sich im Follow Up von 3 Jahren (median) nicht bestätigte. Zwei Patientinnen entwickelten in diesem Zeitraum Fernmetastasen. In Gruppe B identifizierte die MRM ebenfalls kein Lokalrezidiv, als Zufallsbefund wird eine Pleurametastase erwähnt, die in der MRM zur Darstellung kam. Drei Patientinnen entwickelten später Lokalrezidive, die in der MRM auch bei retrospektiver Nachschau nicht aufzufinden waren.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass eine einmalige MRM als Routine-maßnahme in der Nachsorge keinen additiven Nutzen hat. Auch sei ein negativer Befund keine langfristige Garantie für Rezidivfreiheit.

Anmerkung des Auswerters: Die Kriterien, die zur Unterscheidung zwischen unauffälligen und zweifelhaften Befunden führte, sind nicht transparent dargestellt. Da sich in der Gruppe der zweifelhaften Befunde kein einziges Rezidiv befand erscheinen die Kriterien zur Gruppeneinteilung unspezifisch.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000) :

Die Studie liefert Hinweise, dass der routinemäßige Einsatz der MRM in der Tumornachsorge ohne konkreten Rezidivhinweis nicht indiziert ist.

Dao TH, Rahmouni A, Campana F, Laurent M, Asselain B, Fourquet A. Tumor recurrence versus Fibrosis in the Irradiated Breast: Differentiation with Dynamic Gadolinium-enhanced MR Imaging. Radiology 1993; 187:751-755

Fragestellung der Studie: Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wertigkeit der MRM in der Rezidivdiagnostik.

Beschreibung: 35 Patientinnen, die sich einer konservativen Karzinombehandlung (Radiatio und / oder Chemotherapie und / oder Hormtherapie) unterzogen haben und mindestens ein Jahr nach Abschluss der Therapie wegen eines Rezidivverdacht vorstellten. Die MRM konnte hier, im Gegensatz zur Mammographie, alle Rezidive feststellen, Angaben über falsch positive Befunde werden nicht gemacht, die Spezifität der bildgebenden Verfahren ist nicht aus der Publikation rekonstruierbar. Einschränkung ist festzustellen, dass nicht alle Befunde per Histologie verifiziert werden konnten (10 Patientinnen lehnten eine Biopsie ab) und auf ein Follow-Up von höchstens 18 Monaten (median 15 Monate) zurückgegriffen wurde.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM nützliche Informationen in der Rezidivdiagnostik bereitstellen kann, fordern aber selbst noch weitere Studien, um den Stellenwert des Verfahrens besser beurteilen zu können (1993).

Anmerkung des Auswerters: Die Anwendung der MRM zur Rezidivdiagnostik gehört zu den am häufigsten genannten Indikationsfeldern. Gerade in der wegen Narbenbildungen radiologisch oft schwer zu beurteilenden vorbestrahlten Brust scheint dieses Verfahren anderen diagnostischen Zugängen überlegen zu sein.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Die MRM in Ergänzung zu den herkömmlichen Untersuchungsmethoden erreicht die höchste Sensitivität, ersetzt jedoch die anderen Untersuchungsmethoden nicht. Limitationen der Studie schränken die Übertragbarkeit der Ergebnisse erheblich ein.

Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Ann Surg Oncol 1998; 5(3):265-270.

Fragestellung: Welchen additiven Wert hat die MRM als Routineuntersuchung in der Nachsorge von Mamma-Ca Patientinnen?

Beschreibung: Prospektive Studie, bei der 105 Patientinnen wurde im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Ca-Behandlung eine MRM Untersuchung angeboten wurde (1 bis 3,1 Jahre nach chirurgischer Therapie, 0,6 bis 2 Jahre nach Abschluss der Radiatio). Eine chirurgische Abklärung erfolgte nur dann, wenn die MRM einen auffälligen Befund ergab. Bei negativem Befund wurden Patientinnen nach überwacht (168 bis 451 Tage). Die MRM-Befunde wurden durch Radiologen ausgewertet, die über die Mammographie-Befunde nicht informiert waren. Es ergaben sich folgende Untersuchungsergebnisse:

Untersuchungsmethode	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV	LR
klinische Untersuchung	0,89	0,76	0,99	0,26	3,7
Mammographie	0,67	0,85	0,96	0,30	4,5
kombiniert	1,0	0,67	1,0	0,22	3,0
MRM	1,0	0,93	1,0	0,56	14,3

NPV: negativer prädiktiver Wert

PPV: positiver prädiktiver Wert

LR: Likelyhood-Ratio.

Fazit der Verfasser:

Aufgrund der hohen Spezifität der MRM sollte diese Untersuchungsmethode in Zweifelsfällen (klinisch und mammographisch nicht eindeutiger Verdacht) eingesetzt werden. Die hohen Kosten und die nur beschränkte Verfügbarkeit der MRM in Großbritannien verhindern einen Routineeinsatz. Die Autoren verweisen auf die potentielle Vermeidung von Biopsien durch die MRM.

Anmerkung des Auswerters: Relativ kurze Follow-Up Periode, so dass die Zahl der falsch-negativen Befunde eher zu gering eingeschätzt wird.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Durch bessere prädiktive Werte als dies die traditionellen Untersuchungsverfahren (Mammographie, Sonographie, klinische Untersuchung) erreichen weisen die Ergebnisse der Studie auf den additiven Nutzen der MRM in der Rezidivdiagnostik hin.

Heinig A, Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Spielmann P. Wertigkeit der Kontrastmittelmagnetresonanz-Tomographie der Mamma bei Wiederaufbau mittels Implantat. Radiologe. 37 (9):710-717, 1997.

Fragestellung: Wie ist die Wertigkeit der MRM in Bezug auf die Diagnostik von Lokalrezidiven bei Patientinnen, die eine Aufbauplastik erhalten haben?

Beschreibung: Es handelt sich um eine Kohortenstudie, in der bei 169 voroperierten Patientinnen (182 Läsionen) mit Wiederaufbauplastik die additive Wertigkeit der MRM untersucht wurde. Es handelte sich um ein gemischtes Kollektiv aus Patientinnen mit Rezidivverdacht und asymptomatischen Patientinnen. Alle Diagnosen wurden prospektiv, nichtblind erstellt. Verglichen wurde die Aussagekraft der konventionellen Untersuchungsmethoden (Palpation, Mammographie und Sonographie) alleine und in Kombination mit der MRM. 32 Ergebnisse wurden histologisch verifiziert, sonst durch ein mindestens einjähriges Follow-up.

Fazit der Verfasser: Bei klinisch unklarem Befunden dieser Patientinnen mit Wiederaufbauplastik ist ein Malignomausschluss mit konventionellen Methoden besonders problematisch. Die KM-MRM ist hier v.a. wegen der überlagerungsfreien Darstellung sowie der guten Differenzierbarkeit zwischen Narbengewebe und Malignom von Interesse.

Anmerkung des Auswerters: Es ist anzumerken, dass der Zeitraum der Studie unklar ist. Offensichtlich fand sie über mehrere Jahre statt, da ein Wechsel der Geräte erwähnt wird (auch ein Wechsel in der Technik der Röntgenmammographie und der Sonographie), so dass eine retrospektiven Auswertung (prospektiv erhobener Daten) angenommen werden muss.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

In der retrospektiven Auswertung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse konnte ein deutlicher Informationszugewinn durch die MRM erzielt werden.

Krämer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 1998; 18(3C):2159-2161

Fragestellung: Welchen zusätzlichen Informationsgewinn erzielt die MRM in der Abklärung eines klinischen, ultrasonographischen oder mammographischen Rezidivverdachts nach Brustamputation wie auch brusterhaltender Therapie?

Beschreibung: Im Rahmen eines Tumornachsorgeprogrammes wurden alle Patientinnen, bei denen sich ein Rezidivverdacht (klinisch, sonographisch oder mammographisch) ergab, zusätzlich einer MRM unterzogen. 32 Patientinnen entwickelten nach Mastektomie ein Lokalrezidiv, 33 nach brusterhaltender Therapie. 22 Patientinnen wurden innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeendigung untersucht. Keine Angabe über die Verblindung der MRM-Auswerter für die Ergebnisse der anderen Untersuchungsverfahren.

Die Sensitivität der diagnostischen Verfahren wurde unterteilt in vier Gruppen: nach primärer Mastektomie (n=32), nach brusterhaltender Therapie (n=33), für die Diagnose multizentrischer Rezidive (n=11) und für Patientinnen mit Silikonimplantaten nach Mamma-Ca. Die Spezifität für die MRM wird mit fast 90% angegeben.

Untersuchungsmethode	Sensitivität
Palpation	0,51
Mammographie	0,67
Ultraschall	0,85
MRM	0,91

Die Mammographie konnte 11 Lokalrezidive in röntgendichtem Brustgewebe nicht erkennen. Hiervon erkannte Ultraschall 8 und die MRM 10.

Fazit der Verfasser: Die Autoren fordern, dass die Sonographie in die Routinenachsorgeuntersuchung aufgenommen werden solle. Die diagnostisch beste Methode sei die MRM, da sie gerade bei röntgendichtem Brustgewebe die höchste Sensitivität erreicht (Durchführung der Untersuchung frühestens ein Jahr nach Ende der Therapie)

Anmerkung des Auswerters: Nur unvollständige Ergebnisdarstellung, keine Angabe zu prädiktiven Werten oder Bewertung falsch-positiver Befunde.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Die Studie weist auf den additiven Nutzen der MRM in der Lokalrezidivdiagnostik hin. Methodische Schwächen schränken jedoch die Aussagefähigkeit ein.

Müller RD, Barkhausen J, Sauerwein W, Langer R. Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. J Comput Assist Tomogr 1998; 22(3):408-412.

Fragestellung: Die Studie soll den Einfluss des Untersuchungszeitpunktes (< oder > 1 Jahr nach Beendigung der Primärtherapie) auf die Validität der MRM klären.

Beschreibung: 67 Patientinnen wurden wegen unklarer mammographischer und / oder palpatorischer Befunde per MRM nachuntersucht. In Fällen eines MRM-gestützten Rezidivverdacht wurde eine Biopsie durchgeführt. 29 MRM-Untersuchungen wurden innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende durchgeführt, 55 Untersuchung nach Ablauf des ersten Jahres nach Therapieende (1-14 Jahre). In 12 Patientinnen wurde der Rezidivverdacht durch die MRM bestätigt und nachfolgend eine Biopsie durchgeführt, die anderen 55 Patientinnen wurden über einen zweijährigen Zeitraum nachbeobachtet.

10 der 12 Biopsien erwiesen sich als karzinomatös, darunter war ein Brustwandrezidiv und zwei kontralaterale Mamma Karzinome. Keine der 55 Patientinnen mit unauffälligem MRM Befund entwickelte in den folgenden zwei Jahren ein Lokalrezidiv. Es werden nur Rahmendaten angegeben, die Sensitivität betrage annähernd 100% und die Spezifität annähernd 90%.

Schon im ersten Jahr nach Operation könne die MRM therapierelevante Hinweise liefern.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass auch im ersten Jahr nach Therapieende die MRM eingesetzt werden könne. Erst Ablauf eines Jahres erreichen jedoch Sensitivität und Spezifität ihre Maximalwerte.

Anmerkung des Auswerters: Nur unvollständige Ergebnisdarstellung, keine Angabe zu prädiktiven Werten oder Bewertung falsch-positiver Befunde.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Der Stellenwert der MRM im Einjahreszeitraum nach Therapieende wird durch die Studie unterstrichen. Methodische Mängel und die in den Subgruppen limitierte Patientenzahl lassen jedoch keine abschliessende Beurteilung der MRM für den Einjahreszeitraum nach Therapieende zu.

Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, Payley M, Walmsley K, Cowley G, Taylor I. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br.J.Surg.* 84 (8):1147-1151, 1997.

Fragestellung: Welche Aussage liefert die MRM im Vergleich zur Palpation, Zytologie und Mammographie bei der Frühdiagnostik von Lokalrezidiven nach brusterhaltender OP des Mammakarzinoms?

Beschreibung: Es handelt sich um die Auswertung von prospektiv erhobenen Untersuchungsergebnissen bei 30 Patientinnen nach brusterhaltender OP, in der die Ergebnisse der MRM im Vergleich zur Zytologie (FNAC) und Mammographie dargestellt werden, die Ergebnisse wurden histologisch validiert. Ein Selection-Bias bei der Auswahl der Patientinnen für die Studie kann nicht ausgeschlossen werden. Keine Angaben über eine verblindete Auswertung der bildgebende Befunde. Die Studie wurde in London durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Die MRM stellt eine wertvolle Ergänzung der bisherigen Diagnostik von Tumorrezidiven dar, sollte aber frühestens 9 Monate nach Radiotherapie bzw. 6 Monate nach OP durchgeführt werden.

Anmerkungen des Auswerters: Der Wertigkeit der Studie wird durch die relativ kleine Fallzahl eingeschränkt. Die Auswahl von Patientinnen mit begründetem Vorverdacht läßt keinen Rückschluss auf die routinemäßige Anwendung der Methode in der Tumornachsorge zu.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Für das ausgewertete Kollektiv von 30 Patientinnen konnte ein additiver Nutzen durch die MRM belegt werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse wird jedoch aufgrund der geringen Fallzahl und der Auswahl des Untersuchungskollektives eingeschränkt.

Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. J.Comput.Assist.Tomogr. 21 (5):780-784, 1997.

Fragestellung: Wie ist die Wertigkeit der MRM für die Entdeckung oder den Ausschluss von rezidivierenden Mammakarzinomen bei Frauen nach einer brusterhaltenden Operation?

Beschreibung: Es handelt sich um eine Kohortenstudie, in der 140 Patientinnen (1 Monat bis 19 Jahre) nach einer brusterhaltenden Operation mit konkretem Rezidivverdacht untersucht wurden. Bei allen Patientinnen lag ein suspekter Befund aus Palpation u.o. Sonographie u.o. Mammographie vor. In der Studie wurden die Ergebnisse der Untersuchungen einschließlich der MRM dargestellt. Die Befunde wurden bei 30 (31) Patientinnen histologisch, sonst durch ein Follow-up von bis zu 2 Jahren verifiziert. Die Studie wurde in Ulm durchgeführt.

Fazit der Verfasser: Die diagnostische Eindeutigkeit einer MRM (dargestellt als Kontrastmittelanreicherung) verhält sich umgekehrt proportional zur Zeitdifferenz der vorangegangenen Operation, damit ist die MRM erst nach den ersten 6 postoperativen Monaten eine sichere Diagnosemethode, dann aber mit einer hohen Genauigkeit. Falsch positive Befunde sind nicht zu vermeiden. Die Relevanz der MRM wird in einer früheren Diagnostizierbarkeit von Lokalrezidiven gesehen. Es bleibt jedoch unklar, ob die frühere Entdeckung eines Lokalrezidivs „signifikant“ die Prognose der Patientinnen verbessern kann.

Anmerkungen des Auswerters: Die Autoren selbst weisen darauf hin, dass die MRM für diese Indikation von potentiellem Nutzen ist. Ob oder inwieweit aber die diagnostische Überlegenheit der MRM gegenüber anderen Verfahren in der Mamma-Diagnostik sich in einer Verbesserung der Patientenprognose niederschlägt, muss offen bleiben.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Bei 83% der Patientinnen konnte die MRM den Rezidivverdacht zuverlässig ausräumen, bei 3 % kam es zu einem falsch-positiven Ergebnis. Gerade bei der Abklärung diagnostisch schwieriger Rezidivfälle kann die MRM zusätzliche, zielführende Information beisteuern.

Viehweg P, Heinig A, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH. Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. MAGMA 1998; 7(3):141-152.

Fragestellung: Die Studie soll den Einfluss des Untersuchungszeitpunktes (< oder > 1 Jahr nach Beendigung der Primärtherapie) auf die Validität der MRM klären.

Beschreibung:

Retrospektive Auswertung der MRM-Ergebnisse von Patientinnen mit Rezidivverdacht nach brusterhaltender Therapie. 207 MRM-Untersuchungen wurden wegen unklarer Mammographieergebnisse (n=80) oder zur Evaluation der MRM bei fehlendem klinischem oder bildgebendem Rezidivhinweis untersucht. Während des Erhebungszeitraumes von 1987 bis 1996 wurde die Untersuchungstechnik den technischen Entwicklungen angepasst. Die Untersuchungen nach Abschluss der Primärtherapie erfolgten nach Ablauf eines bis > 99 Monaten.

Auswertung von 40 Fällen, bei denen einen MRM bis zu 12 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie durchgeführt wurde:

	konventionelle Diagnostik	konventionelle Diagnostik + MRM
richtig positiv	1	1
falsch negativ	0	0
richtig negativ	23	29
falsch positiv	16	10
Sensitivität	100	100
Spezifität	59	74
ppv	6	9
npv	100	100
Accuracy	60	75

Auswertung von 167 Fällen, bei denen einen MRM nach mindestens 12 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie durchgeführt wurde:

	konventionelle Diagnostik	konventionelle Diagnostik + MRM
richtig positiv	14	26
falsch negativ	12	0
richtig negativ	92	129
falsch positiv	49	12
Sensitivität	54	100
Spezifität	65	91
ppv	22	68
npv	88	100
Accuracy	63	93

ppv= positiver, prädiktiver Wert
 npv= negativer, prädiktiver Wert

Fazit der Verfasser: Die MRM ermöglichte die Erkennung weiterer Rezidive, die insgesamt in ihrer Größenausdehnung kleiner waren als diejenigen, die durch die konventionelle Diagnostik erkannt wurde. Die MRM ist weniger von Bedeutung für die Untersuchung innerhalb des ersten Jahres nach Abschluss der Primärtherapie.

Anmerkung des Auswerters: Retrospektive Auswertung einer Fallserie, relativ kleine Fallzahl in der Einjahresgruppe. Methodenwechsel in dem 9-Jahreszeitraum nicht genauer beschrieben („1T MR System, Siemens“). Keine Differenzierung der Auswertung hinsichtlich der klinischen Vorbefundung (suspekter Befund oder unauffälliger Befund).

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Retrospektive Fallserienauswertung, die keine Hinweise für die Anwendung der MRM bis zu einem Jahr nach Abschluss der Primärtherapie liefert. Aufgrund der Studienanlage ergeben sich Limitationen hinsichtlich der Aussagefähigkeit der gefundenen Ergebnisse.

11.2.4.1. Leitlinie zur Rezidiv-Diagnostik

Temple LK, Wang EE, McLeod RS, with the Canadian Task Force on . Preventive Health Care. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. CMAJ 1999; 161(8):1001-1008.

Evidenzbasierte Leitlinie der Canadian Task Force on Preventive Health Care (staatlich geförderte Einrichtung zur Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien für den Bereich der Prävention) zur Nachsorge von Mamma-Karzinom Patientinnen

Literaturrecherche: beschränkt auf Medline 1966-1998, Durchgehen von Referenzlisten, Befragen von Experten, ob sie weitere Untersuchungen in diesem Bereich kennen.

Lokalrezidiv: In sechs randomisierten Studien, die die brusterhaltende Therapie mit der Mastektomie verglichen, war die Überlebenszeit in beiden Gruppen trotz relativ häufiger Lokalrezidive in der brusterhaltend operierten Gruppe gleich (Nachbeobachtungszeitraum bis zu 12 Jahre). Lokalrezidive hatten in diesen Untersuchungen keinen Einfluss auf die Überlebensprognose der Patientinnen (1-6).

Untersuchungen zeigen, dass mit Hilfe der Mammographie Lokalrezidive in einem früherem Stadium erkannt werden können (7,8). Ob die frühe Erkennung von Lokalrezidiven deshalb einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, kann durch die derzeit verfügbaren Untersuchungen nicht beantwortet werden. Die Autoren der Leitlinie folgern jedoch, dass ‚indirekte‘ Evidenz für die frühe Erkennung des Lokalrezidives durch die Mammographie spreche und deshalb die regelmässige mammographische Nachuntersuchung der operierten Brust angezeigt sei.

Kontralaterale Brust: Für die regelmässige mammographische Untersuchung der kontralateralen Brust gibt es ebenfalls keine tragfähige Hinweise aus Studien, die die einen Überlebensvorteil für die betroffenen Patientinnen belegen würden (9-11). Auch hier entdeckt die Mammographie Tumorherde früher, ob dies jedoch einen vorteilhaften Einfluss auf das Überleben der Patientin hat, konnte bisher noch nicht demonstriert werden. Allerdings wurde diese Fragestellung noch nicht in dafür explizit angelegte Studien untersucht. Bisherige Untersuchungen beschränkten sich auf retrospektive Auswertungen. Die Autoren folgern, dass auch hier ‚indirekte‘ Evidenz für die regelmässige mammographische Kontrolle spreche.

Die Empfehlungen der Canadian Task Force on Preventive Health Care sprechen sich auch bei schlechter Evidenzlage für eine regelmässige mammographische Nachuntersuchung sowohl der brusterhaltend wie auch der kontralateralen Brust aus (‚Grade C recommendation‘). Die Leitlinie erwähnt die Anwendung der MRM nicht.

Anmerkung des Auswerters: Bis auf eine Studie, die die Erfassung der Lebensqualität von Patientinnen in einer vergleichenden Studie (intensivierte Nachsorge vs. Routine-Nachsorge) zum Gegenstand hatte (12) wird in der Leitlinie lediglich auf das Ergebnis ‚Überleben‘ abgehoben. Andere entscheidungsrelevante Faktoren wie die Frage der brusterhaltenden Rezidivoperation wurden nicht thematisiert.

11. Anhang
11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
11.2.4. Rezidiv-Diagnostik

- Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):801-5.
- Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Androlea S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:19-27.
- Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results from a randomized trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:717-22.
- Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-64.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61
- Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, et al. Randomised controlled trial of conservative therapy for breast cancer: 6 year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996;348:708-13.
- Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:44-8.
- Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Conant EF, Troupin RH. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993;188:189-94
- Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer* 1984;54:3002-11.
- Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, Pope TL, Fechner RE, Broaddus W, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients for primary breast cancer? *Cancer* 1986;57:597-603
- Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. *CMAJ* 1976;114(1):27-30.
- Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271:1587-92.

Fazit des Arbeitsausschusses (33. Sitzung am 26.09.2000):

Der Nutzen der regelmässigen Nachkontrolle von brusterhaltend operierten Patientinnen im Hinblick auf die Lebenserwartung der betroffenen Patientinnen lässt sich derzeit nicht durch tragfähige Studien belegen. Bislang wurde keine Studien durchgeführt, die kontrolliert diese Fragestellung zum Gegenstand hatten. Auf der Grundlage von Expertenaussagen wird jedoch der Einsatz der Mammographie in der Tumornachsorge als empfehlenswert angesehen.

11.2.4.2. HTA-Bericht zur Rezidiv-Diagnostik

McCahan L, Noorani HZ. Surveillance mammography after treatment for primary breast cancer. Ottawa: Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000

HTA-Bericht auf der Grundlage einer systematischen Übersichtsarbeit des Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.

Literaturrecherche: Ausführliche, detaillierte Literaturrecherche der Datenbanken Medline, Embase, Healthstar, Cancerlit, Pascal (alle Datenbanken per Dialog), Cochrane Collaboration Database, CancerNet, Current Contents. 1994-1999

Lokalrezidiv: Es wurden bisher keine prospektiven, kontrollierten Studien durchgeführt, die die Mammographie als Bestandteil der Nachsorgediagnostik evaluiert haben. Ein positiver Einfluss der Mammographie auf die Überlebenszeit der Patientinnen konnte in retrospektiven Studien nicht nachgewiesen werden. Ob die frühe Entdeckung des Lokalrezidives eine prognostische Auswirkung auf das Überleben der untersuchten Patientinnen hat, bleibt somit unklar. Studien haben hingegen belegt, dass per Mammographie Lokalrezidive früher als per klinischer oder Selbstuntersuchung entdeckt werden.

Kontralaterale Brust: Die Auswirkungen der routinemässigen Mammographie der kontralateralen Brust im Rahmen der Nachsorge wurden bislang nicht in kontrollierten, prospektiven Studien belegt. Nachgewiesen werden konnte, dass die Mammographie Lokalrezidive früher entdeckt als die Tastuntersuchung. Ob sich dies prognostisch günstig auswirkt wurde bisher noch nicht in entsprechend geeigneten Studien untersucht.

Die Autoren erwähnen folgende Leitlinien, die die Mammographie zur frühen Erkennung eines Lokalrezidives empfehlen: Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, American Society of Clinical Oncology und die französische Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante.

Die **Autoren folgern** aus der Studienanalyse, dass Frauen mit Brustkrebs ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Zweitbrustkrebskarzinom haben. Das Schicksal dieser Frauen wird vom prognostisch ungünstigsten Herdbefund bestimmt, so dass das frühe Erkennen von Zweitkarzinomen oder Rezidiven von entsprechend wichtiger Bedeutung ist. Auch wenn ein Überlebensvorteil bislang noch nicht demonstriert wurde konnte jedoch gezeigt werden, dass durch die regelmässige mammographische Nachkontrolle die erkannten Rezidive und Zweittumore von kleinerer Grösse waren. Die Möglichkeit eines lead-time bias und / oder length bias konnte aufgrund der mässigen Studienqualität nicht ausgeschlossen werden.

Die Autoren erwähnen cursorisch die MRM und stellen hierzu fest, dass die MRM zu teuer sei um einen Routine-Einsatz zu rechtfertigen. Gleichwohl sei der hohe diagnostische Richtigkeit der MRM in retrospektiven Serien etabliert worden.

11.2.4.3. Outcome-Relevanz

(Auswirkungen eines früher entdeckten Lokalrezidivs auf die weitere Lebenserwartung der Patientin)

Der Arbeitsausschuss hat sich gesondert mit der Fragestellung befasst, in wie weit die additive Nutzung der MRM zu einer Lebenszeitverlängerung betroffener Patientinnen beiträgt. Im Folgenden ist der Auszug aus dem Protokoll der 30. Sitzung des Arbeitsausschusses am 29.06.2000 aufgeführt:

Insgesamt ergeben sich aus der Auswertung von Literaturstellen (*in der obigen Übersicht gekennzeichnet durch "verschickt zur 30. Sitzung", Literaturstellen siehe auch unten*), die sich mit dieser Problematik beschäftigen, nach Auffassung des Ausschusses folgende Schlussfolgerungen: In langjährigen, randomisierten, kontrollierten Studien (Overgaard 1997 sowie 1999, Ragaz 1997) konnte belegt werden, dass sowohl prämenopausale als auch postmenopausale Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die brusterhaltend operiert wurden, von einer postoperativen lokalen bzw. regionalen Strahlentherapie profitieren. Der Nutzen bezieht sich nicht nur auf eine reduzierte Rate an Lokalrezidiven, sondern auch auf die Überlebenszeit. Das heißt, in der bestrahlten Patientengruppe kommt es im bisherigen Nachbeobachtungszeitraum seltener zu einer Metastasierung als in der nicht bestrahlten Gruppe. In einer retrospektiven Analyse konnten Voogd et al. 1999 Hinweise darauf finden, dass Patientinnen von einer Diagnose eines kleinen Rezidivs (≤ 1 cm) im Vergleich zu größeren Rezidiven in Hinblick auf die Überlebenszeit profitieren. Ob dies auf einen kurativen Effekt der Rezidivbehandlung oder besondere biologische Eigenschaften derartiger Tumore zurückzuführen ist, kann aus der Analyse nicht abgeleitet werden. Auch die Ergebnisse der aktuellen Studie von Schapira et al. 2000 bzw. die zur Diskussion dieser Studie durchgeführte Literaturrecherche konnten keine entsprechenden Erkenntnisse bereitstellen.

Sowohl Hellman 1997 (in seinem nicht unwidergesprochenen Editorial zur Studie von Overgaard 1997) als auch Sautter-Bihl et al. 2000 schlussfolgern jedoch, dass aufgrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage entgegen früheren Dogmen nicht ausgeschlossen kann, dass es auch aus einem Rezidiv-Tumor zu einer ersten Metastasierung kommen kann. Wenn dies zuträfe, könne auch der Rezidivtumor in kurativer Intention behandelt werden.

Herr Prof. Hölzel kommt in seiner Stellungnahme zu einer sehr kritischen Schlussfolgerung: Obwohl die Hypothese einer sekundären Metastasierung durch Lokalrezidive logisch und datengestützt auch plausibel sei, sei eine Quantifizierung einer Senkung der Mortalität durch die zusätzliche MRM-Diagnostik nur bedingt möglich. Ein höheres Reduktionspotential von Sterbefällen sei durch eine bessere Nutzung der etablierten Verfahren der Früherkennung möglich, ebenso durch adäquate (operative) Primärtherapie. Insgesamt sei mit einer Qualitätssicherung der etablierten Diagnostik / Therapie und einer verbesserten Früherkennung des Primärtumors bei vergleichbarem finanziellen Aufwand wie für die diskutierte MRM ein sehr viel höherer Nutzen zu erzielen, sodass diesen Maßnahmen höhere Priorität einzuräumen seien. Der zusätzliche Einsatz der MRM wird von ihm abgelehnt.

11. Anhang
11.2. Studienauswertungen im Einzelnen
11.2.4. Rezidiv-Diagnostik

- Overgaard, M., Hansen, P. S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., Kjaer, M., Gadeberg, C. C., Mouridsen, H. T., Jensen, M. B., and Zedeler, K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial [see comments]. *N.Engl.J Med* 337(14), 949-955. 2-10-1997. 2a. Editorial. Hellmann, S. Stopping Metastases at Their Source. *NEJM* 337(4). 2-10-1997. 2b. Correspondence. *N. Engl.J Med* 335(5), 329-333. 29.01.1998.
- Overgaard, M., Jensen, M. B., Overgaard, J., Hansen, P. S., Rose, C., Andersson, M., Kamby, C., Kjaer, M., Gadeberg, C. C., Rasmussen, B. B., Blichert, Toft M., and Mouridsen, H. T. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353(9165), 1641-1648. 15-5-1999.
- Ragaz, J., Jackson, S. M., Le, N., Plenderleith, I. H., Spinelli, J. J., Basco, V. E., Wilson, K. S., Knowling, M. A., Coppin, C. M., Paradis, M., Coldman, A. J., and Olivotto, I. A. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer [see comments]. *N.Engl.J Med* 337(14), 956-962. 2-10-1997.
- Sautter-Bihl, M. L. and Bamberg, M. Das Mammakarzinom: Systemerkrankung oder lokales Problem? Neue Ergebnisse beleben eine alte Kontroverse. *Deutsches Ärzteblatt* 97(1-2), A-38-44. 10-1-2000.
- Schapira, M. M., McAuliffe, T. L., and Nattinger, A. B. Underutilization of mammography in older breast cancer survivors. *Med Care* 38(3), 281-289. 2000.
- Voogd, A. C., van Tienhoven, G., Peterse, H. L., Crommelin, M. A., Rutgers, E. J., van de Velde, C. J., and et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 2666 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 85(2), 437-436. 1999.

11.2.5. Andere, nicht karzinombezogene Indikationen / Überprüfung der Integrität von Silikonimplantaten

a) Literatur	Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität.
verschickt zur 13. Sitzung verschickt zur 13. Sitzung verschickt zur 33. Sitzung	<p>Primärstudien: Berg WA, Caskey CI, Hamper UM, Kuhlmann JE, Anderson ND, Chang BW, Sheth S, Zerhouni EA. Single- and double-lumen silicone breast implant integrity: prospective evaluation of MR and US criteria. Radiology 1995; 197:45-52.</p> <p>Quinn SF, Neubauer MN, Shele RC, Demlow TA, Szumowski J. MR imaging of silicone implants: Evaluation of prospective and retrospective interpretations and intraobserver Agreement. JMRI 1996; 1:213-218.</p> <p>Viehweg P, Heinig A, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH. Retrospective analysis for evaluation of the value of contrast-enhanced MRI in patients treated with breast conservative therapy. MAGMA 1998; 7(3):141-152.</p> <p>Weizer G, Malone RS, Netscher DT, Walker LE, Thornby J. Utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosing breast implant rupture. Ann Plast Surg 1995; 24:352-261.</p> <p>Übersichtsarbeiten: Brown SL, Silverman BG, Berg WA. Rupture of silicone-gel breast implants: causes, sequelae, and diagnosis. Lancet 1997; 350: 1531-37</p>
b) Leitlinien, Konsensuspapiere	befürwortend: Agency for Health Care Policy and Research AHCPR Publication 95-0632
c) Stellungnahmen / Reviews / HTA-Reporte	
verschickt zur 11.Sitzung	nicht beschrieben: SN Kaiser, HTA MHH, gem. SN von AG MRT der DRG, DRG, BV DRN befürwortend: SN Gerhardt (Fr. 9)

Evidenzeinstufung der gesichteten wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch den Arbeitsausschuss (14. Sitzung am 28.01.1999, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000):

Die ausgewählten Primärstudien wurden alle gegen den Goldstandard der Expanderexplantation validiert und entsprechen formal der Evidenzstufe III. Die zitierte Übersichtsarbeit aggregiert die Informationen qualitativ hochwertiger Studien in Form von Tabellen.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999, bestätigt in der 33. Sitzung am 26.09.2000) :

Nutzen: Mit Hilfe der MRM kann der Zustand von Silikonimplantaten zuverlässig überprüft werden. In den vorliegenden Studien gelingt dies in der Regel besser als mit den bisher etablierten bildgebenden Verfahren.

Notwendigkeit: Die vorhandenen Verfahren Röntgen-Mammographie und Sonographie erlauben nicht in allen Fällen die zweifelsfreie Prüfung des Expanderzustandes.

Wirtschaftlichkeit: keine Angaben zur Wirtschaftlichkeit

Berg W, Caskey CI, Hamper UM, Kuhlman JE, Anderson ND, Chang BW, Sheth S, Zerhouni EA. Single- and Double-Lumen Silicone Breast Implant Integrity: Prospective Evaluation of MR and US Criteria. Radiology 1995; 197:45-52

Fragestellung der Studie: Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung des Stellenwerts der MRM im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung bei der Beurteilung möglicherweise rupturierter Silikonimplantate.

Beschreibung: Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von 282 Patientinnen, die sich zur Überprüfung der Implantatintegrität zwischen 1 / 93 und 19 / 94 vorstellten. In die Auswertung gingen schließlich jene Implantate ein, die explantiert und auf ihre Unversehrtheit überprüft wurden. Bei Patientinnen mit Verdacht auf ein „Silikonom“ wurde zusätzlich eine Mammographie durchgeführt. Der zeitliche Abstand zwischen Operation und MRM betrug dabei im Mittel 4 Monate. Eine Beschreibung, ob die Implantate in der Folge von Karzinomoperationen oder aus kosmetischen Gründen eingesetzt wurden, erfolgt jedoch nicht.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die MRM besser als der Ultraschall Informationen über die Implantat-Integrität liefern kann. Die Mammographie ist nützlich für die Anwendung bei der Sonderform der Bilumen-Implantate.

Anmerkung des Auswerters: Die Evaluation von Implantaten hinsichtlich ihrer Integrität ist eine radiologisch oft schwierige Aufgabe. Die MRM scheint hier bei bestimmten Implantat-Typen diagnostisch anderen bildgebenden Verfahren überlegen zu sein.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

In dieser retrospektiven Fallauswertung ist die zusätzlich durchgeführte MRM von Nutzen für die Beurteilung der Implantatintegrität. Empfehlungen über den Stellenwert der MRM für diese Indikation können aus der Studie nicht abgeleitet werden.

Quinn F, Neubauer NM, Sheley RC, Demlow TA, Szumowski J. MR Imaging of Silicone Breast Implants: Evaluation of Prospective and Retrospective Interpretations and Intraobserver Agreement. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1996; 1:213-218

Fragestellung der Studie: Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung der Untersucherabhängigkeit der MRM-gestützten Auswertung von Silikonimplantaten.

Beschreibung: Es handelt sich um eine Auswertung von 54 Patientinnen, die sich vor der Implantat-Entfernung zusätzlich einer MRM unterzogen. Unerfahrene Untersucher befundeten vorab die MRM-Bilder, erfahrene Untersucher sichteten später die gleicher Bilder vermerkten ebenso ihre Diagnosen.

Fazit der Verfasser: Die Autoren folgern, dass die Auswertung von MRM-Befunden nicht unerheblich untersucherabhängig ist, aber durch entsprechende Erfahrung zufriedenstellende Werte (Sensitivität 93%, Spezifität 92%) erreicht werden können. Insgesamt jedoch sei die klinische Bedeutung der MRM-Diagnostik für die Patientinnen noch nicht geklärt.

Anmerkung des Auswerters: Die Untersucherabhängigkeit bildgebender Verfahren ist bekannt, ebenso ihre erfahrungsabhängige Verbesserungsfähigkeit. Die von den Autoren aufgeworfene Frage der klinischen Bedeutung beleuchtet den Aspekt der Übertherapie: Ob eine implantat-interne Ruptur tatsächlich eine Expanderentfernung zur Folge haben sollte, ist unklar und Bedarf der weiteren Untersuchung.

Fazit des Arbeitsausschusses (14. Sitzung am 28.01.1999) :

Die Studie identifiziert weiteren Forschungsbedarf, eine abschließende Empfehlung über den Einsatz der MRM für diese Methode kann nicht gegeben werden.

11.2.6. Ergebnisse aus den zusätzliche Recherchen von 06 / 2000 und 05 / 2001

Ergänzend zu den für die Beratungen in 1998 und 1999 vorliegenden Unterlagen wurden im Juni 2000 und im Mai 2001 weitere Recherchen zur Aktualisierung der Datenlage durchgeführt.

Das jeweilige Fazit zu den wissenschaftliche Veröffentlichungen aus der Recherche von Juni 2000 ist bei den jeweiligen Indikationen einzusehen.

Studien der zusätzlichen Recherche vom Juni 2000, die aufgrund eines fehlenden zusätzlichen, wesentlichen Informationszugewinn nicht als beratungsrelevant angesehen wurden sind im folgendem aufgeführt.

1. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, Ikeda DM, Birdwell RL, Sawyer-Glover AM et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology* 1998; 209(2):499-509
Kommentar: Entsprech nicht den Auswertungskriterien (keine klar definierte Indikationsgruppe)
2. Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Toyoshima S et al. Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(3):421-430.
Kommentar: Explorative, retrospektive Untergruppenauswertung von Patientinnen mit einem spezifischem Kontrastmittelanreicherungsmuster („peripheral enhancement“)
3. Liu PF, Debatin JF, Caduff RF, Kacel G, Garzoli E, Krestin GP. Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. *Br J Radiol* 1998; 71(845):501-509.
Kommentar: Nicht genau definierte Indikationsstellung (Primärtumorsuche, postoperative Untersuchungen, mammographisch suspekta Befunde etc.)
4. Safir J, Zito JL, Gershwind ME, Faegenburg D, Tobin CE, Cayea PD et al. Contrast-enhanced breast MRI for cancer detection using a commercially available system--a perspective. *Clin Imaging* 1998; 22(3):162-179.
Kommentar: Fallserie mit unterschiedlichen Indikationsgruppen

Mit Beschlussfassung durch den Bundesausschuss vom 03.05.2001 wurde zur Aktualisierung dieses Abschlussberichtes eine ergänzende Recherche durchgeführt. Ziel der Recherche war die Identifikation neuerer wissenschaftlichen Untersuchungen, die seit dem Zeitpunkt der letzten Recherche im Juni 2000 publiziert wurden oder zuvor nicht erfasst wurden und das bis dahin erzielte Beratungsergebnis verändern könnten. Nach Diskussion der Unterlagen hält der Arbeitsausschuss dazu in seiner 38. Sitzung am 31.05.2001 fest:

1. Ando Y, Fukatsu H, Ishiguchi T, Ishigaki T, Endo T, Miyazaki M. Diagnostic utility of tumor vascularity on magnetic resonance imaging of the breast. *Magn Reson Imaging* 2000; 18(7):807-813.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: retrospektive Studie zur Wertigkeit der MRT bei Patientinnen mit klinisch auffälligem Brustbefund (inklusive unklarem Ausfluss). Kein über den Beratungsstand hinausgehender Erkenntnisgewinn
2. Barkhausen J, Muller RD, Bauermann T, Langer R, Sauerwein W. Magnetresonanztomographie zur Diagnostik von Früh- und Spätrezidiven nach organerhaltender Brustkrebstherapie. *Tumor Diagnostik und Therapie* 1997; 18(3):65-70.

- Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001:** retrospektive Untersuchung zur Differenzierung von Ca-Rezidiven bei 67 Patientinnen.
3. Betsch A, Arndt E, Stern W, Wallwiener D, Claussen CD, Muller-Schimpfle M. Können Verlaufskontrollen die diagnostische Sicherheit der MR-Mammographie erhöhen? Eine retrospektive Analyse MR-mammographischer Verlaufuntersuchungen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173(1):24-30.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: retrospektive Untersuchung von Patientinnendaten, die 1 oder mehrere MRT-Kontrollaufnahmen zur Verlaufskontrolle erhielten. Die Auswertung zeigt, dass die diagnostische Sicherheit durch die Kontrollaufnahme gesteigert wird, allerdings sollte das Untersuchungsintervall größer als 4 Monate betragen.
4. Bradley AJ, Carrington BM, Hammond CL, Swindell R, Magee B. Accuracy of axillary MR imaging in treated breast cancer for distinguishing between recurrent tumour and treatment effects: does intravenous Gd-DTPA enhancement help in cases of diagnostic dilemma? *Clin Radiol* 2000; 55(12):921-928.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: MRT zur Klärung axillärer Tumorrezidive
5. Brown J, Coulthard A, Dixon JM, Easton DF, Eeles RA, et al. Rationale for a national multi-centre study of magnetic resonance imaging screening in women at genetic risk of breast cancer. *Breast* 2000; 9(2):72-77.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Beschreibung der noch andauernden NHS Studie zum MRT-Screening von Frauen mit hohem Karzinomsrisiko
6. Conrad C, Corfitsen MT, Gylshol N, Christiansen FL. Pre-operative MR-mammography in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25(2):142-145.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Prospektive Untersuchung der Wertigkeit der 0,5 T MRT zur Operationsplanung, Autoren fordern größere prospektive Untersuchungen um eine Empfehlung zum Nutzen der MRT abgeben zu können.
7. Drew PJ, Buckley DL, Mussurakis S, Turnbull LW, Macdonald AW, et al. In vivo quantitative analysis of tumour angiogenesis with dynamic contrast enhanced magnetic resonance mammography. *Surg Res Com* 1998; 19(2-4):198-199.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Vergleich der Kapillardichte von Tumoren mit MRT-Befunden, Abstract, kein ausführlicher Bericht erhältlich.
8. Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(3):265-270.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Prospektive Untersuchung zur Rezidivdiagnostik mit MRT, höhere Spezifität der MRT als bisherige Untersuchungsverfahren.
9. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. *Top Magn Reson Imaging* 1998; 9(1):44-59.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Vergleich verschiedener MRI-Biopsieeinheiten, darunter einem selbst entwickelten, aus dem Jahre 1998
10. Hlawatsch A, Kuner RP, Teifke A, Hoffmann G, Zamboglou N, Thelen M. MR-Mammographie zur Responsekontrolle bei primärer Chemobrachytherapie des BET-inoperablen Mammakarzinoms. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173(1):31-37.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Kleine explorative Studie zur Wertigkeit der MRT bei neoadjuvanter Therapie und im weiteren Verlauf. Studie stellt keinen belastbaren Beleg für die abschließende Bewertung der MRT-Verlaufskontrolle bei neoadjuvanter Therapieverfahren dar.
11. Hylton NM. Suspension of breast-feeding following gadopentetate dimeglumine administration. *Radiology* 2000; 216(2):325-326.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Einfluss einer Kontrastmittelgabe auf deren Übergang in die Muttermilch, Editorial zu einer in der gleichen Ausgabe veröffentlichten Studie (Kubik-Huch et al. 2000)
12. Imbracio M, Del Vecchio S, Riccardi A, Pace L, Li Salle F, Di Gennaro F et al. Scintimammography with (sup(99m)Tc-MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast

- masses. Eur J Nucl Med 2001; 28(1):56-63.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Vergleich MRT und Mamma-Szintigraphie, kein über den bisherigen Beratungsstand hinausgehender Erkenntnisgewinn
13. Klimberg VS, Harms SE, Henry-Tillman RS. Not all MRI techniques are created equal. Ann Surg Oncol 2000; 7(6):404-405.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Editorial zur Rolle der MRI bei okkultem Mamma-Karzinom
14. Kuhl C, Bieling H, Gieseke J, Kreft B, Sommer T, Lutterbey G et al. Healthy Premenopausal Breast Parenchyma in Dynamic Contrast-enhanced MR imaging of the breast: Normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. Radiology 1997; 203(1):137-144.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Prospektive Untersuchung zur MRT bei gesunden prämenopausalen Probandinnen, Problematik der falsch positiven Befunde, Befundabhängigkeit von Zykluszeitpunkt
15. Kuhl CK, Klaschik S, Mielcareck P, Gieseke J, Wardelmann E, Schild HH. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? J Magn Reson Imaging 1999; 9(2):187-196.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Prospektive Untersuchung zur additiven Wertigkeit von T2-gewichteten Untersuchungen zusätzlich zur T1-Aufnahme, Stellenwert der T2-Sequenzen noch nicht abschließend zu beurteilen.
16. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J et al. Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology 1999; 211(1):101-110.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Studie zur Wertigkeit der Anreicherungsgeschwindigkeit, kein über die bisher ausgewerteten Studien hinausgehender Erkenntnisgewinn bezüglich der Einführung der Methode in die Vertragsärztlichen Versorgung
17. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. Eur Radiol 2000; 10(9):1464-1471.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Wertigkeit der MRI-Untersuchung der Axilla (Tumorstaging)
18. Kvistad KA, Rydland J, Vainio J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE et al. Breast lesions: evaluation with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging and with T2*-weighted first-pass perfusion MR imaging. Radiology 2000; 216(2):545-553.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Prospektive Studie zur Wertigkeit von T2-gewichteten MRT-Aufnahmen, kein über die bisher ausgewerteten Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Relevanz der MRT in der Vertragsärztlichen Versorgung.
19. Muller-Schimpfle M, Noack F, Oettling G, Haug G, Kienzler D, Geppert M et al. Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2000; 172(11):894-900.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Prospektive Untersuchung zur Wertigkeit des frühen Enhancements hinsichtlich Kapillardichte und Zellularität. Kein primärer Informationszugewinn für die Fragestellung des Bundesausschusses
20. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Prediction of axillary lymph node status in invasive breast cancer with dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 1997; 203(2):317-321.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Explorative Untersuchung zur Region of Interest Analyse zur Wertigkeit der MRT bei Lymphknoten-Metastasenverdacht.
21. Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: Correlation with tumour grade and other histological factors. Br J Radiol 1997; 70:446-451.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Untersuchung zum Vergleich von MRM und TNM-Grading, retrospektive Studie mit ROI-Auswertung von MRT-Befunden und Vergleich mit histologischem Tumor-Befund.
22. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 2000; 7(6):411-415.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Untersuchung zur Rolle

- der MRT bei okkultem Mamma-Karzinom, die den Nutzen der MRT bei dieser Indikation unterstreicht.
23. Orel SG, Dougherty SC, Reynolds C, Czerniecki BJ, Siegelman ES, Schnall MD. MR imaging in patients with nipple discharge: Initial experience. *Radiology* 2000; 216(1):248-254.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Untersuchung zur Wertigkeit der MRM bei ungeklärten Ausfluss der Brust, kleine Fallzahl mit heterogener Indikationsstellung, abschließende Bewertung der MRT bei ungeklärten Ausfluss nicht möglich.
24. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol* 2000; 73(872):806-818.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Narrative Übersichtsarbeit, keine Primärdaten, Nutzen der MRT für Rezidivdiagnostik
25. Sardanelli F, Rescinito G, Giordano GD, Calabrese M, Parodi RC. MR dynamic enhancement of breast lesions: high temporal resolution during the first-minute versus eight-minute study. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24(5):724-731.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Studie zur Bedeutung der frühen Anreicherungsphase in der dynamischen Kontrast-MRM, keine Angabe zur pro- oder retrospektiven Anlage
26. Schmidt F, Stollberger R, Pedevilla M, Simbrunner J, Hartwagner K, Ebner F. Magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. *Acta Chir Austriaca* 1997; 29(3):115-117.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Erheblich unterberichtete Studie (keine oder nur unzureichende Angaben zu Studienprotokoll, informed consent etc.) zur Wertigkeit der MRT bei unklaren Brustbefunden
27. Slanetz PJ, Jain R, Kline JL, McCarthy KA, Goldenberg JL, Edmister WB et al. CT-guided preoperative needle localization of MR imaging-detected mammographically occult lesions. *Am J Roentgenol* 1999; 172(1):160-162.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Exemplarische Beschreibung von präoperativer, CT-gesteuerter Nadelmarkierung solcher Herde, die ausschließlich in der MRM zur Darstellung kommen.
28. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, Linke R, Moser R, Willemsen E et al. Limited value of scintimammography and contrast-enhanced MRI in the evaluation of microcalcification detected by mammography. *Nucl Med Commun* 1998; 19(1):55-62.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Fokus der Studie Rolle der Szintimammographie und MRT bei Mikrokalzifikationen, beide Verfahren zu wenig sensitiv, kein über den Beratungsstand hinausgehender Erkenntnisgewinn
29. Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Kobrunner SH. In situ and minimally invasive breast cancer: morphologic and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging. *MAGMA* 2000; 11(3):129-137.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Retrospektive Untersuchung zur Wertigkeit der MRM (Anreicherungsparameter) bei in situ Karzinomen. Ungenügende Trennschärfe der MRM zur Erkennung maligner Anteile, kein über den bisherigen Kenntnisstand hinausgehender Erkenntnisgewinn.
30. Yen YF, Han KF, Daniel BL, Heiss S, Birdwell RL, Herfkens RJ et al. Dynamic breast MRI with spiral trajectories: 3D versus 2D. *J Magn Reson Imaging* 2000;(4):351-359.
Fazit des Arbeitsausschusses in der 38. Sitzung am 31.05.2001: Entwicklung einer neuen 3D Sequenz, vergleichende Untersuchungen an 10 gesunden Teilnehmerinnen ohne Kontrastmittelgabe und 5 Patientinnen mit Kontrastmittelgabe. Geringe Fallzahl und erhebliche Unterberichterung (keine Kontrolle des Zufallsfehlers, z.B. keine Angabe zu diagnostischen Parametern Sensitivität und Spezifität).

11. Anhang
11.3. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses
11.3.1. Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft MRT der Deutschen Röntgen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner und der Deutschen Röntgengesellschaft
-

11.3. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses

11.3.1. Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft MRT der Deutschen Röntgen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner und der Deutschen Röntgengesellschaft

Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn

Inst. f. Röntgendiagnostik · Luitpoldkrankenhaus · 97080 Würzburg

Bundesausschuß der Ärzte und
Krankenkassen
Arbeitsausschuß „Ärztl. Behandlung“
z. Hd. Frau Sander-Schmelzer
Postfach 41 05 40

50865 Köln



D-97080 Würzburg, 27.03.98
Luitpoldkrankenhaus
Josef-Schneider-Str. 2
- Bau 4 -
Tel.: 09 31 / 201 - 5320
201 - 3130
FAX.: 09 31 / 201 - 3521

Beratungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Magnet Resonanz Tomographie der Mamma (MRM)
Ihr Zeichen: M5-1 Sa/koe vom 11.02.98

Sehr geehrte Frau Sander-Schmelzer,

wunschgemäß darf ich Ihnen anbei die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft MRT der DRG sowie des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner e. V. zusenden.

Ich gehe davon aus, daß Ihnen sowohl die Deutsche Röntgengesellschaft als auch der Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner bekannt ist.

Die Deutsche Röntgengesellschaft als wissenschaftliche Fachgesellschaft und der Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner vertreten in Deutschland die Arztgruppen, die als einzige aufgrund der Weiterbildungsordnung und Berufsordnung die Sachkunde für magnetresonanztomographische Untersuchungen besitzen. Innerhalb der Deutschen Röntgengesellschaft besteht bereits seit mehr als 10 Jahren eine Arbeitsgemeinschaft für Magnetresonanztomographie, die sich in einem speziellen Arbeitskreis mit der MRM beschäftigt. Es liegt Ihnen bereits eine Stellungnahme der Deutschen Röntgengesellschaft aus dem Jahr 1996 vor.

Wie Sie den Antworten Ihres Fragenkataloges zur MRM entnehmen können, besteht aus

- 2 -

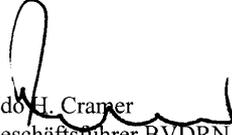
11. Anhang
11.3. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses
11.3.1. Gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft MRT der Deutschen Röntgen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner und der Deutschen Röntgengesellschaft
-

- 2 -

der Sicht der DRG und des Berufsverbandes kein Handlungsbedarf zur Erweiterung der Indikationen zur MRM. Selbstverständlich sind wir gerne bereit, die Stellungnahme bei zusätzlich auftauchenden Fragen zu ergänzen oder Ihnen persönlich zur Beratung zur Verfügung zu stehen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. D. Hahn
Arbeitsgemeinschaft MRT
der DRG


Udo H. Cramer
Geschäftsführer BVDRN


Prof. Dr. G. Kauffmann
Präsident der DRG

Anlagen

Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn



Inst. f. Röntgendiagnostik · Luitpoldkrankenhaus · 97080 Würzburg

D-97080 Würzburg,
Luitpoldkrankenhaus
Josef-Schneider-Str. 2
- Bau 4 -
Tel.: 09 31 / 201 - 5320
201 - 3130
FAX.: 09 31 / 201 - 3521

Fragenkatalog zur Magnet Resonanz Tomographie der Mamma (MRM)

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

1. Welche Methoden zur Diagnose des Mammakarzinoms stehen grundsätzlich zur Verfügung

Palpation, Mammographie, Ultraschall, MRM, perkutane Punktion

2. Bei welchen speziellen Indikationen bzw. diagnostischen Problemstellungen, ggf. auch der Nachsorge, ist die MRM ggf zusätzlich zu anderen Vorbefunden notwendig?

Die MRM sollte grundsätzlich nur als ergänzende Methode eingesetzt werden:

- a) bei Z.n. brusterhaltender Operation (Narben nach Operation, Fibrose nach Strahlentherapie)

Literatur: Heywang-Köbrunner 1993/1996, Lewis Jones 1991, Dao 1993, Gilles 1993, Schulz-Wendtland 1997

- b) bei Z.n. Aufbauplastik und Implantaten

Literatur: Heywang 1990, Boné 1995, Heinig 1997)

Bei Z.n. Aufbauplastik mit Silikonimplantat kann die MRM als primäres Untersuchungsverfahren eingesetzt werden, da die Mammographie in aller Regel keine diagnostisch verwertbare Aussage erlaubt

- c) bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen axillär, jedoch mammographisch und sonographisch negativem Befund

Literatur: Porter 1995, Beatty 1996, van Die 1996, Morris 1996

Da diese Indikation sicherlich nur bei einer umschriebenen Zahl von Patientinnen zutrifft, muß diese Indikation nicht unbedingt in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen werden, sondern kann auch durch Einzelfallentscheidungen der jeweiligen Kassen getroffen werden.

Fragen zum diagnostischen Nutzen

3. Welche diagnostischen Aussagen der MRM sind bei welchen spezifischen Indikationen (nach 2.) gesichert?

Durch die ergänzende Anwendung der MRM können bei Patientinnen mit Z. n. Mammakarzinom und brusterhaltender Operation Rezidive oder Zweittumore in der behandelten, aber auch der kontralateralen Brust in einem wesentlich höheren Prozentsatz und in einem früheren Stadium als mit konventionellen Methoden erkannt werden (Fischer 1994, Orel 1995, Oellinger 1993, Harms 1993). Sensitivitätssteigerungen um 14%-40% sind in der Literatur belegt, ebenso wie der statistisch hochsignifikante Nachweis kleiner Primär- und Sekundärherde (Heywang-Köbrunner 1996, Schulz-Wendtland 1997, Boné 1995, Heinig 1997).

4. Wie ist die MRM hinsichtlich Ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?

Die Ergebnisse der MRM sind inzwischen an weit über 10.000 Patientenuntersuchungen gut abgesichert (Heywang-Köbrunner 1997a, Heywang-Köbrunner 1993/1996, Lewis Jones 1991, Dao 1993, Gilles 1993, Schulz-Wendtland 1997, Heywang 1990, Boné 1995, Heinig 1997, Porter 1995, Beatty 1996, van Die 1996, Morris 1996, Gilles 1994, Knopp 1994, Wurdinger 1997, Fischer 1994, Orel 1995, Oellinger 1993, Harms 1993, Dresel 1995, Orel 1997, Boetes 1995, Krämer 1997, Dilcher-Spies 1995). Die Einflüsse verschiedener technischer Faktoren auf die Bildgebung sind wohl bekannt (Heywang-Köbrunner 1997a, 1996a, 1994a). Die von der DRG aufgestellten Empfehlungen zur Durchführung der MRM berücksichtigen diese Einflüsse. Die MRM ist von technischer Seite gut reproduzierbar und standardisierbar.

5. Wie ist die diagnostische Wertigkeit der MRM (u. a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert), bezogen auf die unter 2. genannten Indikationen im Vergleich zu anderen Methoden?

Die Sensitivität der MRM liegt auch bei unterschiedlicher Technik und Interpretation in der Literatur deutlich über 90%, in der Regel bei über 95% (Fischer 1994, Orel 1995, Oellinger 1993, Harms 1993). Eine Verbesserung der Sensitivität durch Interpretation von Mammographie und MRM zusammen ist ebenso eindeutig belegt, wie die Notwendigkeit der gemeinsamen Interpretation. Die Spezifität variiert in der Literatur stark (30%-97%), wobei der wichtigste Faktor die Patientenpräselektion darstellt. In den genannten Indikationsgruppen liegt die Spezifität über 70%. Wie bei jedem biologischen Test ist damit ein gewisser Prozentsatz falsch positiver Befunde unvermeidbar, er erscheint aber gut vertretbar, da bei alleiniger Anwendung der konventionellen Methoden bei den genannten Indikationen die Spezifität nicht besser ist, die Sensitivität wegen der eingeschränkten Beurteilbarkeit aber deutlich schlechter ist.

6. Ist ein besonderer Nutzen quantifizierbar, wenn die MRM zusätzlich zu etablierten Methoden eingesetzt wird?

Die MRM darf nur ergänzend eingesetzt werden. Es ist jedoch gut belegt, daß bei den genannten Hochrisikoindikationen (Zustand nach brusterhaltender OP, Zustand nach Wiederaufbauplastik) weitaus mehr Karzinome und Rezidivherde durch den ergänzenden Einsatz der MRM gefunden werden. Die bei den genannten Indikationen mit der MRM gefundenen Herde sind deutlich kleiner als die Herde, die mit anderen unter 1.

genannten Methoden gefunden werden können (Boné 1995, Heywang-Köbrunner 1996, Heinig 1997, Schultz-Wendtland 1997).

7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?

Da die MRM nur ergänzend nach Palpation, Mammographie und Ultraschall eingesetzt wird, werden in aller Regel keine dieser Methoden überflüssig. Durch den Einsatz der MRM kann jedoch bei den genannten Indikationen die Zahl diagnostischer Biopsien und operativer Eingriffe aufgrund unklarer Befunde in der Mammographie und im Ultraschall deutlich gesenkt werden. Dies führt zu einer erheblichen Kostenreduktion, da in aller Regel die Patientinnen für einen solchen Eingriff für 1-3 Tage stationär aufgenommen werden müssen.

8. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Methode verbunden?

Bei sachgerechter Untersuchungstechnik sind keine biologischen Risiken bekannt. Es besteht ein minimales Risiko der Kontrastmittelunverträglichkeit der eingesetzten paramagnetischen Kontrastmittel, das jedoch weitaus niedriger liegt, als für die langjährig eingesetzten Röntgenkontrastmittel (Niendorf 1994).

9. Welche Untersuchungsfrequenzen werden bei den unter 2. genannten spezifischen Indikationen für notwendig gehalten und wie sind diese konsentiert?

Die MRM soll bei den unter 2. genannten Indikationen nur dann ergänzend eingesetzt werden, wenn die Beurteilbarkeit mit konventionellen Methoden eindeutig eingeschränkt ist oder ein unklarer Herdbefund besteht. Bei negativem MRM-Befund einer Hochrisikopatientin kann im Einzelfall eine jährliche MRM-Kontrolle indiziert sein. Engere Kontrollen sind nicht sinnvoll. Eine Ausnahme stellen fokale Kontrastmittelanreicherungen in der MRM bei Hochrisikopatientinnen dar, da auch gutartige Veränderungen (Fibroadenom/Granulom) und Anreicherungen in bestimmten Zyklusphasen oder bei Hormonsubstitution auftreten können (Müller-Schimpfle 1997, Kuhl 1997, Beck 1993, Heywang-Köbrunner 1996).

10. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen (z. B. Alter, nach Teilresektion der Mamma)?

Aufgrund der weitaus geringeren Prävalenz des Mammakarzinoms bei jüngeren Frauen (vor dem 40. Lebensjahr) sollte die MRM nur bei Risikopatientinnen eingesetzt werden. Die unter 2. aufgeführte Indikation betreffen jedoch in aller Regel ebenfalls nur Risikopatientinnen mit Ausnahme der Aufbauplastik aus kosmetischen Gründen. Die Wertigkeit der MRM ist ca. 6-12 Monate nach brusterhaltenden Eingriffen oder Strahlentherapie deutlich in ihrer diagnostischen Aussage eingeschränkt. Kontrollen sollten daher frühestens 6 Monate nach Operation oder 12 Monate nach Strahlentherapie durchgeführt werden (Fischer 1996, Heywang-Köbrunner 1993/1996, Lewis Jones 1991, Dao 1993, Gilles 1993, Schulz-Wendtland 1997 Heywang 1990, Boné 1995, Heinig 1997).

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

11. Wie ist die Inzidenz der Erkrankungen an Mammakarzinomen in Deutschland?

Inzidenz: 40.000-50.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland

Mortalität 1996: 18.800 (Statistisches Bundesamt)

Derzeit erkrankt ca. jede 9. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mamma-Karzinom.

12. Wie hoch sind die Kosten einer MRM?

Die Kosten nach DKG-NT (Stand 01.01.97) einschließlich Beratung, systembezogener Untersuchung und paramagnetischem Kontrastmittel belaufen sich auf rund 1.200,-- DM. Bei Kassenpatienten werden durchschnittlich ca. 450,-- DM für die MRM bezahlt zuzüglich des Betrags für das paramagnetische Kontrastmittel.

13. Wie sind die Kosten der MRM im Vergleich zu anderen Methoden?

Mammasonographie bds. (EBM-Nummer 377 = 300 Punkte, d. h. bei einem theoretisch angenommenen Punktwert von 0,10 DM) 30,-- DM
Mammographie bds. in zwei Ebenen (EBM-Nummer 2x5092 = 900 Punkte x 0,10 DM) 90 DM.

14. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der MRM früher eingeleitete Therapie vermieden?

Eine Kostenreduktion durch eine früher eingeleitete Therapie ist nicht zu erwarten, da bei einem früher erkannten, kleineren Karzinom heute in aller Regel eine brusterhaltende Therapie ggf. mit Bestrahlung angestrebt wird. Dieses Behandlungsverfahren ist teurer als eine Ablatio mammae. Der Vorteil einer früher eingeleiteten Therapie liegt nicht in der Kostenreduktion, sondern in der verbesserten Überlebenschancen und Lebensqualität der Patientinnen!

15. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

Falsch positive Befunde in der MRM können zu einer zusätzlichen Kontrolluntersuchung führen oder einer perkutanen/operativen Biopsie (Kosten ca. 1.500,-- DM). Bei strenger Indikationsstellung ist die Zahl der falsch positiven Befunde jedoch niedrig.

11.3.2. Frau Prof. Heywang-Köbrunner, Halle

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Medizinische Fakultät

Zentrum für Radiologie

Klinik für Diagnostische Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. R. P. Spielmann

Uni Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, 06097 Halle (Saale)

Frau
Sander-Schmelzer
Bundesausschluß der Ärzte u.
Krankenkassen
Herbert-Lewin-Str. 3

50931 Köln

Ihr Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unser Zeichen

Abt. Leistungsevaluation	
22. MAI 1998	
AZ	MS
erl. am: 22.5.98	von: SG
Brief/Fax	Tel. ZK



HAUSANSCHRIFT

• Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)
Tel.: (03 45) 557-24 40/41
Fax: (03 45) 557-21 57

• Magdeburger Straße 16
06112 Halle (Saale)
Tel.: (03 45) 557-17 98
Fax: (03 45) 557-18 04

• Voßstraße 1
06110 Halle (Saale)
Tel.: (03 45) 557-34 17

Datum 19.5.98

Prof. Hey-Kö/Ti

Betr.: Fragenkatalog zur MR-Tomographie der Mamma

Sehr geehrte Frau Sander-Schmelzer,

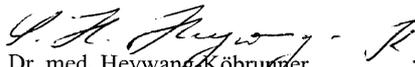
vielen Dank für Ihr Schreiben vom 29.4.98, das ich soeben nach meiner Rückkehr aus China erhalten habe. Ich bin Ihrer Aufforderung vom 16.2.98 gerne nachgekommen und habe den Fragenkatalog zusammen mit Herrn Prof. Hahn (auch im Auftrag der Deutschen Röntgen-gesellschaft) nach bestem Wissen u. Gewissen ausgearbeitet.

Das Ergebnis wurde Ihnen von Herrn Prof. Hahn zugestellt. Sollte aus dem Begleitschreiben nicht eindeutig hervorgegangen sein, daß dieser Text in der Zusammenarbeit mit mir entstanden ist, so möchte ich Ihnen dieses hiermit nochmals bestätigen.

Herr Dr. Gibis von der Medizinischen Hochschule Hannover hat mich bezüglich der Möglichkeiten von Mamma-MRT kontaktiert und auch besucht. Herr Dr. Gibis hat seinen Review dann aufgrund seiner Literatursuche erstellt und mir zugesandt. Ich stimme diesem in großen Teilen zu, habe aber bei einigen Punkten noch Bedenken. Wollte diese mit Herrn Gibis direkt abklären. Leider konnte ich ihn bislang telefonisch nicht erreichen (auch bedingt durch meinen zwischenzeitlichen Chinaaufenthalt).

Ich werde dies nochmals umgehend versuchen nachzuholen und werde mich dann erneut an Sie wenden.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Heywang-Köbrunner
stellv. Kliniksdirektor

- 11. Anhang
- 11.3. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses
- 11.3.3. Ergänzung des Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner

11.3.3. Ergänzung des Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner

Berufs-Verband der Deutschen
Radiologen und Nuklearmediziner e.V.



Bundesausschuß der Ärzte und
Krankenkassen
Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“
z. Hd. Frau Sander-Schmelzer
Postfach 41 05 40

50865 Köln

08. APR. 1998	
6.4.98	75
von:	57

Geschäftsstelle:
Gottfried-Keller-Straße 20
81245 München
Telefon (089) 89623610
Telefax (089) 89623612

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen	
Bf	6.4.98
Eing.	
Dr. Uwe Thieme	

01.04.1998
uc/gt

MRM Magnetresonanztomographie der Mamma

Sehr geehrte Frau Sander-Schmelzer,

ergänzend zu der gemeinsamen Stellungnahme mit der Deutschen Röntgengesellschaft vom 27.03.1998 hält der Berufsverband folgende weitere Indikation der MRM für gegeben (Ergänzung als Ziff. 2 d):

Präoperativ bei Karzinombefund vor / nach Einweisung zur Operation zur Beurteilung etwaiger Multizentrität / multifocalem Tumor bei entsprechendem Verdacht in der Mammographie / Mammasonographie.

Begründung: Nach Aussagen maßgeblicher Fachleute (z.B. internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik, Erlangen im März 1998) zeigen 27% der Mammatumoren ein multizentrisch / multifokales Wachstum. Dieses ist insbesondere bei der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms von besonderer Bedeutung.

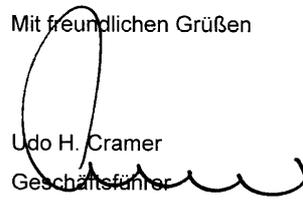
Beitragskonto: Deutsche Apotheker- u. Ärztebank eG, München, Kto.-Nr. 0003 962 679, BLZ 700 906 06, HRB Düsseldorf 3938,
Geschäftsführer RA Dipl.-Kfm. Udo H. Cramer
Vorstand: Dr. Jürgen Fischer, Coesfeld; Dr. Erhard Imschweiler, Fürth; Dr. Uwe Thieme, Goslar; Dr. Gisela Trübsbach, Dresden

F:\DATYTAGDATGT0104-MI.DOC

- 11. Anhang
 - 11.3. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses
 - 11.3.3. Ergänzung des Berufsverband der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner
-

Einer möglichen unberechtigten Leistungsausweitung könnte mit einem ggf. strengen Indikationskatalog begegnet werden, wie es von uns zusammen mit der DRG schon anlässlich früherer Stellungnahmen vorgeschlagen wurde.

Mit freundlichen Grüßen



Udo H. Cramer

Geschäftsführer

11. Anhang
11.3. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses
11.3.4. Herr Prof Kaiser, Jena

11.3.4. Herr Prof Kaiser, Jena

KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE

Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W. A. Kaiser

Arbeitsbereich:



Bundesausschuß der Ärzte
und Krankenkassen
Arbeitsausschuß "Ärztliche Behandlung"
Postfach 41 05 40

50865 Köln

08. FEB. 1998
MS

Ihr Zeichen:
Ihre Nachricht vom:
Unsere Zeichen: kai-sey
Datum: 26.02.98

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen	
38 Eing.	9.3.98
Dr. Rheinberger	Vorsitzender

Ihr Schreiben vom 17.02.1998

- Beratung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Magnet-Resonanz-Tomographie der Mamma (MRM)

Sehr geehrte Frau (sehr geehrter Herr) Sander-Schmelzer,

herzlichen Dank für Ihr o. g. Schreiben, in dem Sie meine Stellungnahme zu den beigelegten Fragen sowie eine kurze Darstellung meiner Kompetenz zu dem Beratungsthema erwarten.

Zum letztgenannten Punkt kann ich anmerken, daß ich nach meiner Kenntnis weltweit die erste MR-Mammographie mit einer (später zum Verkauf gelangten) Mamma-Spule am 08.03.1984 durchgeführt habe. Seit Dezember 1983 habe ich als Assistenzarzt des Klinikums Nürnberg zusammen mit Mitarbeitern der Firma Siemens an dieser Methode gearbeitet. Zusammen mit Frau Prof. Heywang-Köbrunner aus München, die jetzt in Halle arbeitet, haben wir wechselweise diese Methode zu einer klinischen Serienreife entwickelt. Frau Prof. Heywang-Köbrunner hat als erste Kontrastmittel injiziert, danach wurde von mir die erste Mamma-Doppel-Spule gebaut und getestet sowie eine dynamische Meßsequenz eingeführt, die heute zur Standarduntersuchungstechnik gehört. Ich habe 1991 an der Universität Bonn über diese Methode habilitiert, was nach meiner Kenntnis weltweit die erste Habilitation zu diesem Thema dargestellt hat. Meine Beiträge zur Entwicklung dieser Methode sind in dem Buch „MR-Mammography“ des Springer-Verlages sowie in dem beiliegenden Literaturverzeichnis beschrieben, in dem die relevanten, themenbezogenen Publikationen entsprechend markiert sind.

Die Methode wurde über einen mehrere Jahre dauernden Entwicklungsprozeß von zwei Arbeitsgruppen (Prof. Heywang-Köbrunner, München und meine Arbeitsgruppe) allein weiterentwickelt, da andere Arbeitsgruppen weltweit entweder mit großer Skepsis oder Abneigung herangegangen sind bzw. dieser Methode a priori keine Bedeutung zugemessen haben. Erst 1989 hat Prof. Seki aus Tokio erstmals zusätzlich zu den oben beschriebenen Arbeitsgruppen publiziert. Seit 1993 hat die Methode jedoch eine zunehmende Akzeptanz

... 2

■ Briefadresse:
Postfach
07740 Jena

■ Paketadresse:
Paketausgabe:
Bachstraße 18
07743 Jena

■ Telefon: (0 36 41) 9-340 05
Telefax: (0 36 41) 9-340 38
e-mail: WAKAISER@bach.med.uni-jena.de

- 2 -

gefunden, wobei die derzeitige Situation am besten in dem beiliegenden Sonderdruck aus der Zeitschrift „RöFo“ beschrieben wird.

Der Fragenkatalog vom 04.12.1997 zur MRM läßt sich wie folgt beantworten:

1. Zur Diagnose eines Mammakarzinoms stehen die Röntgenmammographie, die Mammasonographie, die farbcodierte Duplexsonographie mit Power-Mode, die MR-Mammographie und die Mammaszintigraphie zur Verfügung. (Quellenangaben unnötig, da medizinisches Lehrbuch/Basiswissen.)

2. Die MRM kann in der Hand eines Erfahrenen notwendig sein zum sicheren Ausschluß eines Mammakarzinoms, zur Differentialdiagnose zwischen Narbe und Karzinomrezidiv bei Zustand nach Operation und Bestrahlung, zur Identifizierung einer Läsion in der Umgebung einer Mammaprothese. Weitere Indikationsparameter sind derzeit noch Forschungsgegenstand. (s. beiliegender Sonderdruck).

3. Bei einer optimalen Untersuchungstechnik und erfahrenen Untersuchern kann die MR-Mammographie mit sehr hoher Sensitivität ein invasives Karzinom in einer Größe von mehr als 3 mm ausschließen. Kleinere Tumoren sowie in-situ Karzinome können mit der MR-Mammographie zu einem Wahrscheinlichkeitsgrad kommen, der derzeit noch nicht bekannt ist, nicht nachgewiesen werden. Außerdem gelingt nach einer entsprechenden Wartezeit von 6 bis 12 Monaten (je nach MRM-Untersuchungstechnik) eine nahezu sichere Differenzierung zwischen Narbe und Karzinomrezidiv.

4. Diese Frage läßt sich am besten durch den beiliegenden Sonderdruck beantworten.

5. Der große Nachteil der MR-Mammographie ist die variable Spezifität, bedingt durch unterschiedliche Untersuchungstechniken, Kontrastmitteldosen, Erfahrung des Untersuchers, Geräteparameter und Auswertemethodik. Hier gibt es derzeit noch keine Standardisierung, so daß mit einer großen Fülle von falsch-positiven Diagnosen gerechnet werden muß. Dies führt u. a. dazu, daß die Methode in der Hand eines Anfängers von den zuweisenden Klinikern bzw. Gynäkologen mit zunehmender Skepsis betrachtet wird. Eigene Erfahrungen zeigen, daß ein Anfänger mindestens ein Jahr lang diese Technik üben und anwenden muß, um eine ausreichende Spezifität (von etwa 80 %) zu erreichen. Die Röntgenmammographie ist natürlich schon seit Jahrzehnten im klinischen Einsatz, es gibt dafür standardisierte technische und methodische Qualitätsparameter sowie einen ausreichenden Erfahrungszustand unter den Radiologen. Die Sonographie ist stark untersucherabhängig und muß ebenfalls bei einer Routine-Screening-Anwendung sehr kritisch betrachtet werden.

6. Der Nutzen der zusätzlich eingesetzten MRM ist nur dann quantifizierbar, wenn ein exakter Überblick über die vielen verschiedenen MRM-Techniken und insbesondere die falsch-positiven Diagnosen mit nachfolgenden, unnötigen operativen oder interventionellen Konsequenzen quantifiziert werden könnten. Daten hierzu liegen nicht ausreichend vor.

7. Da die MRM ein invasives Karzinom in einer Größe über 3 mm mit hoher Sensitivität nachweist, kann eine unauffällige MRM (immer eine regelrechte Untersuchungstechnik und eine hohe Erfahrung eines Untersuchers vorausgesetzt) ein Mammakarzinom in dieser Größe

... 3

- 3 -

Benordnung sicher ausschließen. Weitere Untersuchungen sind dann nicht mehr notwendig.

8. Mit der MR-Mammographie sind keine individuellen Risiken für die Patientin verbunden, da die Kontrastmittelapplikation eine sehr hohe Toleranz besitzt. Risiken sind vielmehr die durch die fehlende Standardisierung und durch die schwankende Spezifität bedingte hohe Rate von falsch-positiven Befunden mit nachfolgenden kostenintensiven histologischen bzw. operativen Konsequenzen.

9. Wenn bei den unter 2. genannten Indikationen ein Karzinom ausgeschlossen ist, kann auf eine Kontrolluntersuchung bei den bekannten Tumorverdopplungszeiten der Mammakarzinome zwischen 100 und 300 Tagen in den nächsten 1 bis 2 Jahren verzichtet werden.

10. Bei alten Patienten über 70 Jahren mit einer Involution der Brust ist die MR-Mammographie wegen der hohen Sensitivität der Röntgenmammographie in der Regel nicht indiziert. Bei Risikopatienten sollte sie ebenfalls nicht angewandt werden, da derzeit laufende Studien eine hohe Rate von unklaren Befunden mit nachfolgenden problematischen Konsequenzen ergeben.

11. Derzeit stirbt in Deutschland etwa jede zehnte Frau an einem Mammakarzinom. Genaue Zahlen der Inzidenz und Mortalität ist aus dem Krebsatlas zu entnehmen, der mir derzeit nicht vorliegt (dieser Fragenkatalog wird während einer Zugfahrt beantwortet).

12. Die Kosten einer MRM-Untersuchung einschließlich der Kontrastmittelinjektion und der nachfolgenden dringend notwendigen quantitativen Signalanalyse belaufen sich zwischen 700,00 und 1400,00 DM.

13. Im Vergleich zu anderen Methoden ist die MRM die teuerste Untersuchungsmethode.

14. Durch die MRM können Kosten entstehen, wenn falsch-positive Befunde nachkontrolliert bzw. operativ und histologisch abgeklärt werden müssen. Durch die MRM können auch Kosten erspart werden, wenn suspekten Röntgenbefunden eindeutig als nicht-malignomtypisch beschrieben werden. Voraussetzung ist hierfür jedoch eine optimale Untersuchungstechnik und Erfahrungen des Untersuchers, Standards liegen derzeit noch nicht mit ausreichender Sicherheit und ausreichender Zahl von erfahrenen Untersuchern vor.

15. Durch falsch-positive Befunde können folgende Kosten entstehen:

- a) unnötige Wiederholungsuntersuchungen mit der MRM oder anderen Methoden,
- b) unnötige Stanzbiopsien,
- c) unnötige Operationen,
- d) ggf. unnötige Psychotherapien der Patientinnen.

... 4

- 4 -

Für etwaige Rückfragen stehe ich Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit besten Grüßen



Prof. Dr. W. A. Kaiser

Anlagen:

Publikationsverzeichnis

Sonderdruck „MR-Mammographie - eine kritische Bestandsaufnahme“

- 11. Anhang
 - 11.3. Stellungnahmen zum Fragenkatalog des Bundesausschusses
 - 11.3.5. Herr Prof. Gerhardt, München
-

11.3.5. Herr Prof. Gerhardt, München



Institut für
Röntgendiagnostik
der Technischen
Universität
München

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. P. Gerhardt

Institut für Röntgendiagnostik rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Klinikum rechts der Isar

81664 München
Telefon (0 89) 41 40 1
Durchwahl 41 40 2639
Telefax (0 89) 41 40 48 34

An den
Bundesausschuß der Ärzte
und Krankenkassen
Postfach 41 05 40
50865 Köln

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen	
Dr. R.	13.3.98
Dr. Rheinberger	
	Vorsitzender

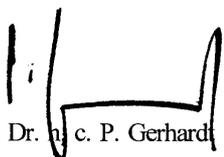
12.03.1998 G/N

18.03.98
18.03.98
NS
Sa

Sehr verehrte Damen,
sehr geehrte Herren,

anbei sende ich Ihnen entsprechend Ihrer Anfrage vom 11. 2. 98 die beantworteten
Fragen für die Magnetresonanz-Tomographie der Mamma.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. Dr. h. c. P. Gerhardt



Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. P. Gerhardt

Institut für Röntgendiagnostik rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Klinikum rechts der Isar

81664 München
Telefon (0 89) 41 40 1 2639
Durchwahl 41 40 _____
Telefax (0 89) 41 40 48 34

An den
Bundesausschuß der Ärzte
und Krankenkassen
Arbeitsausschuß "Ärztliche Behandlung"

12.03.1998 G/N

**Fragenkatalog zur Magnet-Resonanz-Tomographie der Mamma
Anfrage vom 11. 2. 98, Ihr Zeichen: M5-1 Sa/koe**

Die Fragen werden wie folgt beantwortet:

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit:

1. Methoden zur Diagnose des Mammakarzinoms:
Anamnese, Tastbefund, Röntgenmammographie, Sonographie und MRT.
2. Die MRT ist u. E. in Ergänzung zu anderen Vorbefunden sinnvoll bzw. notwendig:
 1. Präoperativ bei Patientinnen mit dichter Brust und dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms zum Ausschluß oder Nachweis eines multizentrischen Tumorwachstums bzw. eines bilateralen Tumorwachstums.
 2. Unklare Röntgenmammographie und Sonographie bei Narben nach OP wegen eines Mammakarzinoms.
 3. Unklare Röntgenmammographie und Sonographie bei Fibrose nach Strahlenbehandlung wegen eines Mammakarzinoms und bei Tumorverdacht.
 4. Bei Z. n. Aufbauplastik wegen eines Karzinoms, wenn ein unklarer Sonographiebefund vorliegt.
 5. Histologisch gesichert der Karzinombefund in einer LK-Metastase bei unauffälligem Röntgen- und Sonographiebefund.
 6. Verlaufskontrollen bei bekanntem Mammakarzinom unter neoadjuvanter Chemotherapie.
 7. Frauen mit großem familiärem Risiko (mehrere Frauen in der Familie bereits an Mammakarzinom erkrankt und mammographisch schwer zu beurteilender Brust).
Literatur: Heywang-Köbrunner, 1993, 94, 95, 96, Kuhl, 1995, Harms, 1993 und 94 sowie Fischer, 1995.

Fragen zum diagnostischen Nutzen:

3. Gesichert ist die gute Differenzierbarkeit zwischen Narbe und Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie etwa 6 Monate nach Abschluß der Radiotherapie bzw. nach Operation. Gesichert ist die gute Erkennbarkeit von Implantatrupturen. Die Erkennbarkeit von Mammakarzinomen bei Implantaten und das Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms wird mit der MRT mit großer Sicherheit nachgewiesen.
4. Zur Gültigkeit, Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit kann meines Wissens derzeit keine genaue Angabe gemacht werden.
5. Die Sensitivität der MRT wird in der Literatur zwischen 88 und 99% angegeben, wobei Schwankungen offensichtlich durch das jeweilige Patientenkollektiv bedingt sind (Allgayer, 1995, Heywanger, 1993, Kaiser, 1993, Sittek, 1995). Diese Sensitivität gilt für invasives Tumorwachstum. Für in situ-Karzinome ist eine Sensitivität von etwa 60% zu erwarten. Die Spezifität liegt zwischen 50 und 70%, es gibt jedoch auch Schwankungen zwischen 37% (Harms, 1993) und 97% (Kaiser, 1993). Für Implantatrupturen werden Sensitivitäten zwischen 90 und 95% und Spezifität bis 100% angegeben (Everson, 1994), Monticciolo, 1994).
6. Der Nutzen der MRT ist dadurch erklärt, daß offene Fragen beantwortet werden können bzw. aus der besseren Erkenntnis, z. B. bei Multizentrität oder bilateralem Karzinom ein geändertes Therapiekonzept zur Anwendung kommt im Vergleich zu einem solitären Herd.
7. Andere Methoden werden durch die MRT nicht überflüssig.
8. Risiken sind mit der MRT nicht verbunden, soweit die bekannten Kontraindikationen berücksichtigt werden.
9. Folgende Untersuchungsfrequenzen sind zu empfehlen:
Bei Verdacht auf Mammakarzinom zum Ausschluß von Multizentrität ist lediglich eine präoperative Untersuchung notwendig. Bei neoadjuvanter Chemotherapie muß die Untersuchungsfrequenz dem jeweiligen Studienprotokoll folgen. Bei Silikonimplantat ist eine MR lediglich bei klinischem Verdacht auf eine Ruptur indiziert. Bei Patientinnen mit erhöhter familiärer Belastung erscheint eine Untersuchung der Brust mittels MRT alle drei Jahre indiziert. Bei Z. n. brusterhaltender OP empfiehlt sich eine Basis-MR etwa ein Jahr nach Abschluß der Therapie. MR-tomographische Kontrollen sind nur bei mammographisch suspekten Herden bzw. nicht beurteilbarer Mamma sinnvoll, dann im ein bis zwei Jahresrythmus.
10. Die Diagnostische Wertigkeit der MRT ist indikationsabhängig, kann daher nicht verallgemeinert werden.

Fragen zur Wirtschaftlichkeit:

11. Die Inzidenz der Erkrankung an Mammakarzinomen liegt in Deutschland derzeit bei etwa 10%.
12. Die MRT der Mamma kostet derzeit nach der gesetzlichen Krankenversicherung DM 764,95.

13. Die Kosten für die MRT sind deutlich höher als die für andere Methoden.
14. Die Kosten werden durch den vermehrten Einsatz der MRT steigen. Dies ist v. a. auf die niedrige Spezifität der Untersuchung zurückzuführen, die vermehrte Kontrolluntersuchungen nach sich ziehen werden. Es wird mit einem deutlichen Ansteigen der Biopsierate bei unklaren Mammabefunden zu rechnen sein.
15. Derzeit entstehen durch falsch positive Befunde Kosten durch die notwendige Probeexzision und histologische Untersuchung. Kostengünstig dürften MR-gezielte Stanzbiopsien sein. Bei stationären Krankenhausaufenthalten kommt der jeweilige Tagessatz zur Anrechnung.

Prof. Dr. Dr. h. c. P. Gerhardt

11.4. Leitlinienrecherche der Zentralstelle Ärztliche Qualitätssicherung

17.2.98

**ZENTRALSTELLE DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
 ZUR QUALITÄTSSICHERUNG IN DER MEDIZIN**
 (Gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung)

Recherche

1. Aufgabenstellung

MRI der Mamma

2. Methodik

Recherche mit folgenden Form-SW:

-Guidelines, -Practice Guidelines, -Peer review, -Review literature -Meta-analysis, -Quality assurance, health care, -outcome assessment, health care, -Evidence-based medicine

Recherche mit folgenden Themen-SW:

-MRI/magnetic resonance imaging, -NMR/nuclear magnetic resonance, , -MRM/magnetic resonance mammography, -Brust/breast, -Screening, -Kontrastmittel/contrast media, -Gadopentatetate dimeglumine, -GD-DTPA, -Gadolinium diethylen-tetraamine-penta acetic acid

Recherchezeitraum: 1990-1998

Recherche in folgenden Literaturdatenbanken:

Datenbankname	Trefferanzahl	für die Bewertung geeignet
Cochrane Library, Issue 4, 1997	12	0
Medline online	12	0
NHS Economic Evaluation Database	0	0
NIH (National Institute of Health) Clinical Research Studies	1	0
UK Clearing House Literature Database	1	0

Recherche in folgenden Leitliniendatenbanken:

Datenbankname	Trefferanzahl	für die Bewertung geeignet
AAFP (American Academy of Family Physicians Guidelines)	0	0
ACP (American College of Physicians Clinical Practice Abstracts)	0	0
AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)	1	1
AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften)	0	0
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	1	0
CMA (Canadian Medical Association)	2	0
CPMCNet (Columbis Prexybyterian Medical Center)	0	0
Health Canada LCDC (Laboratory Centre for Disease Control)	0	0

HIREX (Health Information Research Unit Executive)	0	0
MASA (Medical Association of South Africa)	0	0
NBCC (National Breast Cancer Centre)	1	1
New Zealand Guidelines Group	1	0
NIH (National Institute of Health) Consensus Development Statement	1	0
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	0	0
University of Manitoba, Canada/Guidelines and Statements	1	0
WHO (World Health Organization)	0	0

Recherche in folgenden Health Technology Assessment-Datenbanken:

Datenbankname	Trefferanzahl	Für die Bewertung geeignet
AATM (Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica)	1	0
AETS (Agència de Evaluacion de Tecnologia Sanitarias)	1	1
CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)	0	0
HTA (Health Technology Assessment) Reports/Reviews, National Library of Medicine	0	0
OTA (U.S. Office of Techn. Assessment)	0	0
SBU (Swedish Council of Techn. Assessment in Health Care)	0	0

Anzahl der Treffer insgesamt: 36

3. Ergebnis

Leitlinie/Abstract	2
Health Technology Assessment	1
Übersichtsarbeit, Studie/Abstract	0

Anzahl der Treffer, die für die Bewertung geeignet sind: 3

4. Bewertung

- Indikation „Screening“ nicht ausreichend belegt
- Indikation „ergänzend zu anderen Methoden bei hinreichendem Verdacht auf Malignom“ sollte in Erwägung gezogen werden
- Indikation „zur Verlaufskontrolle bei symptomatischen Frauen mit Mamma-Implantaten“ sollte in Erwägung gezogen werden

5. Bewertete Literatur

1. Agency for Health Care Policy and Research (Hrsg.) 1994. Quality determinants of mammography: Clinical Practice Guideline Number 13. AHCPR Publication No.95-0632

Leitlinie

2. Commonwealth of Australia (Hrsg.) 1995. Clinical Practice Guidelines for the Management of Early Breast Cancer, ISBN 0-642-23382-9

Leitlinie

3. Conde Olasagasti J.L., González Enriquez J. (1995) Breast Cancer Mass Screening with Mammography

HTA

6. Nicht bewertete Literatur

1. Austoker J. (1994) Screening and self examination for breast cancer. *BMJ* 309(6948): 168-174

Literatur

2. Buchberger, W. et. al. (1997) Value of MR tomography in inconclusive mammography findings. *Radiologe* 37(9): 792-709

Literatur

3. Canadian Medical Association (1998) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. *Can Med Assoc J* 158 (Suppl.3)

Leitlinie

4. Catalan Institute of Oncology and Catalan Agency for Health Technology Assessment (Hrsg.) 1996 Breast cancer screening in Catalonia: cost-effectiveness, health care impact and cost of the treatment of breast cancer

HTA

5. Centers for Disease Control and Prevention (Hrsg.) 1997 Collaborating with Managed Care Organizations for Mammography Screening and Rescreening: Guidelines for NBCCEDP Grantees

Leitlinie

6. Cohen, Eve K. et. al. (1996) Magnetic resonance imaging in potential postsurgical recurrence of breast cancer: pitfalls and limitations. *Canadian Association of Radiologists Journal* (47): 171-176

Leitlinie

7. Cuckle H. (1991) Breast cancer screening by mammography: an overview. *Clinical Radiology* 43(2): 77-80

Literatur

8. Daldrup, H.E. et. al. (1997) Macromolecular contrast media for MR mammography. A new approach to characterizing breast tumors. *Radiologe* 37(9): 733-740

Literatur

9. Davis, P.L., McCarty K.S. (1997) Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. *Eur Radiol* 7(Suppl. 5): 289-298

Literatur

10. Day, N.E. (1991) Screening for breast cancer. *BMJ* 47(2): 400-415

Literatur

11. Degraaf H. (1994) Review - breast cancer in elderly patients. *Age & Ageing* 23(5): 427-434

Literatur

12. Dixon, A.K. et.al (1994) Computed tomography or magnetic resonance imaging for axillary symptoms following treatment of breast carcinoma? A randomized trial. *Clin Radiol* 49(4): 292

Literatur

17.2.98

**ZENTRALSTELLE DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
 ZUR QUALITÄTSSICHERUNG IN DER MEDIZIN**
 (Gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung)

Recherche

1. Aufgabenstellung

MRI der Mamma

2. Methodik

Recherche mit folgenden Form-SW:

-Guidelines, -Practice Guidelines, -Peer review, -Review literature -Meta-analysis, -Quality assurance, health care, -outcome assessment, health care, -Evidence-based medicine

Recherche mit folgen Themen-SW:

-MRI/magnetic resonance imaging, -NMR/nuclear magnetic resonance, , -MRM/magnetic resonance mammography, -Brust/breast, -Screening, -Kontrastmittel/contrast media, -Gadopentatetet dimeglumine, -GD-DTPA, -Gadolinium diethylentuuaminepenta acetic acid

Recherchezeitraum: 1990-1998

Recherche in folgenden Literaturdatenbanken:

Datenbankname	Trefferanzahl	für die Bewertung geeignet
Cochrane Library, Issue 4, 1997	12	0
Medline online	12	0
NHS Economic Evaluation Database	0	0
NIH (National Institute of Health) Clinical Research Studies	1	0
UK Clearing House Literature Database	1	0

Recherche in folgenden Leitliniendatenbanken:

Datenbankname	Trefferanzahl	für die Bewertung geeignet
AAFP (American Academy of Family Physicians Guidelines)	0	0
ACP (American College of Physicians Clinical Practice Abstracts)	0	0
AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)	1	1
AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften)	0	0
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	1	0
CMA (Canadian Medical Association)	2	0
CPMCNet (Columbis Prexyterian Medical Center)	0	0
Health Canada LCDC (Laboratory Centre for Disease Control)	0	0

HIREX (Health Information Research Unit Executive)	0	0
MASA (Medical Association of South Africa)	0	0
NBCC (National Breast Cancer Centre)	1	1
New Zealand Guidelines Group	1	0
NIH (National Institute of Health) Consensus Development Statement	1	0
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	0	0
University of Manitoba, Canada/Guidelines and Statements	1	0
WHO (World Health Organization)	0	0

Recherche in folgenden Health Technology Assessment-Datenbanken:

Datenbankname	Trefferanzahl	Für die Bewertung geeignet
AATM (Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica)	1	0
AETS (Agència de Evaluación de Tecnología Sanitarias)	1	1
CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)	0	0
HTA (Health Technology Assessment) Reports/Reviews, National Library of Medicine	0	0
OTA (U.S. Office of Techn. Assessment)	0	0
SBU (Swedish Council of Techn. Assessment in Health Care)	0	0

Anzahl der Treffer insgesamt: 36

3. Ergebnis

Leitlinie/Abstract	2
Health Technology Assessment	1
Übersichtsarbeit, Studie/Abstract	0

Anzahl der Treffer, die für die Bewertung geeignet sind: 3

4. Bewertung

- Indikation „Screening“ nicht ausreichend belegt
- Indikation „ergänzend zu anderen Methoden bei hinreichendem Verdacht auf Malignom“ sollte in Erwägung gezogen werden
- Indikation „zur Verlaufskontrolle bei symptomatischen Frauen mit Mamma-Implantaten“ sollte in Erwägung gezogen werden

11.5. Leitlinienrecherche der Geschäftsführung von Juni 2000

Die Recherche der Geschäftsführung von Juni 2000 identifizierte eine zusätzliche Leitlinie, die die MRM kursorisch berücksichtigt:

Standards for diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. American College of Radiology. 1998. 25 pages.

In der Leitlinie vom 1.1.1998, seither nicht aktulisiert, wird der Stellenwert der MRM für die Operationsplanung als noch nicht etabliert angesehen.

Temple LK, Wang EE, McLeod RS, with the Canadian Task Force on . Preventive Health Care. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. CMAJ 1999; 161(8):1001-1008
Auswertung in Kapitel 11.2.4

11. Anhang
 11.6. Ökonomische Studie: Leidl R, Klose T, Kuhfuss-Karitzky G. Die ökonomische Evaluation der Magnet-Resonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mamma-Karzinomen. Universität Ulm, Abteilung Gesundheitsökonomie, Dezember 1999.

11.6. Ökonomische Studie: Leidl R, Klose T, Kuhfuss-Karitzky G. Die ökonomische Evaluation der Magnet-Resonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mamma-Karzinomen. Universität Ulm, Abteilung Gesundheitsökonomie, Dezember 1999.

Die ökonomische Evaluation der Magnetresonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinomen: Kurzüberblick

R. Leidl, T. Klose, G. Kuhfuß-Karitzky

Fragestellung	Vergleich der additionellen Magnetresonanztomographie der Mamma (MRM) und der herkömmlichen Palpation, Mammographie und Sonographie (PMS) in der Diagnostik von Rezidiven und Sekundärkarzinomen bei Frauen, die wegen Mammakarzinom brusterhaltend voroperiert wurden, über 10 Jahre Nachsorge.
Evaluationsansatz	Kosten-Effektivitätsanalyse aus Perspektive des Finanzierungsträgers anhand eines entscheidungstheoretisch gestützten dynamischen Kohortenmodells (Endpunkte erkannte Karzinome, erkannte Karzinomjahre und vermiedene Eingriffe).
Epidemiologische Parameter	Beruhen auf systematischer Literatúrauswertung. Basiswerte Testeigenschaften: In der Rezidivdiagnostik erkennt das PMS-Verfahren 73% der erkrankten Fälle und 70% der nicht-erkrankten Fälle; die MRM 98% der erkrankten Fälle und 93% der nicht-erkrankten Fälle; der alleinige Einsatz der MRM verringert diesen Unterschied.
Kostengrößen	Beruhen auf Gebührenordnungspositionen bzw. analoger Kalkulation für die MRM; Basiswerte PMS 99,30 DM; MRM 986,76 DM (in Zentren 872,80 DM); dazu kommen Kosten für die Abklärung positiver Befunde durch Biopsie, operativen Eingriff oder Wiederholungsdiagnostik.
Ergebnisse	<p>[1] In Deutschland können pro Jahr ca. 26.800 Frauen in diese Nachsorge eintreten.</p> <p>[2] Kosten je Patientin bei einer Diagnostik unter Basisannahmen: PMS 583 DM; additionelle MRM bei 30% der negativen PMS-Vorbefunde 842 DM, bei allen positiven PMS-Vorbefunden 737 DM.</p> <p>[3] Zusätzlich erkannte Karzinome (Karzinomjahre), Rezidive und Sekundärkarzinome gemeinsam, über 10 Jahre Nachsorge gegenüber der herkömmlichen PMS-Strategie: additionelle MRM bei 30% der negativen Vorbefunde 72 (514), bei allen positiven Vorbefunden 24 (201).</p> <p>[4] Jährliche (undiskontierte) Gesamtkosten der Strategien unter der Annahme der Konstanz aller Parameter: PMS 143 Millionen DM; additionelle MRM bei 30% der negativen Vorbefunde 214 Millionen DM, bei allen positiven Vorbefunden 190 Millionen DM.</p> <p>[5] (Diskontierte) Kosten je zusätzlich über 10 Jahre Nachsorge gegenüber der PMS erkanntem Karzinom, Rezidiv und Sekundärkarzinom zusammen: additionelle MRM bei 30% der negativen Vorbefunde 859.445 DM, bei allen positiven Vorbefunden 1,5 Millionen DM.</p> <p>[6] (Diskontierte) Kosten je zusätzlich über 10 Jahre Nachsorge gegenüber der PMS erkanntem Karzinomjahr, Rezidiv und Sekundärkarzinom zusammen: additionelle MRM bei 30% der negativen Vorbefunde 112.547 DM, bei allen positiven Vorbefunden 188.984 DM.</p> <p>[7] Vergleich der Anzahl falsch-positiver Befunde und deren Folgen über 10 Jahre Nachsorge gegenüber der PMS-Strategie: additionelle MRM bei allen positiven Vorbefunden minus 70028 falsch-positive Befunde, minus 40.266 Eingriffe; Kosten je vermiedenem Eingriff 941 DM.</p> <p>[8] Die ‚reine‘ MRM-Strategie ist teurer als andere Strategien; generell führen nur extreme Annahmenveränderung zu starken Ergebnisabweichungen.</p>
Schlussfolgerung	Setzt man bei negativem PMS-Vorbefund die MRM ein, um zusätzliche Karzinome zu entdecken, dann liegen (aufgrund von Nachholeffekten des weniger präzisen PMS-Verfahrens über den Nachsorgezeitraum hinweg) die Kosten je zusätzlich entdecktem Karzinom relativ hoch. Setzt man die MRM jedoch zur Abklärung positiver PMS-Vorbefunde ein, dann können zu zusätzlichen Kosten in erheblichem Maß falsch-positive Befunde und unnötige - zum Teil stationär durchgeführte - Eingriffe eingespart werden; die Kosten je vermiedenem Eingriff sind niedrig. Eine Durchführung der MRM in Zentren verbilligt diese Strategien. Das zugehörige Biopsieverfahren befindet sich am Übergang von der Forschung zur Praxis.

Die ökonomische Evaluation der Magnetresonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mammakarzinomen - Executive Summary -

R. Leidl, T. Klose, G. Kuhfuß-Karitzky

1. Hintergrund und Fragestellung

Ende 1998 wurde ein Bericht der medizinischen Hochschule Hannover publiziert, in dem zwei Bereiche ausgewiesen wurden, für die nach dem Stand der Literatur wissenschaftliche Evidenz für einen additiven Nutzen der Magnetresonanztomographie in der Diagnostik des Mammakarzinoms (MRM) vorlag. Einer dieser Bereiche, die Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms nach brusterhaltender Therapie oder nach Brustwiederaufbau, betrifft auf nationaler Ebene gesehen potentiell eine sehr hohe Zahl von Patientinnen. Da sich die genannte Studie nur mit den medizinischen, nicht aber mit den wirtschaftlichen Aspekten eines möglichen Einsatzes der MRM befasst hatte, ökonomische Fragen aber bei Entscheidungen über einen möglichen Einsatz dieses Diagnoseverfahrens – nicht zuletzt bei den Beratungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen – zu berücksichtigen sind, erging an die Autoren dieser Studie von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung der Auftrag, die Kosteneffektivität der Erstellung diagnostischer Information durch den zusätzlichen Einsatz der MRM im Vergleich zu den herkömmlichen Diagnoseverfahren aus Palpation, Mammographie und Sonographie (PMS) zu ermitteln. Zum Einsatz der MRM in diesem Indikationsgebiet konnten in der Literatur oder anderen Sekundärquellen weder Daten zu den Kosten noch zu den Ausgaben oder gar Studien zur Wirtschaftlichkeit identifiziert werden. Daher musste von Grund auf eine Kostenkalkulation durchgeführt und ein Modellrahmen entwickelt werden, um die Wirtschaftlichkeit des MRM-Verfahrens im Vergleich zu den herkömmlichen Diagnoseverfahren beschreiben zu können.

Im Einzelnen waren insbesondere die Kosten der MRM selbst zu ermitteln, die Kosten unterschiedlicher diagnostischer Strategien im Vergleich darzustellen, wobei diese zunächst auf die Effektgröße „entdecktes Rezidiv“ zu beziehen war, eine Kostenabschätzung für falsch-positive Befunde zu ermitteln und eine Abschätzung des finanziellen Gesamtbedarfs des jeweiligen Vorgehens für ganz Deutschland vorzulegen. Dabei sollte die Perspektive des Finanzierungsträgers Gesetzliche Krankenversicherung im Vordergrund stehen. Die Untersuchung hatte alle Aspekte des diagnostischen Vorgehens über einen Nachsorgezeitraum von 10 Jahren zu berücksichtigen. Nicht eingeschlossen wurden therapeutische und gesundheitliche Folgen der unterschiedlichen Diagnosestrategien für die Patientinnen, da nach dem heutigen Stand der Literatur für eine quantitative Integration dieser Folgen in eine Modellierung keine ausreichende Datenbasis aus Studien aus der Literatur vorliegt. Da ebenfalls aus Gründen der Datenverfügbarkeit die für eine Modellierung erforderlichen spezifischen Daten für Frauen mit primärem oder sekundärem Brustwiederaufbau für eine qualitative gleichwertige Modellierung nicht ausreichten, konzentriert sich die im Folgenden berichtete Untersuchung auf die Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie. Es wird davon ausgegangen, dass etwa zwei Drittel der wegen Mammakarzinom in Deutschland erstmals operierten Frauen diesem Eingriffsverfahren unterzogen werden.

2. Evaluationsansatz

In diesem Abschnitt wird das Konzept dargestellt, mit dem Wirtschaftlichkeit von drei Typen von diagnostischen Strategien untersucht wurde: die herkömmliche Diagnostik mit Hilfe des PMS-Verfahrens, der additionelle Einsatz der MRM zum herkömmlichen Verfahren und ferner die primäre (oder ‚reine‘) MRM als Diagnoseverfahren. Der additionelle Einsatz der MRM nach einem Vorbefund durch die PMS-Diagnostik kann zu zwei Zielsetzungen erfolgen:

- nach negativem Vorbefund durch die PMS, bei dem auch Karzinomfälle übersehen worden sein können, mit dem Ziel der Entdeckung zusätzlicher Karzinome
- nach positivem Vorbefund durch die PMS, bei dem auch ein unzutreffender Karzinombefund vorliegen kann, mit dem Ziel des Ausschluss des Karzinomverdachts und damit der Verminderung der Folgen falsch-positiver Befunde (psychische und physische Belastung für die Patientin, Kosten von Eingriffen).

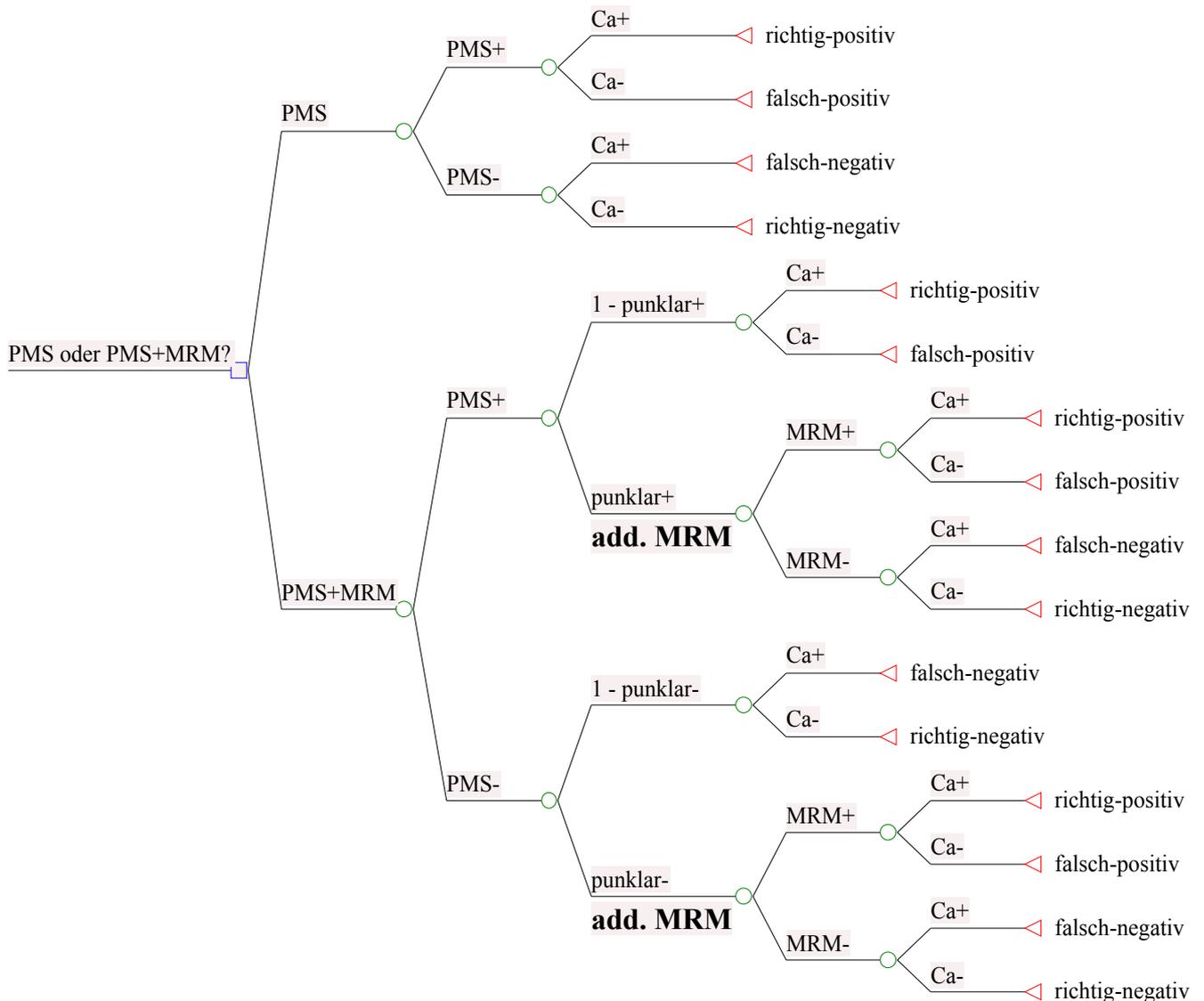
In beiden Fällen kann der Einsatz der MRM auf unklare bzw. suspekte Fälle eingeschränkt werden. Neben dem eigentlichen Diagnoseverfahren wird auch die weitere diagnostische Abklärung der in einer Strategie als Test-positiv befundenen Fälle betrachtet. Hierzu gehörten die interventionelle Abklärung durch Biopsie, durch einen operativen Ansatz (Probeexcision, gegebenenfalls mit weiterführender Operation) sowie die Abklärung durch Wiederholungsdiagnostik nach Wartezeit. Die Diagnostikfolgekosten sind bei der Kalkulation der Gesamtkosten zu berücksichtigen.

Eine weitere Komplikation des Evaluationsansatzes ergibt sich aus der Notwendigkeit, im Rahmen der Nachsorge neben der voroperierten Brust auch die Diagnostik des möglichen Auftretens von Sekundärkarzinomen in der kontralateralen Brust einzubeziehen. Bei Verwendung einer sogenannten Mammapoppelpule im MRM-Verfahren wird dieser Befund sozusagen automatisch mitgeliefert. Im Modell sind daher Kosten, Folgekosten und Effekte der Diagnostik des Sekundärkarzinoms zu integrieren. Ferner kommt zum Vergleich der diagnostischen Strategien zu einem Diagnosezeitpunkt der Vergleich über den gesamten Nachsorgezeitraum. Dabei können eine Reihe von dynamischen Effekten auftreten, etwa durch Verbleiben von nicht entdeckten, erkrankten Fällen in der Nachsorgekohorte.

Als erstes wird der Vergleich der Rezidivdiagnostik durch die herkömmliche Strategie und durch additionelle MRM-Verfahren zu einem Diagnosezeitpunkt dargestellt. Dies erfolgt am Besten mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes (vgl. Abbildung X1). Dabei können die Testergebnisse unter Berücksichtigung des tatsächlichen Vorliegens der Erkrankung vier Kategorien zugeordnet werden.

Der obere Teil von Abbildung X1 zeigt diese Zuordnung für ein Testverfahren, wobei die PMS als ein Verfahren dargestellt wird. Im unteren Teil wird bei Vorliegen eines unklaren (negativen oder positiven) PMS-Vorbefunds die MRM als zusätzliches Diagnoseverfahren eingesetzt. Nach den Definitionen der Testeigenschaften und nach den Regeln der Entscheidungstheorie lassen sich bei einer vorgegebenen Prävalenz der Erkrankung alle Ergebnisse dieses Entscheidungsbaumes aus den in der Literatur vorfindbaren Testeigenschaften Sensitivität und Spezifität errechnen.

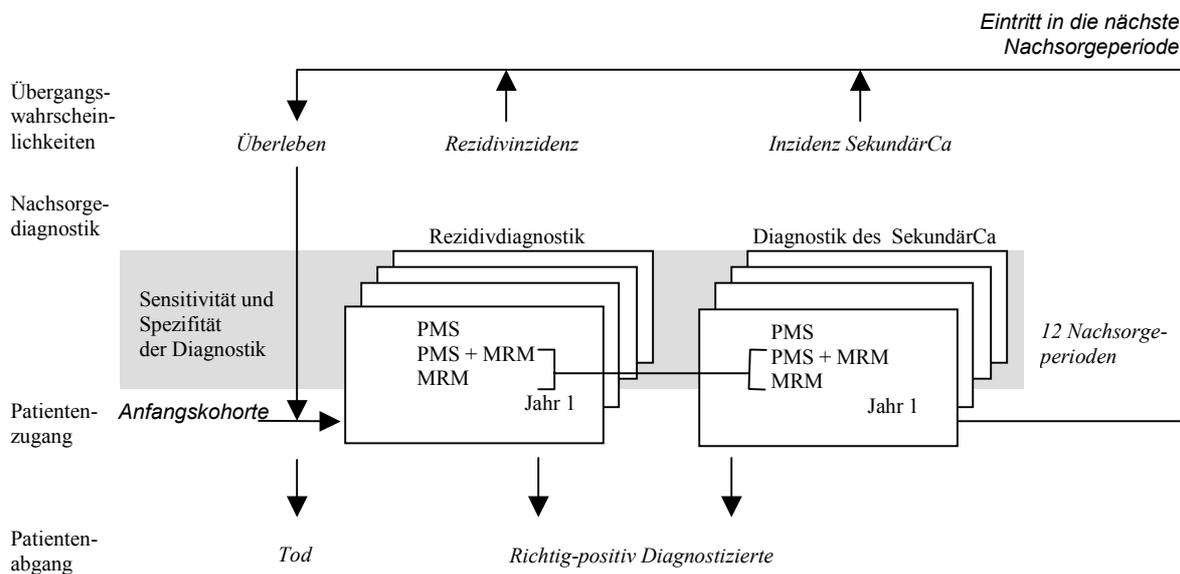
Abbildung X1: Entscheidungsbaum der additionalen MRM im Vergleich zur herkömmlichen Strategie PMS in der Rezidivdiagnostik



An den verschiedenen Testresultaten können Kostengrößen angeknüpft werden. So fallen bei richtig-positiven Befunden Kosten der Diagnostik, aber auch Folgekosten durch Abklärung des suspekten Befundes durch Biopsie oder Wiederholungsdiagnostik an. Kosten eines operativen Eingriffs werden hier nicht angesetzt, da sie bereits der Therapie zugerechnet werden. Im Fall der falsch-positiven Befunde sind die Kosten eines operativen Eingriffs jedoch anzusetzen, da sie durch das unzutreffende Testergebnis bedingt sind. Bei falsch-negativen und richtig-negativen Befunden fallen nur die Kosten der diagnostischen Maßnahme an. Auf der Effektseite dienen zunächst die richtig-positiven Befunde für die Berechnung der Ergebnisgröße. Schließlich bestimmen die Variablen ‚punklar‘ das Ausmaß, in dem zusätzlich zum – positiven oder negativen - Vorbefund durch die PMS eine MRM durchgeführt werden soll. Im Fall eines negativen Vorbefunds lässt sich zudem im Modell eine höhere Prävalenz der Erkrankung unter den der additionalen MRM zugewiesenen Patienten als unter den nicht diesem Verfahren Zugewiesenen abbilden (ein Phänomen, das bei einer zutreffenden Auswahl von suspekten Vorbefunden auftreten könnte).

Eine zentrale Aufgabe lag in der Modellierung des Diagnosegeschehens über den Nachsorgezeitraum von 10 Jahren. Hierzu war es erforderlich, ein dynamisches Kohortenmodell zu konstruieren, in dem die zunächst für einen Zeitpunkt dargestellte Diagnostik immer neu an der Kohorte der jeweils verbleibenden Frauen angesetzt wird. Eine Übersicht über das dynamische Kohortenmodell gibt Abbildung X2. Die wesentlichen Einflussfaktoren der Dynamik sind durch die Ausscheidewahrscheinlichkeiten aus dem Modell, durch das Neuauftreten von Karzinomen und durch die Erkennungsleistung des jeweiligen diagnostischen Verfahrens zu den verschiedenen Diagnosezeitpunkten gekennzeichnet. Im Grundmodell scheiden alle richtig-positiven erkannten Rezidive aus der hier beschriebenen Nachsorge aus, falsch-negative Befunde verbleiben in der Kohorte als Karzinomfälle, tatsächlich nicht erkrankte (falsch-positive und richtig-negative Fälle) verbleiben, unterliegen aber in der Folgeperiode der Inzidenz von Karzinomen.

Abbildung X2: Übersicht zum dynamischen Kohortenmodell über den Nachsorgezeitraum von 10 Jahren



Gemäß den aus der Literatur gewonnenen Nachsorgeschemata erfolgt die Rezidivdiagnostik in den ersten drei Jahren nach Operation in einem halbjährlichen Rhythmus, danach jeweils in einem jährlichen Rhythmus.

Im Modell ergeben sich im Fall eines nicht entdeckten Rezidivs keine negativen Konsequenzen für die betroffene Frau. In einem längeren Nachsorgezeitraum kann ein ‚schlechteres‘ Diagnoseverfahren dieses Rezidiv eventuell zu einem späteren Zeitpunkt nach wiederholten Tests entdecken. Die Effektgröße ‚entdeckte Rezidive‘ bildet eine solche spätere Entdeckung nicht adäquat ab. Um das frühzeitige Erkennen von Rezidiven erfassen zu können, wurde deshalb ein neues Konzept eingeführt. Mit dem Auftreten eines Rezidivs/Karzinoms werden – unter der Annahme einer Nicht-Entdeckung - bis zum Ausscheiden der Frau aus der Nachsorgekohorte Lebensjahre mit Karzinom, sogenannte Karzinomjahre definiert (Abbildung X3). Mit der Entdeckung des Karzinoms können analog entdeckte Karzinomjahre formuliert werden; die Leistung einer frühzeitigeren Entdeckung kann dann durch eine höhere Anzahl entdeckter Karzinomjahre oder durch einen höheren Anteil entdeckter Karzinomjahre abgebildet werden.

Abbildung X3: Karzinomjahre und entdeckte Karzinomjahre

Periode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Resultat
Patientin x											7 Karzinomjahre
											4 entdeckte Karzinomjahre

Legende: Karzinom, unentdeckt Karzinom, entdeckt

Parallel zur Modellierung der Rezidivdiagnostik ist die Diagnostik des Sekundärkarzinoms formuliert. In der hier untersuchten Fragestellung tritt die MRM dabei nur dann in Erscheinung, wenn sie im Rahmen der Rezidivdiagnostik eingesetzt wurde und automatisch einen Befund für die kontralaterale Seite mitliefert. Zur adäquaten Modellierung der dabei auftretenden Prävalenzen von Sekundärkarzinomen musste auch die Nachsorgediagnostik des Sekundärkarzinoms der kontralateralen Seite mit herkömmlichen Methoden modelliert werden. Dabei unterschieden sich die Testeigenschaften bei der Diagnostik dieses Tumortyps von denjenigen der Diagnostik von Rezidiven. Außerdem musste der in diesem Bereich abweichende, nämlich stets jährliche Rhythmus der Nachsorgediagnostik berücksichtigt werden. Für eine detaillierte Darstellung der Diagnostikmaßnahmen zu einzelnen Zeitpunkten und die genaue Ausformulierung der Gleichungen des dynamischen Kohortenmodells wird auf den Hauptbericht verwiesen.

Aufgrund der Komplexität des Ansatzes und der langen Beobachtungszeit war eine eigene Programm-entwicklung zum Modell erforderlich, die in einem MS-Excel Tabellenkalkulationsprogramm implementiert wurde. Die vorliegende Programmversion wurde vielfach auf Konsistenz und Plausibilität getestet. In das Programm integriert sind auch die Modellierungsansätze, mit denen aus der Literatur gewonnenen Daten zu den Übergangswahrscheinlichkeiten die Werte für jeden einzelnen Modellzeitpunkt errechnet wurden. Dies erfolgte mit Hilfe der zwei-parametrischen Weibull-Verteilung, die auf einem Ansatz mit variablen Hazardraten beruht und mit deren Hilfe ein Berechnungsverfahren für die zu jedem Zeitpunkt im Modell benötigten Werte auf Basis der in der Literatur vorfindbaren 5 und 10 Jahreswerten der entsprechenden Ereignisse entwickelt wurde.

Der Dateninput zum epidemiologischen Teil des Modells beruht auf Literaturlauswertungen zu den Übergangswahrscheinlichkeiten und Testcharakteristika, die im folgenden Abschnitt 3 behandelt werden. Anschließend werden die Berechnungsgrundlagen für die Leistungsmuster und deren Bewertung für die Kostenseite behandelt, wobei insbesondere auf die neu zu kalkulierende Posten des MRM-Verfahrens eingegangen wird.

3. Epidemiologische Daten

Ziel der Erhebung der epidemiologischen Daten war die Erfassung der derzeitigen Datenlage zur Situation der diagnostischen und therapeutischen Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland, die über einen Zeitraum von 10 Jahren in der Nachsorge betreut werden.

Grundlage der Datenerhebung war eine systematische Literaturrecherche. Die in der vollständigen und aktuellen Literatursuche identifizierten relevanten Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden in das Modell einbezogen. Die für das Modell erforderlichen Variablen wurden festgelegt und die zugehörigen relevanten Basiswerte konnten durch Berechnung der Mittelwerte für die Grundstruktur des Modells ermittelt werden. In der vorliegenden Modellierung wird die Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Stabilität des Modells nach dem traditionellen Ansatz mittels Variation der Modellannahmen über einen Streuungsbereich, der durch die minimalen und maximalen in der Literatur gefundenen Werte definiert wird, durchgeführt. Für den Streuungsbereich der Variablenwerte für die erweiterte Modellierung wurden die höchsten und niedrigsten in der vorhandenen Literatur beschriebenen

Werte zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeitsbereiche und zur Überprüfung der Stabilität der Basisannahmen eingesetzt.

Das primäre Ziel der Literatursuche, die Erhebung möglichst vollständiger und aktueller epidemiologischer Daten zum Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie oder nach Mastektomie mit anschließender rekonstruktiv-chirurgischer Versorgung in Deutschland konnte nicht für sämtliche Parameter erreicht werden. Die Ergänzung der für Deutschland vorliegenden Daten erfolgte durch Einsatz der derzeit besten in der Literatur verfügbaren Datenqualität aus Studienergebnissen ausländischer Studien. Die Modellannahmen wurden mittels Sensitivitätsanalysen überprüft.

Die Inzidenz des Mammakarzinoms konnte - beruhend auf aktuellen Schätzdaten des Robert Koch Instituts - mit 45.800 neuerkrankten Frauen pro Jahr eingesetzt werden. Daten zur aktuellen Prävalenz konnten den Angaben der International Agency for Research on Cancer entnommen werden. Zuverlässige Daten zur zukünftigen Entwicklung dieser Parameter in Deutschland konnten nicht ermittelt werden. Zur Situation der chirurgischen Versorgung des Mammakarzinoms in Deutschland und zur Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Operationsverfahren dienten Statistiken einzelner Kliniken als Informationsquelle. Modellannahme unter Berücksichtigung der Begrenzung des Datenmaterials ist, daß 65% der Frauen mit Brustkrebs in Deutschland brusterhaltend operiert werden können. Daten zur rekonstruktiv-chirurgischen Versorgung in Deutschland konnten im vorliegenden Modell mangels ausreichender Datenqualität nicht eingesetzt werden. Das Nachsorgeschema im Modell beruht auf den gültigen deutschen Leitlinien zum Follow-Up für Patientinnen nach brusterhaltender Therapie.

Der Basiswert der Inzidenz von Lokalrezidiven über einen Zeitraum von 10 Jahren wurde auf Grundlage der Ergebnisse großer randomisierter Studien und Beobachtungsstudien auf Basis der kumulativen Rezidivinzidenz von 6,5% nach 5 Jahren (2,3-9) und von 12,4% (3-19) nach 10 Jahren berechnet und eingesetzt. Aus diesen Studien wurden auch die Daten zur Inzidenz von Sekundärkarzinomen der kontralateralen Brust entnommen und auf Basis der Werte für die kumulative Inzidenz von 3,5% (2,2-4,5) nach 5 Jahren und 8% (2-10,5) nach 10 Jahren berechnet. Der Basiswert der relativen Überlebenswahrscheinlichkeit nach brusterhaltender Therapie (BET) konnte aus den Studienergebnissen mit 87,2% (80,5-92) für 5 Jahre und 76,5% (65-90%) nach 10 Jahren berechnet und eingesetzt werden. Die Werte wurden als beste verfügbare Daten in die Modellannahmen aufgenommen. In der Interpretation der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß Informationen zu den Kovariablen der zentralen Variablen im Modell (z.B. Tumorstadium bei Erstdiagnose, Menopausestatus, Hormonrezeptoren, Begleittherapie) für Deutschland nicht ermittelt werden konnten, mit denen eine exakte Anpassung der Ergebnisse der ausländischen Arbeitsgruppen evtl. möglich gewesen wäre. Der Einsatz der Ergebnisse erfolgt unter der Annahme, daß mit den Werten aus dem verfügbaren Datenmaterial die Situation in Deutschland angemessen modelliert werden kann.

Daten der Testeigenschaften (Sensitivität/Spezifität) der in der Nachsorge routinemäßig eingesetzten PMS-Verfahren und der MRM zur Diagnose von Lokalrezidiven nach BET und Daten der Testeigenschaften zur Diagnose von Primärtumoren der kontralateralen Brust wurden auf Basis der derzeit besten verfügbaren Daten aus Studienergebnissen publizierter Untersuchungen zum Thema eingesetzt. Die Sensitivität der Rezidivdiagnostik mit PMS wurde mit 72,7% (54-100), die Spezifität mit 69,7% (65-77) angenommen, die Werte für die Diagnostik mit zusätzlicher MRM mit 98% (90-100) für die Sensitivität und 93,2% (85-100) für die Spezifität. Für die Sensitivität der PMS in der Sekundärkarzinomdiagnostik wurde ein Basiswert von 78,4% (55-89) und für die Spezifität 73,5% (27-92) eingesetzt. Hier ergab sich für die additionelle MRM eine Sensitivität von 93,4% (63,2-100) und eine Spezifität von 72,4 (15-100). Für die Diagnostik mit der reinen MRM in der Primärtumordiagnostik waren in nur wenigen Publikationen Angaben zu finden, hier wurde eine Sensitivität von 89,1% (82,5-92) und eine Spezifität von 70,7% (63,2-82,5) angenommen.

Aussagen zu Auswirkungen des Einsatzes der zur Zeit gültigen Nachsorgeschemata auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten oder auf die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen nach BET waren auf Grundlage der von uns identifizierten Publikationen praktisch nicht möglich. Andererseits er-

scheint auf der Basis der Erhebung der epidemiologischen Daten und der Daten der Testeigenschaften eine Einschätzung der Situation in Deutschland möglich und – nach dem Konzept der besten verfügbaren Evidenz - der Einsatz der Daten in das vorliegende Modell vertretbar.

4. Kostendaten

Die Bestimmung der Kosten wurde aus der Perspektive des Ausgabenträgers, der Gesetzlichen Krankenversicherung, durchgeführt. Die Grundlage der Kostenmessung bilden daher die in der GKV gültigen Vergütungsformen, insbesondere der EBM. Das Bezugsjahr der Kostenberechnungen ist 1998. Im EBM existieren keine Gebührenordnungspositionen zur Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma, so dass diese im Rahmen der Studie bestimmt werden mussten. Es wurde daher in zwei Schritten vorgegangen: erstens wurden die Kosten der MRM-Untersuchung und der MRT-gestützten Biopsie der Mamma kalkuliert, zweitens wurde die Bestimmung der Kostenvariablen für die Modellberechnungen durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde eine Kalkulation nach dem Schema zur Berechnung der Gebührenordnungspositionen des EBM durchgeführt. Die Erhebung der erforderlichen Daten erfolgte primär in drei radiologischen Praxen, die Angaben zu den Leistungshäufigkeiten kernspintomographischer Untersuchungen, ihrer Geräteausstattung und dem Untersuchungsaufwand für MRM-Untersuchungen machten. Da die Praxen keine MRT-gestützten Biopsien durchführen, wurden die erforderlichen Daten zur Geräteausstattung und dem Arbeitsaufwand in universitären Zentren und bei den Anbietern von Biopsiespulen erhoben. Auf Basis dieser Daten wurden die Punktzahl je Untersuchungssequenz der MRM berechnet und gemäß minimalen und maximalen Angaben Streuungsbereiche bestimmt. Ferner wurden entsprechende Werte unter der Annahme berechnet, dass MRM und MRT-gestützte Biopsie ausschließlich in spezialisierten Zentren durchgeführt würden.

Mit Unterstützung der Praxen wurden im zweiten Schritt für alle Kostenvariablen Standardleistungspakete definiert. Alle Leistungen wurden mit dem kalkulatorischen Punktwert von 0,10 DM bewertet. Ferner wurde jeweils ein Streuungsbereich bestimmt, der sich aus den Unterschieden in der Abrechnung zwischen den Praxen und bei den kernspintomographischen Verfahren außerdem aus der Streuung der Kosten für die Untersuchungen und für Kontrastmittel ergibt. Zusätzlich zu den Gebührenordnungsnummern der reinen Untersuchung, wie sie oben für die MRM und die MRT-gestützte Biopsie angegeben wurden, fallen ferner Konsiliarpauschalen und weitere Gebührenordnungspositionen sowie Kosten für Kontrastmittel bei den kernspintomographischen Verfahren und für Punktionsnadeln bei der Biopsie an.

Die Kosten der PMS liegen bei 99,30 DM (89,00-120,00), die Kosten der Biopsie nach PMS sind mit 98,50 DM (91,50-105,50) anzusetzen. Für die MRM ergeben sich Kosten in Höhe von 986,76 DM (756,68-1.337,32) und für die MRT-gestützte Biopsie 1.228,74 DM (847,50-1.760,50); dabei sind bei der MRM durchschnittlich 10,36 Sequenzen und bei der MRT-gestützten Biopsie 5 Sequenzen einberechnet. Bei Durchführung der Verfahren in Zentren liegen die Kosten bei 872,80 DM für die MRM und 823,74 DM für die Biopsie. Es wurde unterstellt, dass bei 15% der Untersuchungen jeweils eine Biopsie durchgeführt wird (Streuung: 0-30%). Für die Kosten bei falsch-positivem Befund wurde angenommen, dass entweder eine Follow-up Untersuchung mit dem jeweiligen Verfahren oder eine offen-chirurgische Biopsie mit kurzem Krankenhausaufenthalt durchgeführt wird. Diese Kosten belaufen sich auf ca. 889,19 DM bei falsch-positivem Befund nach PMS, nach der MRM liegen diese bei ca. 1.332,92 DM.

Die Kalkulation der MRM und der Biopsie ist wegen der Verwendung des Kalkulationsschemas zur Berechnung von Gebührenordnungsnummern prinzipiell konsistent mit der Verwendung des EBM in der Definition von Leistungspaketen. Bei einer Einführung in den EBM kann es allerdings zu Abweichungen vom kalkulierten Wert kommen.

11. Anhang
11.6. Ökonomische Studie: Leidl R, Klose T, Kuhfuss-Karitzky G. Die ökonomische Evaluation der Magnet-Resonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mamma-Karzinomen. Universität Ulm, Abteilung Gesundheitsökonomie, Dezember 1999.
-

Die Kostenerhebung zur MRM beruht auf der kleinen Stichprobe von 3 Praxen und auf detaillierten Erhebungen bei 36 Patientinnen. Die Repräsentativität der Praxen für eine allgemeine Nachsorge von Frauen, die wegen Mammakarzinom voroperiert wurden, durch niedergelassene Radiologen kann nicht beurteilt werden. Es ergibt sich durch Unterschiede in den Arbeitsabläufen der Untersuchungen zwischen den Praxen eine beträchtliche Streuung um den Basiswert. Im DKG-NT wird die MRM mit 724 DM bewertet. Nach GOÄ ergeben sich bei einem Faktor von 2,3 Kosten in Höhe von ca. 1050 DM. Der Basiswert liegt also im Bereich anderweitig verwendeter Gebührenordnungen und wird als valider Wert für die Kosten eingeschätzt.

Das Kostenkonzept wird als konsistent und als kompatibel mit dem Evaluationsansatz und seiner Modellimplementation angesehen. Die Bestimmung der Kosten beruht auf detaillierten und indikations-spezifischen Leistungsmustern, durch die neben den Basiswerten begründete Eingrenzungen möglicher Variationen der Kostengrößen vorgenommen werden konnten.

5. Ergebnisse

Die Analyse der Kosten, Ergebnisgrößen und Kosten-Effektivitätsrelationen für die diagnostischen Strategien zu einem Zeitpunkt und über die ganze Nachsorge, bezogen auf die Diagnostik von Rezidiven und Sekundärkarzinomen und erweitert um Prüfungen der Auswirkungen von Parameteränderungen beschreiben eine Vielzahl von Resultaten, die im Hauptbericht systematisch dargestellt werden¹. Hier wird eine Auswahl zentraler Ergebnisse berichtet. Sie konzentriert sich auf die Kosten je Fall bei einer Diagnose, auf die über den gesamten Nachsorgezeitraum für Deutschland hochgerechneten Resultate für die Gesamtdiagnostik und auf multivariate Sensitivitätsanalysen zur Rezidivdiagnostik. In den berichteten Resultaten wurden Kosten und Effekte jeweils mit 5% diskontiert.

¹ Eine Differenzierung nach Tumorarten und -stadien war jedoch in dieser bevölkerungsbezogenen Analyse nicht möglich.

11. Anhang
 11.6. Ökonomische Studie: Leidl R, Klose T, Kuhfuss-Karitzky G. Die ökonomische Evaluation der Magnet-Resonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mamma-Karzinomen. Universität Ulm, Abteilung Gesundheitsökonomie, Dezember 1999.

Tabelle X1: Ergebnisse des Kohortenmodells für Deutschland über 10 Jahre Nachsorge, Diagnostik von Rezidiv und Sekundärkarzinom

PMS	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
-----	-----------------------------------	-----------	------------------------------	--------------------------------	---

ABSOLUTWERTE

Diagnostik/Anzahl der durchgeführten Verfahren

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
PMS-Verfahren	488581	487820		488709	486994	487920
MRM-Verfahren		55745	268592	83325	268335	138761

Testergebnisse

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
richtig-positive Fälle	4102	4174	4206	4126	4234	4186
falsch-positive Fälle	138151	145183	151397	68123	91645	75136
falsch-negative Fälle	1409	888	444	1408	155	867
richtig-negative Fälle	344920	347919	381138	430383	440637	433358
erkannte Ca-Jahre (diskontiert)	16751	17265	17683	16952	17886	17401

unnötige Eingriffe

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
Biopsien	20723	21777	22710	10218	13747	11270
OPs	58714	61703	64344	28952	38949	31933
gesamt	79437	83480	87053	39171	52696	43203

Kosten in mio DM

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
insgesamt	114	172	367	152	337	209

Durchschnittliche Kosten-Effektivität in DM

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
Kosten je erkanntem Ca	35155	51856	109176	46449	99483	62631
Kosten je erkanntem Ca-Jahr	6824	9969	20733	8978	18822	11997

DIFFERENZ ZUR PMS-STRATEGIE

Diagnostik (absolute Differenz)

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
PMS-Verfahren		-761	-488581	128	-1587	-661
MRM-Verfahren		55745	268592	83325	268335	138761

Testergebnisse (absolute Differenz)

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
richtig-positive Fälle		72	104	24	132	84
falsch-positive Fälle		7032	13246	-70028	-46506	-63015
falsch-negative Fälle		-521	-965	-1	-1254	-542
richtig-negative Fälle		2999	36218	85463	95717	88438
Erkannte Ca-Jahre (diskontiert)		514	932	201	1135	650

unnötige Eingriffe (absolute Differenz)

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
Biopsien		1055	1987	-10504	-6976	-9452
OPs		2989	5630	-29762	-19765	-26781
gesamt		4043	7616	-40266	-26741	-36234

Kosten in mio DM (absolute Differenz)

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
insgesamt		58	252	38	222	94

Inkrementelle Kosten-Effektivität in DM

	PMS-Verfahren	PMS und add. MRM bei 30% von PMS-	reine MRM	PMS und add. MRM nur in PMS+	PMS und add. MRM in jedem Fall	PMS und add. MRM in PMS+ und 30% von PMS-
Kosten je zusätzlich erkanntem Ca		859445	2377385	1538799	1682427	1159104
Kosten je zusätzlich erkanntem Ca-Jahr		112547	270905	188984	195945	145313
Kosten je vermiedenem Eingriff				941	8314	2607

Anmerkung: Anzahl der über 10 Jahre aufgetretenen Rezidive 2888, der Sekundärkarzinome 1367, insgesamt 4255, der aufgetretenen Rezidivjahre 11944, Jahre mit Sekundärkarzinom 6401, zusammen 18345. Kosten und Effekte wurden mit 5% diskontiert; vermiedene Eingriffe wurden nicht diskontiert. Diskontierte entdeckte Karzinome: PMS 3252, PMS und add.MRM bei 30% von PMS- 3319, reine MRM 3358, PMS und add.MRM nur in PMS+ 3276, PMS und add.MRM in jedem Fall 3384, PMS und add.MRM in PMS+ und 30% von PMS- 3333. Undiskontierte Gesamtkosten in Millionen DM:

11. Anhang
 11.6. Ökonomische Studie: Leidl R, Klose T, Kuhfuss-Karitzky G. Die ökonomische Evaluation der Magnet-Resonanztomographie zur Rezidivdiagnostik bei Mamma-Karzinomen. Universität Ulm, Abteilung Gesundheitsökonomie, Dezember 1999.

PMS 143, PMS und add.MRM bei 30% von PMS- 214, reine MRM 457, PMS und add.MRM nur in PMS+ 190, PMS und add.MRM in jedem Fall 418, PMS und add.MRM in PMS+ und 30% von PMS- 259.

Vorab werden noch Resultate zu den Kosten je Fall berichtet. Beim ersten Diagnosezeitpunkt betragen – unter Berücksichtigung der möglichen Resultate und ihrer Wahrscheinlichkeiten - die Kosten der Gesamtdiagnostik je Fall 583 DM bei der PMS, 842 DM, wenn die additionelle MRM in 30% der negativen Vorbefunde eingesetzt wird, 1.795 DM bei der reinen MRM und 737 DM bei der additionellen MRM nur bei positivem Vorbefund. Bei der additionellen MRM bei negativem Vorbefund muss damit je (gegenüber dem herkömmlichen Verfahren PMS) zusätzlich erkanntem Karzinom 145.238 DM bezahlt werden; die anderen Optionen liegen noch höher.

Nach den oben genannten Daten ist bei einer Quote von 90,1% in der Gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Frauen mit jährlich 26.823 brusterhaltend operierten Frauen zu rechnen, die Deutschland in das Nachsorgeprogramm im Rahmen der Sozialversicherung eintreten könnten. Für eine solche Kohorte werden die Werte über die zehnjährige Nachsorge in Tabelle X1 dargestellt. Aus ökonomischer Sicht entscheidend bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit sind die zusätzlichen (inkrementellen) Kosten, die durch eine bessere Diagnostik je zusätzlich erzielter Effekteinheit (erkanntes Karzinom bzw. Karzinomjahr) bezahlt werden müssen. Unter den Alternativen zur PMS stellt – wie beim ersten Diagnosezeitpunkt – die additionelle MRM bei negativem Vorbefund die kostengünstigste Strategie bezüglich der zusätzlich erkannten Karzinome dar (dabei wird im Basismodell nicht nur von 30% unklaren Fällen, sondern, für die MRM begünstigend, auch von einer um 30% durch Vorbefunde erhöhten Rezidivprävalenz unter den MRM zugewiesenen Patientinnen ausgegangen). Allerdings liegen die Kosten je zusätzlich erkanntem Karzinom bei knapp 860.000 DM. Der Einbezug des Zeitpunkts der Entdeckung durch das Konzept der Karzinomjahre senkt diesen Betrag auf gut 112.000 DM je zusätzlich entdecktem Jahr ab. Über 70 zusätzlichen Karzinomen und gut 500 zusätzlichen Karzinomjahren stehen zusätzliche Kosten in Höhe von 58 Millionen DM gegenüber.

Durch die – abgesehen von Diagnostikfolgekosten – kostenfreie Mit-Diagnostik von Sekundärkarzinomen in der kontralateralen Brust liegt dieser Bereich etwas günstiger als der Bereich der Rezidivdiagnostik, was sich insbesondere bei der reinen MRM auswirkt. Wegen der unzureichenden Leistungsfähigkeit der MRM bei bestimmten Karzinomtypen (Microkalk, In situ-Karzinomen) sind jedoch die Testeigenschaften eines alleinigen Einsatzes dieses Verfahrens vergleichsweise ungünstig.

Tabelle X2: Multivariate Sensitivitätsanalyse: Kosten-Effektivität der MRM-Strategien des Basismodells in der Gesamtdiagnostik im Vergleich zur herkömmlichen PMS

	günstigste Testeigenschaften	Günstigste Kostenstruktur	ungünstigste Kostenstruktur	ungünstigste Testeigenschaften
Zusätzliche Kosten je zusätzlich entdecktem Karzinom				
PMS+MRM	114285	661610	1143849	Wird von PMS dominiert
reine MRM	285899	1699812	3306808	
Zusätzliche Kosten je zusätzlich entdecktem Karzinomjahr				
PMS+MRM	16765	86640	149791	Wird von PMS dominiert
reine MRM	35389	193695	376814	

Anmerkungen: ungünstige Kostenstruktur = niedrigste Diagnostikkosten für PMS, höchste für MRM; ungünstige Testeigenschaften: niedrigste Sensitivität und Spezifität für MRM, höchste für PMS; Strategien des additionalen Einsatzes der MRM bei positivem PMS-Vorbefund bei der Darstellung der Endpunkte ‚entdecktes Karzinom‘ bzw. ‚Karzinomjahr‘ nicht berücksichtigt.

Bei der Untersuchung des Einflusses von Modellvariablen auf die Ergebnisse spielen die Testeigenschaften eine zentrale Rolle. Wie Tabelle X2 zeigt, wirken sich die jeweils besten bzw. schlechtesten Werte aus den in der Literatur identifizierte und eingeschlossenen Studien zu den Testeigenschaften sehr viel stärker aus als die Variationen, die als mögliche Bandbreite der Kostenvariablen angesehen wurden. Allerdings kann eine Kombination aller Annahmen im Sinne günstigster Testeigenschaften für die MRM, ungünstigster für die PMS kaum als realistisch angesehen werden. Unter diesen güns-

tigsten Annahmen lägen die Kosten je zusätzlich entdecktem Rezidivjahr bei gut knapp 17.000 DM, diejenigen je zusätzlich entdecktem Rezidiv jedoch immer noch fast 100.000 DM höher.

In einem anderen Licht erscheint die MRM, wenn sie nicht bei PMS-negativen Vorbefunden mit der Zielsetzung eingesetzt wird, übersehene Karzinome zu entdecken, sondern wenn sie bei PMS-positiven Vorbefunden eingesetzt wird, um falsch-positive Befunde herauszufiltern und damit die psychische und physische Belastung der mit dem unzutreffenden Befund konfrontierten und gegebenenfalls danach behandelten Frauen zu reduzieren und somit auch die Diagnostikfolgekosten zu vermindern. Unter den Basisannahmen werden 15% der positiven Befunde biopsiert. Für die Anteile der übrigen Frauen, die sich einer operativen Abklärung des histologisch suspekten Befunds unterziehen bzw. die nach einer Wartezeit eine Wiederholungsdiagnostik durchführen lassen, liegen keine Studiendaten vor; daher wurde von einer je hälftigen Aufteilung ausgegangen. Dies impliziert, dass in der herkömmlichen Strategie über den gesamten Nachsorgezeitraum in der Kohorte bei voller Teilnahme 138.151 falsch-positive Befunde und 79.437 unnötige Eingriffe anfallen würden. Ein Einsatz der MRM nur bei positivem PMS-Vorbefund würde die Anzahl dieser Befunde um über 70.000, die der Eingriffe um über 40.000 vermindern. Da trotz eingesparten Folgekosten noch zusätzliche Mittel erforderlich wären, wäre je vermiedenem Eingriff ein Betrag von 941 DM anzusetzen; bei einer kostengünstigeren Diagnostik in Zentren könnte dieser Betrag auf 692 DM absinken. Je höher der Anteil der Frauen, die zur Abklärung anstelle eines operativen Eingriffs einer erneuten Diagnostik zugeführt würden, desto höher wäre allerdings dieser Betrag. Kombinationen mit einem Einsatz der MRM bei PMS-negativem Vorbefund sind möglich, erfordern aber deutlich höhere Kosten je zusätzlich erkanntem Karzinom bzw. Karzinomjahr als die alleinige additionelle MRM bei negativem Vorbefund.

Zur Abschätzung des finanziellen Gesamtbedarfs in Deutschland in einem Jahr müssten nicht nur die Werte einer neu eintretenden Kohorte von Frauen, sondern auch die aller bereits in der Nachsorge befindlichen Frauen einbezogen werden. Eine adäquate Modellierung der für diese heterogene Gruppe zutreffenden Übergangswahrscheinlichkeiten erscheint so gut wie ausgeschlossen. Einzigem Ausweg für eine Abschätzung bietet die nicht ganz realistische Annahme, die Inzidenz des Mammakarzinoms wäre konstant und alle in der Nachsorge befindlichen Frauen könnten unter gleichen Wahrscheinlichkeiten unmittelbar in das Modell eintreten. Unter diesen Umständen könnten die nicht diskontierten Gesamtkosten einer diagnostischen Strategie über den zehnjährigen Nachsorgezeitraum als eine Abschätzung für die Kosten, die in einem Jahr zu finanzieren wären, angesehen werden (Werte siehe Anmerkung in Tabelle X1).

6. Diskussion und Schlussfolgerungen

Nach den vorliegenden Ergebnissen müssen für die zusätzliche Entdeckung von Karzinomen und Karzinomjahren durch die MRM beträchtliche Mittel aufgewendet werden. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen nur unter extremen Annahmenvariationen (insbesondere bei den Testcharakteristika) qualitativ in Frage gestellt. Ein Hauptgrund für die Resultate ist die Möglichkeit für das ‚schlechtere‘ diagnostische Verfahren, durch spätere Entdeckung frühere Fehlleistungen wieder wett zu machen. Zwar werden solche Differenzen durch das Konzept des Karzinomjahres etwas besser sichtbar gemacht. Könnte jedoch gezeigt werden, dass mit der Erkennung eines Karzinoms um ein oder zwei Jahre früher ein erheblicher Gewinn an Lebensdauer verbunden wäre, würden die differentiellen Effekte sehr viel stärker gewichtet und entsprechend formulierte Effektgrößen deutlich billiger.

Eine andere Perspektive ergibt sich, wenn die Anzahlen der falsch-positiven Befunden und der daraus abgeleiteten Konsequenzen in den Vordergrund gestellt werden. Die mit der Nachsorge verbundenen, erheblichen Belastungen der betroffenen Frauen lassen sich nach den hier vorgestellten Überlegungen durch die relativ zur herkömmlichen PMS-Diagnostik höhere Spezifität der MRM in erheblichem Maße reduzieren; der Hauptfokus eines solchen Einsatzes läge auf der Vermeidung unnötiger Eingriffe. Die Kosten je vermiedenen Eingriff liegen im Basismodell sehr niedrig, hängen aber auch von dem empirisch noch unzureichend erfassten Anteil der operativen Abklärungen ab. Die Beurteilung eines Einsatzes der MRM in diesem Sinn erhält besondere Brisanz dadurch, dass sie bei Betrachtung der

Kosteneffektivität richtig-positiver Befunde – beschränkt auf den Bereich der Rezidivdiagnostik - eindeutig vom herkömmlichen Verfahren dominiert wird; erst durch kompensatorische Effekte bei der Diagnostik des Sekundärkarzinoms entstehen in dieser Strategie überhaupt zusätzlich entdeckte Karzinomfälle. In der Kombination des Einsatzes der MRM zur Vermeidung falsch-positiver Befunde und zur Entdeckung zusätzlicher erkrankter Fälle sind wiederum hohe Zusatzkosten je richtig-positivem Fall aufzubringen. Ferner ist bei dem Kalkül zu berücksichtigen, dass die eingesparten Kosten durch vermiedene operative Eingriffe zu einem wichtigen Teil im stationären Sektor anfallen dürften. Eine Abschätzung der je Strategie relevanten Summe lässt sich leicht aus den Angaben in Tabelle X1 und der im Modell verwendete Annahme von knapp 1680 DM je operativem Eingriff ermitteln.

Wie die Resultate des Modells zeigen, müssen Entscheidungsträger im Gesundheitswesen für eine generelle Einführung bzw. Freigabe der MRM bei der Zielsetzung, zusätzliche Karzinomfälle zu entdecken, eine relativ hohe Zahlungsbereitschaft aufweisen. Eine gewisse Abmilderung – in der Größenordnung von 10% - dieser Kosten ist durch die Konzentration der MRM-Diagnostik in Zentren zu erzielen, eine weitere durch Konzentration der MRM auf Teilgruppen mit überdurchschnittlichen Erkrankungsraten, die etwa durch verdächtige Vorbefunde eingegrenzt werden konnten. Vor allem in Anbetracht der Möglichkeit, über 10 Jahre Nachsorge bis zu mehr als 70.000 falsch-positiv Befunde einzusparen, sollte ein möglicher Einsatz der MRM zur Abklärung positiver Vorbefunde erwogen werden, eine Zielsetzung, die auch zu erheblich günstigeren Bedingungen zu realisieren ist.

Generell deuten die Resultate klar darauf hin, dass unter einer regelgesteuerten Einführung der MRM eine günstigere Wirtschaftlichkeit zu erreichen ist als dies bei einer Einführung ohne Zusatzbedingungen der Fall wäre. Zu den wesentlichen hier zu berücksichtigenden Regelungen könnte die Einschränkung des MRM-Einsatzes auf positive Vorbefunde durch die herkömmliche Diagnosestrategie, die Einführung einer Kontrolle des Anteils der tatsächlich erzielten richtig-positiven Befunde und die Organisation und Durchführung der MRM-Diagnostik in Zentren sein. In diesem Zusammenhang muss auch darauf verwiesen werden, dass die hier im Modell eingesetzte MRT-gestützte Biopsie derzeit noch nicht in der Praxis der niedergelassenen Radiologen realisiert wird, sondern sich eben an der Schwelle vom Forschungsstadium zum Praxiseinsatz befindet. Aufgrund des hohen Arbeitszeitaufwands bedarf es auch besonderer Personalausstattung und organisatorischer Voraussetzungen, um die MRT-gestützte Biopsie in großem Umfang durchzuführen zu können. Inwieweit und in welchem Zeitrahmen dieses realisierbar ist, war nicht Gegenstand dieses Gutachtens, sollte aber bei Überlegungen zur Einführung von Strategien, die einen großzahligen Einsatz der MRT-gestützte Biopsien erfordern, berücksichtigt werden.

11.7. Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinie)

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

Neufassung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß

§ 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V sowie die zugehörigen Anlagen in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 460), unter gleichzeitiger Neufassung der Überschrift wie folgt neu zu fassen:

Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)

1. Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zulasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung

2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und

3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zulasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Abs. 1 Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, dass diese Kriterien nicht erfüllt werden, dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden.

zu unterbreiten und mit Unterlagen gemäß 7.1, 7.2 und 7.3 durch den Antragsteller zu belegen.

2.4 Der Antrag soll darüber hinaus Angaben zu den in 4.1 dieser Richtlinie aufgeführten Kriterien enthalten, um den beauftragten Arbeitsausschuss in die Lage zu versetzen, eine Entscheidung über die Prioritäten vorzunehmen.

3. Voraussetzungen für die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

3.1 Als „erbrachte vertragsärztliche Leistungen“ im Sinne des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V gelten Methoden und zugrunde liegende Indikationen, die im EBM enthalten sind. In Zweifelsfällen ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V einzuholen.

3.2 Die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen erfolgt auf Initiative eines der Mitglieder des Bundesausschusses im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei bezieht sich die Überprüfung auf konkrete Methoden und definierte Indikationen, auch wenn diese im EBM Bestandteil komplexer Leistungsbeschreibungen sind.

3.3 Zur Überprüfung einer bereits erbrachten, bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Methode ist durch die veranlassende Krankenkassen- oder Ärzteseite im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss schriftlich darzulegen und durch geeignete Unterlagen zu belegen, welche schwerwiegenden, begründeten Hinweise dafür vorliegen, dass die betreffende Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nicht oder nur teilweise den gesetzlichen Kriterien hinsichtlich des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ oder „Wirtschaftlichkeit“ entspricht.

4. Prioritätenfestlegung

4.1 Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, den mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

4.2. Der Arbeitsausschuss kann die Beratung einer Methode ablehnen, wenn keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 vorliegen.

4.3. Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode er-

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

folgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften und ggf. – auf Anforderung des Arbeitsausschusses – Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

6. Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 beziehungsweise Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“,

der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Abschluss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i. S. der §§ 63–65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

7. Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

– Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen

– Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode

– Abwägung des Nutzens gegen die Risiken

– Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)

– Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

– zur Relevanz der medizinischen Problematik

– zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung

– zum Spontanverlauf der Erkrankung

– zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

– Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung

– Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

8. Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (zum Beispiel: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)

II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie,

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

folgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

5. Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften und ggf. – auf Anforderung des Arbeitsausschusses – Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kriterien zu beachten.

6. Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 beziehungsweise Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“,

der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Ausschuss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der o. g. Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Bundesausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1. bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren i. S. der §§ 63–65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

7. Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

- Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen

- Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode
- Abwägung des Nutzens gegen die Risiken

- Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)
- Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

- zur Relevanz der medizinischen Problematik
- zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung
- zum Spontanverlauf der Erkrankung
- zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

- Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden

8. Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (zum Beispiel: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)

II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie,

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)¹

II a: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (so genannten Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden

II b: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (so genannten Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

II c: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

9. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Dabei folgt der Bundesausschuss dem Aufbau und der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmantelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

¹ In dieser Studie wird ein therapeutisches Konzept in einem der Studienarme durch die zu evaluierende Diagnostik induziert bzw. modifiziert, während in einem anderen Studienarm zu diesem Zwecke die bisher etablierte Diagnostik angewendet wird. Der klinische Erfolg in den Studienarmen muss anhand prospektiv festgelegter Zielgrößen verglichen werden.

10. Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend intern dokumentiert:

- der Antrag bzw. die Initiative zur Überprüfung und die Begründung
- die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung
- Beschlussempfehlung und Begründung
- gegebenenfalls Empfehlungen zur Qualitätssicherung

11. Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

- Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
- Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

1. Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren
2. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger
3. Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe
4. Stoßwellenlithotripsie bei Nierensteinen
5. Bestimmung der otoakustischen Emissionen
6. Viruslastbestimmung bei HIV-Infizierten
7. Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht

Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

1. Elektro-Akupunktur nach Voll*
2. „Heidelberger Kapsel“ (Säurewertmessung im Magen durch Anwendung der Endoradiosonde)*
3. Intravasale Insufflation bzw. andere parenterale Infiltration von Sauerstoff und anderen Gasen*
4. Oxyontherapie (Behandlung mit ionisiertem Sauerstoff-/Ozongemisch)*
5. Behandlung mit niederenergetischem Laser (Soft- und Mid-Power-Laser)*

6. Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne*
7. Immuno-augmentative Therapie*
8. Lymphozytäre Autovaccine-Therapie bei HIV-Patienten*
9. Magnetfeldtherapie ohne Verwendung implantierter Spulen*
10. Autohomologe Immuntherapie nach Kief*
11. Haifa-Therapie*
12. Doman-Delacato bzw. BIBIC-Therapie*
13. Verfahren der refraktiven Augen-chirurgie*
14. Hyperthermiebehandlung der Prostata*
15. Transurethrale Laseranwendung zur Behandlung der Prostata*
16. Hyperbare Sauerstofftherapie*
17. Bioresonanzdiagnostik, Bioresonanztherapie, Mora-Therapie und vergleichbare Verfahren*
18. Autologe Target Cytokine-Behandlung nach Klehr (ATC)*
19. Kombinierte Balneo-Phototherapie (zum Beispiel Psorimed/Psorisal, zum Beispiel Tomesa)**
20. Thermotherapie der Prostata (z. B. transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata, TUMT)**
21. Hoch dosierte, selektive UVA1-Bestrahlung**
22. Colon-Hydro-Therapie und ihre Modifikationen
23. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei orthopädischen, chirurgischen und schmerztherapeutischen Indikationen
24. Pulsierende Signaltherapie (PST)
25. Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall
26. Neurotopische Therapie nach Desnizza und ähnliche Therapien mit Kochsalzlösungsinjektionen
27. Balneophototherapie (Nicht-synchrone Photosoletherapie, Bade-PUVA)

In-Kraft-Treten

Die Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss der Ärzte
und Krankenkassen

Der Vorsitzende
J u n g

* bisher Anlage 2 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der NUB-Richtlinien

** bisher Anlage 3 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, da keine für die Beurteilung ausreichenden Unterlagen vorgelegt wurden) der NUB-Richtlinien

11.8. Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

- Körperschaft des öffentlichen Rechts -

ABTEILUNG LEISTUNGSEVALUATION

50865 Köln, 30.10.97

Postfach 41 05 40

Hausadresse:
Herbert-Lewin-Str. 3
50931 Köln

Telefon (02 21) 40 05-0
Durchwahl (02 21) 40 05-328
Telefax (zentral) (02 21) 40 80 39
Telefax (Abt.) (02 21) 40 05-178
Internet <http://www.kbv.de>
email: Evaluation@kbv.de

Vorlage für den Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

Antrag zur Überprüfung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V

Methode / Indikation:

Magnetfeld-Resonanz-Tomographie (MRT) der Mamma bei

1. unklarem Röntgenmammographie- und Sonographiebefund der Brust bei
 - Narben nach Operation wegen eines Mammakarzinoms
 - Fibrose nach Strahlenbehandlung wg. eines Mammakarzinoms
2. unklare Sonographiebefunde der Brust nach Aufbauplastik wegen eines Mammakarzinoms
3. histologisch gesichertem Lymphknotenbefall eines axillären Lymphknotens bei unauffälliger Röntgenmammographie und Mammasonographie

(Indikationen entsprechend einer Sachverständigenanhörung des Gemeinsamen Ausschusses „Qualitätssicherung“ KBV/Spitzenverbände der Krankenkasse, Stand 12.07.1996 (Anlage 1)).

Begründung:

Seit 1995 hat sich der Gemeinsame Ausschuß „Qualitätssicherung“ KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen mit der Kernspintomographie (MRT) der Mamma befaßt. Aufgrund der Ergebnisse von Sachverständigenberatungen wurde vom Gemeinsamen Ausschuß „Qualitätssicherung“ KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen gegenüber dem Bewertungsausschuß festgestellt, daß diese Untersuchungsmethode bei bestimmten Indikationen die wissenschaftliche Erprobungsphase verlassen hat und für den Einsatz in der ambulanten Versorgung als geeignet anzusehen sei. Bisher ist die MRT der Mamma im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) ausdrücklich als berechnungsfähige Leistung ausgeschlossen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung stellt daher den Antrag, die MRT der Mamma vor einer Einführung als vertragsärztliche Leistung gemäß den gesetzlichen Vorgaben in § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V zu überprüfen.

- 2 -

Bezüglich der Kriterien therapeutischer Nutzen, medizinischen Notwendigkeiten und Wirtschaftlichkeit sind folgende Aussagen zu treffen:

- zum diagnostischen Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit:

Nach Heywang-Köbrunner (Anlage 2) einer der Sachverständigen der Arbeitsgruppe MRT des Gemeinsamen Ausschusses „Qualitätssicherung“ KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen soll die MRT durch den hochsensitiven Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen im untersuchten Gewebe im Vergleich zu Mammographie und Sonographie neuartige Informationen liefern. Diese Informationen können dann zur Erkennung von Tumoren von Bedeutung sein, wenn die Beurteilung mit konventionellen Methoden eingeschränkt ist. Im besonderen Maße gelte dies für die Erkennung von Tumoren in mammographisch dichtem und schwer beurteilbarem Gewebe. Durch die mit der Anwendung der Kernspintomographie verbesserte Diagnosesicherheit sei eine Erhöhung von kurativen Therapieerfolgen möglich ohne das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen, insbesondere können die Anzahl unnötiger Biopsien gesenkt werden, die sich i.d.R. im nächsten Diagnoseschritt anschließen würden. So ergeben sich nach Meinung der Sachverständigen (Anlage 1) bei der Anwendung der MRT Vorteile in der Ausschlußdiagnostik bei Verdacht auf lokale Rezidive in vernarbtem oder durch Fibrose verändertem Brustgewebe nach Röntgenmammographie, Mammasonographie und Palpation, bei vorhandenen Implantaten nach Mammasonographie und Palpation, sowie in der Diagnosesicherung bei einem histologisch gesichertem Lymphknotenbefall eines axillären Lymphknotens bei unauffälliger Röntgenmammographie und Mammasonographie.

- zur Wirtschaftlichkeit:

Pro Jahr ist in der Bundesrepublik Deutschland von ca. 40.000 Neuerkrankungen an Mammakarzinomen auszugehen. Nach den gängigen Nachsorgeleitlinien (Anlagen 5,6) wird in den ersten drei Jahren nach OP jedes halbe Jahr, im 4.-10. Jahr nach OP pro Jahr eine Röntgenmammographie empfohlen. Geht man im ungünstigsten Fall davon aus, daß jede dieser Mammographien durch eine MRT ergänzt wird, sind für den Nachsorgebereich pro Jahr bis zu ca. 520.000 Untersuchungen zu erwarten. Unter der Annahme, daß eine doppelseitige MRT-Untersuchung der Mamma wie unter den EBM-Positionen 5520 und 5521 mit 1150 Punkten und unter der weiteren Annahme, daß wie bei Untersuchungen des Thorax bis zu fünf Sequenzen anzurechnen sind, ergibt sich somit ein finanzieller Bedarf von ca. 300 Millionen DM jährlich.

Eine Kosten-Nutzenabwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten, im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten und im Vergleich zu anderen Methoden liegt z.Zt. nicht vor.

Anlagen zur Antragsbegründung:

1. Empfehlung der Sachverständigengruppe zur MRT der Mamma des Gemeinsamen Ausschusses „Qualitätssicherung“ KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen
2. Heywang-Köbrunner SH, Stellungnahme vom 25.1.96 zur Sachverständigenbefragung des Gemeinsamen Ausschusses „Qualitätssicherung“ KBV/Spitzenverbände der Krankenkassen

\\Kbv-hv-dataluser\GRUPPE\LEVAZ-TEXTE\A1-MRT.DOC

- 3 -

3. Moser E, Bildgebende Verfahren in der Tumordignostik; Generelle Aspekte und Stellung beim Mammakarzinom. DÄ (1996) 93: 12A 759-761
4. Kaiser W.A. MR-Mammographie. Radiologe (1993) 33: 292-299
5. Nachsorgeempfehlung der Universität München (Hölzel, Mahl, Sauer, Schmid, Ulrich)
6. Nachsorgeschema der Onkologischen Schwerpunkte im Bereich der KV NR, hier OSP Bonn e.V.


Dr. Rheinberger

11.9. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Deutschen Ärzteblatt

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

– I: Evidenz aufgrund wenigstens einer richtig randomisierten, kontrollierten Studie mit Vorlage kompletter Unterlagen (vorzugsweise durchgeführt analog GCP-Standards und veröffentlicht gemäß Consort-Statement)

– IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

– IIb: Evidenz aufgrund von gut geplanten Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

– IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit beziehungsweise ohne die zu untersuchenden Interventionen

– III: Meinungen anerkannter Autoritäten aufgrund von klinischer Erfahrung, Berichte von Expertenkomitees, Konsensus-Konferenzen.

8.2 Die Unterlagen zu diagnostischen Methoden werden hinsichtlich ihrer Evidenz in folgender Rangfolge bewertet:

– Ia: Evidenz aufgrund von „Wirksamkeitsuntersuchungen“ der Diagnostik, in denen Vorteile für den Patienten belegt werden, die sich aus der Durchführung der Methode ergeben (sog. Phase-IV-Studien). Hierzu gehört auch die Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten durch den Test

– Ib: Evidenz aufgrund wenigstens einer kontrollierten Diagnose-Studie (sog. Phase-III-Studien), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurde und in der Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden

– II: Evidenz aufgrund von Studien an definierten Populationen mit und ohne

Zielkrankheit (sog. Phase-II-Studien), aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben oder die zumindest eine Berechnung erlauben und eine diagnostische Wertigkeit nahelegen

– III: Evidenz aufgrund von Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen oder deskriptiven Darstellungen.

9. Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Dabei folgt der Bundesausschuß dem Aufbau und der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmantelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

10. Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend intern dokumentiert:

– der Antrag beziehungsweise die Initiative zur Überprüfung und die Begründung

– die der Beschlüßvorlage zugrundeliegenden Unterlagen und ihre Evidenz-einstufung

– Beschlußvorschlag und Begründung

– ggf. Empfehlungen zur Qualitätssicherung.

11. Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs.1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

– Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

– Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

– Anlage C: Methoden, die den gesetzlichen Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V nicht in vollem Umfang entsprechen.

12. Der Bundesausschuß überprüft diese Richtlinien spätestens ein Jahr nach Inkrafttreten.

Inkrafttreten

Die Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bundesausschuß der Ärzte
und Krankenkassen

Der Vorsitzende
Jung

B: Bekanntmachung des aktuellen Themenkataloges des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Gemäß Nr. 5 der vorstehenden „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ veröffentlicht der vom Bundesausschuß beauftragte Arbeitsausschuß diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses werden in Kürze folgende, bereits jetzt zu Lasten der GKV erbrachte vertragsärztliche Methoden beraten:

1. Methadon-Substitution bei Hero-inabhängigen

2. Osteodensitometrie

Außerdem sollen folgende neue, d. h. bisher nicht in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Methoden prioritär beraten werden:

3. MRT der Mamma

4. Extrakorporale Stoßwellentherapie im Rahmen orthopädischer, chirurgischer und schmerztherapeutischer Behandlungen

5. Pulsierende Signaltherapie

6. Colon-Hydro-Therapie

7. Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall

8. Viruslastbestimmung bei HIV-Infizierten.

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Für nähere Erläuterungen sowie zur Festlegung der Abgabefrist für Ihre schriftliche Stellungnahme wenden Sie sich bitte zunächst an die

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Tel 02 21/40 05-3 28.

Köln, den 5. 11. 1997

Bundesausschuß der Ärzte
und Krankenkassen

11.10. Fragenkatalog

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

Fragenkatalog zur Magnet Resonanz Tomographie der Mamma (MRM)

**Bitte benennen Sie zu jeder Antwort Ihre Quellen
(z.B. Studien, Ergebnisse von Konsensuskonferenzen)**

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit:

1. Welche Methoden zur Diagnose des Mammakarzinoms stehen grundsätzlich zur Verfügung?
2. Bei welchen speziellen Indikationen bzw. diagnostischen Problemstellungen, ggf. auch der Nachsorge, ist die MRM ggf. zusätzlich zu anderen Vorbefunden notwendig?

Fragen zum diagnostischen Nutzen

3. Welche diagnostischen Aussagen der MRM sind bei welchen spezifischen Indikationen (nach 2.) gesichert?
4. Wie ist die MRM hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?
5. Wie ist die diagnostische Wertigkeit der MRM (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert), bezogen auf die unter 2. genannten Indikationen im Vergleich zu anderen Methoden?
6. Ist ein besonderer Nutzen quantifizierbar, wenn die MRM zusätzlich zu etablierten Methoden eingesetzt wird?
7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
8. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Methode verbunden?
9. Welche Untersuchungsfrequenzen werden bei den unter 2. genannten spezifischen Indikationen für notwendig gehalten und wie sind diese konsentiert?
10. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter, nach Teilresektion der Mamma)

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

11. Wie ist die Inzidenz der Erkrankungen an Mammakarzinomen in Deutschland?
12. Wie hoch sind die Kosten einer MRM?
13. Wie sind die Kosten der MRM im Vergleich zu anderen Methoden?
14. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der MRM früher eingeleitete Therapie vermieden?
15. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

11.11. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

Bundesanzeiger

www.bu-anzeiger.de

ISSN 0344-7634

G 7777

Ausgegeben am Mittwoch, dem 17. Oktober 2001
Jahrgang 53

Nummer 194 – Seite 21 965

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung einer Änderung der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

[1590 A]

(BUB-Richtlinien)
Vom 23. August 2001

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seinen Sitzungen am 3. Mai 2001 und 23. August 2001 beschlossen, die Anlage A der BUB-Richtlinien in der Fassung vom 10. Dezember 1990 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert am 16. Oktober 2000 (BAnz. 2001 S. 685), wie folgt zu ergänzen:

„9. Magnetresonanztomographie der weiblichen Brust (MRM) bei den Indikationen

- Rezidivabschluss eines Mamma-Karzinoms nach brusterhaltender Therapie (Operation und/oder Radio) oder nach primärem oder sekundärem Brustwiederaufbau, wenn Mammographie und Sonographie nicht die Dignität des Rezidivverdachts klären.
- Primärtumorsuche bei histologisch gesicherter axillärer Lymphknotenmetastase eines Mamma-Karzinoms, wenn ein Primärtumor weder klinisch noch mit den bildgebenden Verfahren Mammographie oder Sonographie dargestellt werden konnte.

Empfehlungen zur Qualitätssicherung und zu den erforderlichen Aufzeichnungen gemäß § 135 Abs. 1 Nr. 2 und 3 SGB V

1. Leistungen der Kernspintomographie der Mamma können in der vertragsärztlichen Versorgung nur dann ausgeführt und abgerechnet werden, wenn zuvor bestimmte Anforderungen an die Strukturqualität – insbesondere an die fachliche Befähigung des Arztes und an die apparative Ausstattung des Kernspintomographierätes – erfüllt und gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung nachgewiesen werden. Hierzu gehören:
 - Der Arzt muss über eingehende Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten in der allgemeinen Kernspintomographie verfügen sowie eine ausreichende Mindestanzahl von kernspintomographischen Untersuchungen der Mamma (einschl. pathologischer Befunde) unter der Anleitung eines fachkundigen Arztes durchgeführt und befundet haben.
 - Zur Sicherstellung einer dauerhaften Aufrechterhaltung der gebotenen fachlichen Befähigung („Routine“) muss der Arzt jährlich eine Mindestanzahl von Kernspintomographieuntersuchungen der Mamma durchführen.
 - Die etablierten Untersuchungsverfahren zur Mammadiagnostik, d. h. die Mammographie und die Mammasonographie, müssen vom Arzt vorgehalten und soweit medizinisch notwendig durchgeführt werden.
 - Soweit auf Grund der Kernspintomographie eine histologische/zytologische Abklärung veranlasst wird, ist der Arzt verpflichtet, deren Ergebnisse seiner vorgenommenen prospektiven Diagnostik zuzuordnen und den Grad der Übereinstimmung zu dokumentieren.
 - Das Kernspintomographiergerät muss über die erforderliche spezifische apparative Ausstattung für Untersuchungen der Mamma verfügen.

Das Nähere zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen der Kernspintomographie der Mamma legen die Partner der Bundesmantelverträge auf der Grundlage der Empfehlungen im Rahmen der Kernspintomographie-Vereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V fest.

2. Die Qualität der abgerechneten kernspintomographischen Leistungen der Mamma im Einzelfall sollen im Rahmen von Stichproben durch die Kassenärztlichen Vereinigungen überprüft werden. Die Überprüfungen erfolgen auf der Grundlage der ärztlichen Dokumentation. Sie sollen die Qualität der kernspintomographischen Untersuchung mit ihren diagnostischen Informationen sowie die Nachvollziehbarkeit und Schlussigkeit der Indikationsstellung umfassen. Aus der Dokumentation muss hervorgehen, dass die Kernspintomographie mit den konventionellen Voruntersuchungen (Mammographie, Mammasonographie) zusammenfassend beurteilt wurde.

Die Beurteilungskriterien sowie die spezifischen Anforderungen an die ärztliche Dokumentation sind in den Qualitätsbeurteilungs-Richtlinien für die Kernspintomographie gemäß § 136 SGB V des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen festgelegt.“

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 5. Mai und
Siegburg, den 23. August 2001

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
Jung