
Aus dem Institut für Radiologie, Charité Campus Mitte, der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Sonographische Malignitätskriterien –
Charakterisierung der hyperechogenen Zone um
Mammatumoren im Vergleich zur MRT**

Zur Erlangung des akademisches Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Stöckel

aus Weida

Datum der Promotion: 30.05.2015

Widmung

Für meine Eltern und Alexander

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Abstract	6
1 Einleitung	8
1.1 Das Mammakarzinom	8
1.1.1 Allgemeine Aspekte	8
1.2. Histologische Einteilung der Mammakarzinome	10
1.3. Diagnostik des Mammakarzinoms	12
1.3.1. Die Mammographie	12
1.3.2. Die Magnetresonanzmammographie (MRM)	13
1.3.3. Die Mammasonographie	15
1.3.3.1 Sonographische Kriterien zur Differenzierung von Mammatumoren	17
2 Aufgabenstellung	20
3 Methoden	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2. Die Untersuchungsverfahren	23
3.2.1 Die Ultraschall-Untersuchung	23
3.2.1.1 Die B-Bild-Sonographie	25
3.2.2 Geräteeinstellung und Preset des Ultraschallgerätes	25
3.2.2.1 Die (differenzierte) harmonische Bildgebung	25
3.2.2.2 Das räumliche Compounding	27
3.2.2.3 Das frequenzbasierte Compounding	28
3.2.2.4 Die Artefakt-Reduktion	29
3.2.3 Die MR- Mammographie	31
3.3 Die Auswertung des Bildmaterials	31
3.4 Statistische Analyse	38
4 Ergebnisse	39
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	39
4.1.1 Demographische und klinische Daten der Studienpopulation	39
4.1.2 Histologische Differenzierung der Brusttumoren	40
4.2 Analyse der etablierten Sonographiekriterien	42
4.2.1 Tumordignitätsbestimmung anhand der BI-RADS-Sonographiekriterien	42
4.2.2 Vergleich der Sonographiekriterien der malignen Subpopulation	44
4.3 Analyse der hyperechogenen und T2w hyperintensiven Areale	46

Inhaltsverzeichnis

4.3.1	Analyse der Tumorfläche und der hyperechogenen Zone im US	46
4.3.2	Analyse der T2w hyperintensiven Zone im MRT	47
4.3.3	Ergebnisse der ROC-Analyse	48
4.4	Analyse der histologischen Parameter der malignen Subgruppe	50
4.4.1	Untersuchung des Differenzierungsgrades	50
4.4.2	Untersuchungen des Rezeptorstatus und einer Lymphangiainvasion	51
5	Diskussion	55
6	Literatur	66
	Eidesstattliche Versicherung	78
	Lebenslauf	79
	Publikationsliste	80
	Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5 Jahres-Überlebensrate
ACR	American College of Radiology
ADH	Atypisch duktales Hyperplasie
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve (engl. area under the curve)
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
BRCA 1/2	Brustkrebs Gen 1/2
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
ER	Östrogenrezeptor
FA	Fibroadenom
FZM	Fibröszystische Mastopatie
GEKID	Gesellschaft d. epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Her2-Neu	Human epidermal growth factor rezeptor 2-neu
IDC	Invasives duktales Carcinom
ILC	Invasiv lobuläres Carcinom
KM	Kontrastmittel
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MC	Muzinöses Carcinom
mGy	Miligray
MHz	MegaHertz
MRM	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negative predictive value
OR	Odds ratio
PASH	Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie
PC	Papilläres Carcinom
PPV	Positive predictive value
PR	Progesteronrezeptor
ROC	Receiver operating characteristic
SNR	Signal to noise ratio
THI	Tissue harmonic imaging
T2w	T2 weighted
US	Ultraschall
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation

Zusammenfassung

Einleitung: In Ergänzung zur Mammographie spielt der Ultraschall (US) eine wichtige Rolle bei der Detektion und Differenzierung von Mammatumoren. Durch verschiedene sonomorphologische Kriterien, z.B. die Tumorform oder –Ausrichtung, lassen sich benigne und maligne Brustläsionen voneinander differenzieren. Die Abgrenzbarkeit eines hyperechogenen Halos im Ultraschallbild wurde mehrfach in der Literatur beschrieben. In dieser Arbeit wurde jedoch, unter Verwendung der neuesten US-Technik, ein hyperechogenes Reflexmuster um maligne Tumore untersucht, welches sich mehr als eine flächige Zone denn als ein schmaler Saum oder Halo im peritumoralen Gewebe zeigt. In der MR Mammographie sind perifokale T2w hyperintense Areale nach brusterhaltender Therapie, genauso wie als charakteristischer Befund um Mammakarzinome häufig und sehr spezifisch für perifokale Gewebsödeme. Ziel der vorliegenden Studie war es, die hyperechogene Zone um Mammatumore im US zu charakterisieren und diese mit dem aus dem Magnetresonanztomographie (MRT) bekanntem, feingeweblichen Ödem in der T2w zu vergleichen.

Methodik: Von Januar 2010 bis Dezember 2011 wurden 137 Frauen mittels US untersucht und die histologische Sicherung einer Brustläsion mittels US-gestützter Feinnadelstanzbiopsie vorgenommen. Die morphologischen Daten zum perifokalen Ödem wurden retrospektiv mit MRT-Daten aus dem gleichen Zeitraum verglichen. Es wurde sowohl die Größe des Tumors als auch die der perifokalen Zone im US und im MRT in der Schicht der maximalen Ausdehnung planimetriert (cm²). Die Tumoren wurden im US mittels etablierter Kriterien zur bildmorphologischen Bestimmung der Dignität nach den Kriterien der DEGUM untersucht. Im histologischen Präparat erfolgte die definitive Diagnosesicherung, sowie eine Untersuchung hinsichtlich gängiger Prognosefaktoren.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA-Analyse, Pearsons linearer Regression und Chi-Quadrat Test. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität beider Untersuchungsverfahren.

Ergebnisse: Die ROC-Analyse ergab für die hyperechogene Zone im US eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 81% für das Vorliegen eines Malignoms

Zusammenfassung

(Grenzwert 0.28 cm²). Für das MRT ergab sich eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 73% (Grenzwert 0.19 cm²). In der Korrelationsanalyse ergab sich für die gemessenen Flächen der hyperechogenen Zone und dem T2w hyperintensiven Areal keine signifikante Korrelation ($R^2=0.16$). Eine signifikante Korrelation konnte dagegen für die hyperechogene perifokale Zone im US und dem Differenzierungsgrad der Tumoren ($p=0.002$), dem Mib-1 Proliferationsindex ($p=0.006$), sowie einer Lymphangiainvasion ($p=0.02$) gezeigt werden.

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnte erstmals dargestellt werden, dass die mittels neuester Gerätetechnik in der Sonographie erkennbare hyperechogene Zone um Mammakarzinome ein sehr sensibles und spezifisches Malignitätskriterium darstellt, welches wahrscheinlicher auftritt, wenn Tumore schlecht differenziert sind. Darüber hinaus konnte ermittelt werden, dass eine perifokale hyperechogene Zone im US mit mehreren prognoserelevanten Faktoren korreliert. Es zeigte sich allerdings kein sicherer Hinweis für die Korrelation der hyperechogenen Zone mit einem perifokalen Ödem in der MRT, sodass davon auszugehen ist, dass es sich bei der perifokalen hyperechogenen Zone um ein anderes Bildphänomen mit ähnlichem Charakter handelt.

Abstract

Background: In addition to conventional mammography, ultrasound examination plays an important role in the detection and differentiation of breast tumors. Using a variety of sonographic morphological criteria, such as tumor shape or orientation, benign lesions can be differentiated from malign breast lesions. The occurrence of a hyperechoic halo in ultrasound pictures has been described in numerous publications. However, in this study using state-of-the-art US-techniques, a hyperechoic reflex pattern around malign tumors was examined which presented itself rather as an extensive zone than as a small seam or halo in the tissue surrounding a lesion. In MRI mammography, perifocal T2w hyperintense areas are commonly seen after breast-sparing surgery, as well as a distinct finding in mamma carcinoma and are highly specific for perifocal oedema. The aim of this study was to further characterise the hyperechoic zone around mamma tumors seen in US and to compare it with the established oedema seen in T2w MRI-sequences

Methods: Between January 2010 and December 2011, 137 women, received a prospective ultrasound examination and a consecutive biopsy of a breast lesion in our facility. The morphological data of the perifocal oedema was compared with MRI data from the same period retrospectively. The size of the tumor and the perifocal zone were measured in the slice with the greatest expanse in US and MRI. Additionally, the tumors were examined for dignity in accord with established DEGUM-criteria. Definitive diagnosis, as well as several prognostic factors were determined via histologic analysis. Statistical analysis was conducted using ANOVA-analysis, pearson's linear regression and chi-square tests. In addition, sensitivity and specificity for both modalities were determined.

Results: ROC-analysis revealed a 87% sensitivity and 81% specificity in detecting malignancy through the hyperechoic zone in US (cut-off 0.28 cm²). MRI mammography detected malignancy with a sensitivity of 82% and a specificity of 73% (cut-off 0.19 cm²). No significant correlation between the hyperechoic perifocal zone in US and the T2w hyperintense area could be found ($R^2=0.16$). A significant correlation between the hyperechoic perifocal zone in US and the degree of tumor differentiation ($p=0.002$), Mib-

Abstract

1 proliferation index ($p=0.006$) and a histologically proven invasion of lymph-vessels ($p=0.02$) could be found.

Conclusion: In this study, it is demonstrated for the first time that a hyperechoic zone around mamma carcinoma which can be detected using most recent US-technology may serve as a highly sensitive and specific criterium for malignancy and is more likely to occur when the tumor is poorly differentiated. Furthermore, it was found that a hyperechoic perifocal zone in US correlates with several prognostic factors. However, there was no correlation with the perifocal oedema in MRI. This leads us to conclude that the hyperechoic perifocal zone represents a different phenomenon with comparable characteristics.

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Allgemeine Aspekte

Die weltweit am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung der Frau ist das Mammakarzinom. Die Inzidenz dieser Tumorart liegt nach Angaben der WHO (World Health Organisation) bei ca. 1,4 Million Frauen jährlich in Verbindung mit einer Mortalitätsrate von ca. 460.000 betroffenen Frauen [1]. Auch in Deutschland stellt Brustkrebs die Spitze der Krebsinzidenzen dar [2]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Frau an Brustkrebs zu erkranken steigt mit ihrem Lebensalter. Das Erkrankungsalter liegt im Mittel bei 65 Jahren. Seit 1980 stieg die Inzidenz des Mammakarzinoms kontinuierlich fast um 50% auf derzeit ca. 72.000 Neuerkrankungen pro Jahr (s. Abb. 1). Etwa jede vierte deutsche Frau ist betroffen, zunehmend allerdings auch jüngere Frauen. Eine von zehn Frauen ist dabei noch keine 45 Jahre alt.

Abb. 1: Inzidenz des Mammakarzinoms in Abhängigkeit vom Alter
(aus GEKID, 2008 [2])

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht und Altersgruppen, Deutschland 1980, 1990 und 2004, ICD-10 C50



Einleitung

Die Variationsbreite der Inzidenzraten von Brustkrebs unterscheidet sich weltweit erheblich. Man verzeichnet ein ca. fünf mal häufigeres Brustkrebsaufkommen in Nord- und Mitteleuropa sowie in Nordamerika. Geringere Inzidenzraten hingegen werden beispielsweise in Asien, Südamerika und Afrika gemessen, obwohl auch dort ein Anstieg der Inzidenzen zu verzeichnen ist [3]. In den westlichen Industrienationen nimmt Deutschland mit Platz 11 einen mittleren Rang in der Brustkrebssterblichkeit von 16,5 pro 100 000 Frauen im Vergleich zu vielen anderen Ländern in Europa ein [4].

Trotz des hohen Anstiegs an Neuerkrankungen liegt die absolute 5 - Jahres Überlebensrate (5-JÜR) laut Statistik von 2008, gemittelt über alle Tumorstadien, in Deutschland bei aktuell 78% [2]. In Studienauswertungen der American Cancer Society und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland konnte gezeigt werden, dass die Sterblichkeitsrate betroffener Frauen seit 1990 um mehr als 30% abgenommen hat [5, 6].

Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms

Eine große Anzahl von Studien konnte belegen, dass die Entstehung von Brustkrebs ein multifaktorielles Geschehen ist [7-12]. Neben genetischen Ursachen, endokrinen Einflüssen, sowie Ernährung und Lebensstil ist das Lebensalter der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs (s. Tabelle 1) [13].

Risikofaktor	Relatives Risiko	Gruppe mit erhöhtem Risiko
Außer genetische Komponente		
Alter	>10	Ältere Frauen
Geographische Lokalisation	5	Industrieländer
Alter zum Zeitpunkt Menarche	2	Vor dem 11 Lebensjahr
Alter zum Zeitpunkt Menopause	3	Nach 54 Lebensjahr
Zeitpunkt der ersten Geburt	>2	Erstes Kind mit >40 Jahre
Benigne Brusterkrankung	4-5	Atypische Hyperplasie
Orale Kontrazeption	1.24	Dauerhafter Gebrauch
Alkoholkonsum	1.3	Exzessiver Konsum
Hormonersatztherapie	1.35	>10 Jahre
Diät	1.5	Hoher Serumlipidspiegel

Tabelle 1: Risikofaktoren zur Entstehung von Brustkrebs mit relativem Risiko [14]

Hormonelle Einflüsse, wie z.B. eine frühe Menarche oder eine späte, erste Gravidität müssen ebenso als erhebliche Risikofaktoren für die Entstehung des Karzinoms gewertet werden. Beide bezeichnen einen Zeitraum der Undifferenziertheit der Brust der Nullipara, in welcher diese besonders anfällig für eine potentielle kanzerogene Wirkung der endogenen Hormone des Menstruationszyklus, insbesondere dem Östrogen, ist. Der erhöhte Serum-Estradiolspiegel kann einen negativen Einfluss auf das Gleichgewicht der Zellproliferation, - differenzierung und Apoptose von Körper- und vor allem Brustdrüsenzellen haben [15, 16].

Studien belegen, dass, je länger Frauen Östrogen ausgesetzt waren, u.a. z.B. auch durch Hormonersatztherapie, desto höher liegt ihr Risiko, Brustkrebs zu entwickeln [17-19]. Auch Übergewicht (Body-Mass-Index >30), Bewegungsmangel, fettreiche Ernährung und übermäßiger Alkoholkonsum sind weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms [20-22].

Mammakarzinome entstehen zu 5-10% durch hereditäre Ursachen. Erbliche Faktoren und familiäre Belastung, wie z.B. autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutationen auf den Genen mit hoher Penetranz, wie BRCA1/2 (Chromosom 17q21; Chromosom 13q12) oder PT53, konnten als erhebliche Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs identifiziert werden. Bei nachgewiesener Mutation im BRCA1 oder 2 Gen liegt das Erkrankungsrisiko für eine 60jährige Frau bei 30-60%, verglichen mit einem Risiko von 3% in der Normalpopulation. Zeitgleich besteht bei dieser Mutation ein höheres Risiko an einem Ovarialkarzinomen oder an anderen Krebsarten zu erkranken [23]. Insgesamt werden allerdings lediglich etwa 20% aller Brustkrebsfälle durch familiäre Genmutationen ausgelöst [24, 25]. Man geht davon aus, dass ein Großteil der Tumoren durch Veränderungen in Genen mit niedriger Penetranz die Ursache für die häufiger auftretenden, sporadischen Fälle von Brustkrebs sind [26].

1.2. Histologische Einteilung der Mammakarzinome

Die Mammakarzinome werden laut WHO in nicht-invasive und invasive Tumore eingeteilt [27, 28].

Diese Tumore können von den Zellen der Milchgänge (duktales Karzinom) oder von den Zellen der Drüsenläppchen (lobuläres Karzinom) ausgehen.

Nicht-invasive Karzinome

- duktales Karzinom in situ (DCIS)
- lobuläres Karzinom in situ (LCIS)
- Sonderform: Morbus Paget der Mamille

Invasive Karzinome

- invasiv-duktales Adenokarzinom NOS (not otherwise specified)
- invasiv-duktales Adenokarzinom mit prädominanter intraduktaler Komponente
- invasiv-lobuläres Adenokarzinom

Seltene Karzinomformen

- tubuläres Adenokarzinom
- medulläres Adenokarzinom
- muzinöses Adenokarzinom
- metaplastisches Karzinom
- invasiv papilläres Karzinom

Die nicht-invasiven Tumore oder Carinoma in situ beschränken sich auf die Milchgänge und Lämpchen, sie zeigen keine Infiltration in Nachbargewebe. Es werden dabei zwei Unterarten unterschieden: das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) [29].

Das duktales Carcinoma in situ wird auch als Präkanzerose bezeichnet [30]. Es beschränkt sich auf die Milchgänge und durchbricht meist nicht die Basalmembran [31]. Man geht jedoch davon aus, dass sich in ca. 50% der Fälle ein invasives Karzinom aus dieser Vorstufe entwickelt [32]. Das DCIS ist meist nicht durch eine tastbare Verhärtung oder Knoten der Brust erkennbar. In den häufigsten Fällen wird es zufällig bei einem Mammographiescreening durch die typischen Mikrokalzifikationen des Brustgewebes entdeckt. Vor Einführung der Mammographie war das DCIS eine selten diagnostizierte Tumorart, nur 2% der diagnostizierten Mammakarzinome fielen in diese Gruppe. Heutzutage werden ca. 20% der DCIS durch die Mammographie gefunden [33].

Das LCIS ist viel seltener als das DCIS, es kommt nur in 5% aller Fälle von nicht-invasiven Karzinomen vor. Bei dieser Tumorart werden die typischen

Mikroverkalkungen viel seltener beobachtet, sodass das LCIS meist ein mikroskopischer Zufallsbefund ohne klinisch oder mammographisch eindeutigen Hinweis ist. Das LCIS ist selbst keine Präkanzerose, sondern wird in der Literatur eher als Indikator für ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Brustkrebs gewertet [32, 34].

In der Gruppe der invasiven Mammatumore ist das invasiv duktales Karzinom (IDC) mit einem Anteil von ca. 70-80% das häufigste Karzinom der Brust. Oft zeigt es makroskopisch ein sternförmiges, knotiges, radiäres Wachstum, was in der Mammographie und im Ultraschall gut erkennbar ist [32].

Mit 12% ist das invasiv lobuläre Karzinom (ILC) der zweithäufigste maligne Herdbefund der Brust [29]. Typisch ist eine diffuse Wachstumsform mit fokaler Multizentrität und bilateralem Auftreten [35]. Die Diagnose des ILC wird häufig zu einem viel späteren Zeitpunkt gestellt, als es beim IDC der Fall ist. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate der Patienten mit ILC im Vergleich zu IDC [36].

Die Graduierung aller Mammakarzinome erfolgt nach Elston und Ellis [37]. Dabei wird zwischen gutem (G1), mäßigem (G2) und schlechtem (G3) Differenzierungsgrad unterschieden. Die drei Säulen zur Evaluierung der Graduierung beinhalten die Kernpolymorphie, die Mitoserate und die Tubulusausbildung der Tumorzellen [37].

Neben dem Differenzierungsgrad sind der Lymphknotenstatus, das TNM-Stadium, sowie Hormonrezeptorstadien und der human epidermal growth receptor 2/neu-Überexpression (Her-2/neu) wichtige Prognosefaktoren für das Mammakarzinom [38]. Insbesondere der Hormonrezeptorstatus zählt zu einem der wichtigsten Prognosefaktoren für Brustkrebs und ist gleichzeitig zur Einleitung einer antihormonellen Therapie von Bedeutung [39]. Die Überexpression des Her-2/neu-Onkogens gilt als klinischer Marker für die Aggressivität des Tumors und korreliert mit einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen [40].

1.3. Diagnostik des Mammakarzinoms

1.3.1. Die Mammographie

In der Regel kommt die Mammographie als Standardverfahren in der Brustkrebsdiagnostik zur Anwendung. Die Mammographie ist derzeit das einzige Verfahren, welches sich für Screeninguntersuchungen eignet. Grund hierfür ist ein hoher Evidenzlevel der Mammographie im Vergleich zu den anderen, derzeit

angebotenen Untersuchungsverfahren. Das heißt die Aussagekräftigkeit der Mammographie hinsichtlich möglicher Therapieempfehlungen konnte in sehr vielen, umfangreichen klinischen Studien belegt werden [13]. Durch den Einsatz von Röntgenstrahlen in niedrigen Dosen (1-2mGy) bei Frauen im Alter von über 50 Jahren wird versucht, Tumore oder ihre Vorstufen - vor allem Mikroverkalkungen - frühzeitig ausfindig zu machen, bevor sie von den Patientinnen eventuell selbst getastet werden können [41]. Die Kompression der Brustdrüse ist bei dieser Untersuchung eine wichtige Voraussetzung, um die applizierte Strahlendosis zu minimieren und eine eventuelle Objektunschärfe zu verhindern. Die Mammographie besitzt eine sehr hohe Sensitivität von bis zu 90%. Allerdings nimmt die Sensitivität mit dichtem Brustdrüsengewebe, vor allem bei jüngeren Patienten, um bis zu 40% ab [42]. Aus diesem Grund wird die Mammographie bei jungen Frauen unter 40 Jahren nur bei erhöhtem Erkrankungsrisiko für Mamma- und / oder Ovarialkarzinom, wie z.B. bei familiärer oder genetischer Disposition, empfohlen. Die Spezifität dieser Untersuchungsmethode ist mit ca. 72% geringer als ihre Sensitivität. So ist die Mammographie eine effektive Methode zur Früherkennung bei dichtegemindertem Drüsenparenchym bzw. postmenopausalen Frauen mit z.B. Fettinvolution der Brust [43]. In der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahre wurde gezeigt, dass der Nutzen eines flächendeckenden Mammographie Screeningprogramms eher klein ist und die mit der Untersuchung einhergehenden Nachteile daher nicht zwingend aufwiegt [44].

1.3.2. Die Magnetresonanzmammographie (MRM)

Um in unklaren Verdachtsfällen bei Mammatumoren die diagnostische Treffsicherheit zu erhöhen, kommt vermehrt die Magnetresonanzmammographie zum Einsatz. Sie zeichnet sich durch die höchste Sensitivität aller derzeit zur Verfügung stehenden Verfahren der Mammadiagnostik aus. So liegt zum Beispiel die Sensitivität der Detektion von invasiven Karzinomen bei 95% und die von in-situ Karzinomen bei 80% [45]. Jedoch ist die Spezifität dieser Untersuchung zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen mit 70% als mäßig einzuschätzen, so dass falsch positive Befunde in 10-20% aller Mamma-MRTs entstehen können [46]. Aus diesem Grund wird das MRT, bei vergleichsweise hohen Kosten, derzeit nicht als Untersuchungsverfahren für die Allgemeinbevölkerung eingesetzt. Eine MRT dient

ausschließlich als Screeningmethode für Hochrisikopatientinnen, zeigt dabei jedoch gute Ergebnisse [47, 48].

Die MRT ist ein Verfahren ohne Strahlenexposition und kommt vorwiegend bei Fragen zu Rezidivausschluss, Multizentrität des Karzinoms, Untersuchung bei gleichzeitig vorhandenen Brust-Implantaten und Primärtumorsuche bei nachgewiesenen axillären Lymphknotenmetastasen sowie der Suche nach okkulten Tumoren der kontralateralen Brust bei bekanntem Mammakarzinom zur Anwendung [49].

Der hohe Stellenwert der MRM bei unklaren Verdachtsfällen liegt in der guten Darstellbarkeit von vaskularisierten Tumoren. Man geht davon aus, dass die Tumorangio-genese und die damit verbunden hohe Gefäßdichte innerhalb maligner Läsionen zu einem frühen und schnelleren Anreichern von paramagnetischem Kontrastmittel (KM) im Tumor führt [49, 50]. So können Läsionen ab einer Größe von 3 mm detektiert werden. Eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen lässt sich oftmals durch das jeweils typische Kontrastmittelverhalten, den Verlauf der Signalintensität und die spezifische Tumormorphologie erkennen. Nach KM-Injektion in T1-gewichteten Aufnahmen reichert sich das Drüsen-, Binde- und Fettgewebe nicht an. In Arealen ohne Signalanstieg findet sich mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit kein Karzinom. Findet sich jedoch eine schnelle und starke KM-Anreicherung in der Peripherie im Vergleich zum Zentrum der zu beurteilenden Läsion, gilt diese Anreicherung als stark malignomsuspekt [51].

Weitere Zeichen für die Malignität einer Brustläsion im MRT sind z.B. eine unscharfe, irreguläre Begrenzung des Tumors, ein inhomogenes KM-Anreicherungsmuster sowie ein hoher initialer Signalanstieg nach KM-Gabe und nachfolgendem Auswaschphänomen (Wash-out), welches auf vermehrte arteriovenöse Shunts innerhalb der Tumorgefäße zurückgeführt wird [52]. In T2-gewichteten (T2w) Sequenzen erscheinen malignomsuspekte Läsionen häufig hypointens (dunkel), was auf eine Fibrosierung des Tumorgewebes zurückgeführt wird [53]. Malignitätskriterien, die nur in T2w Sequenzen erkennbar sind, sind unter anderem das „Hook-Sign“ (spikulierte Tumorausläufer zum M. pectoralis), vergrößerte axilläre Lymphknoten und die eventuell auftretende Gewebsflüssigkeit in der Umgebung einer Läsion, ein Lymphödem. Das perifokale Ödem wurde vermehrt in der MRT anhand wassergewichteter Sequenzen (T2w) als hohe Signalintensität beschrieben. Dabei gelten diese T2w hyperintensiven Areale um

Herdläsionen als hochgradiger Hinweis auf maligne Prozesse, kommen aber auch im Rahmen benigner Befunde wie z.B. bei akuter Mastitis vor [54, 55].

1.3.3. Die Mammasonographie

Neben der Mammographie und der MRM ist die Mammasonographie ein Grundpfeiler der Mamma-Diagnostik. Nach den S3-Leitlinien zur Früherkennung von Brustkrebs wird der Brustultraschall als komplementäre Diagnostik zur Mammographie eingesetzt [13]. Die Sensitivität des Brustultraschalls liegt bei 80-90% und kommt somit der Sensitivität der Mammographie sehr nahe. Läsionen in dichtem Drüsengewebe, die mammographisch nicht sichtbar sind, lassen sich mit dem Ultraschall oftmals besser darstellen [56]. Vorzugsweise kommt die Mammasonographie zur Unterscheidung von zystischen und soliden Befunden und bei Hochrisikopatienten, bei denen eine vermehrte Strahlenexposition aufgrund des Alters vermieden werden sollte, zum Einsatz [57].

Unter optimalen Untersuchungsbedingungen, inklusive eines erfahrenen Untersuchers und High-end-Gerätetechnik, ist der US das Untersuchungsverfahren der Wahl um z.B. schnell unklare solide Herdbefunde abzuklären. Die einfache Handhabbarkeit und Verfügbarkeit macht den US zu einer alltäglich genutzten Untersuchungsmethode.

Schon in den 1990er Jahren haben Arbeitsgruppen wie z.B. Stavros et al. und etwas später Mainiero et al. Studien veröffentlicht, in denen anhand der regulären B-Bild-Sonographie eine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden bewiesen werden konnte [58, 59].

Neueste Fortschritte in der US-Technologie, wie z.B. sende- und empfangsseitige Compoundtechnik, Echtzeitanalyseprogramme der Rohdatenstrukturen zur Artefaktminderung und die Verwendung von hochauflösenden Schallköpfen haben die Bildqualität und die damit verbundene diagnostische Aussagekraft der Bilddaten weiter verbessert [60].

In den oben genannten Studien wurden Kriterien charakterisiert, die zur Beurteilung der Herdläsionen dienen. Solche Kriterien waren z.B. die Beurteilung der Form der Herdläsion, der Randbeschaffenheit, der Verschieblichkeit im umgebenden Gewebe und die Binnenstruktur des Tumors [58]. In Abhängigkeit von der Summe der

Einleitung

Einzelkriterien konnte somit eine Tendenz oder Aussage bezüglich der Dignität des Tumors gemacht werden [60].

Internationaler Standard dieser Beurteilung ist die BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System), die ursprünglich vom American College of Radiology (ACR) zur Beurteilung von Herdläsionen in der Mammographie etabliert wurde [61, 62].

Um eine einheitliche Befundbeurteilung auch in Deutschland zu etablieren, wurden auf dieser Basis 2003 von der deutschen Arbeitsgruppe Mammasonographie der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) einheitliche Kriterien zur Befunddokumentation im Brustultraschall eingeführt. Die BI-RADS-US Klassifikation gibt eine Dignitätsbeurteilung an und stellt zeitgleich die Basis der Indikation zur histologischen Sicherung der Läsion dar [63]. Diese US-Kriterien werden in einem BI-RADS Lexikon zusammengefasst, anhand dessen der Befund in einer der sieben Kategorien eingeteilt wird (s. Tab. 2). Anhand dieser Kategorien kann ermittelt werden, welcher Dignität der Befund entspricht und welches therapeutische Handeln sich daraus ableitet.

BI-RADS Kategorie	Beurteilung	Diagnostisch/Therapeutische Konsequenz
0	Unklar	Benötigt ergänzende Bildgebung
1	Unauffälliger Befund	Keine
2	Sicher benigner Befund	Keine
3	Wahrscheinlich benigner Befund	Kurzfristige Verlaufskontrolle
4	Suspekter Befund, Malignität möglich	Histol. Sicherung mittels Biopsie
5	Hochgradig maligner Befund	Histol. Sicherung mittels Biopsie
6	Malignom	Histologisch gesichert

Tabelle 2: BI-RADS-US Klassifikation

1.3.3.1 Sonographische Kriterien zur Differenzierung von Mammatumoren

Durch die vermehrte Anwendung der Sonographie in der Mammadiagnostik und den stetigen Fortschritt der Ultraschalltechnik konnten im Laufe der letzten Jahre bestimmte Schallphänomene zur Dignitätsbeurteilung von Herdläsionen der Brust beschrieben werden. In eine groß angelegten Studien von Stavros et al. und Sohn et al. konnten erstmals Korrelationen zwischen dem histologisch gesicherten Befund der Herdläsion und den im Ultraschall sichtbaren Schallphänomenen hergestellt werden [58, 60]. Anhand der Häufigkeit des Auftretens von Schallphänomenen konnte eine Wechselbeziehung zur Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer benignen oder malignen Läsion etabliert werden.

Eindrücklichstes Kriterium zur Beurteilung der Dignität ist die **Kontur** des Tumors. Fällt eine unregelmäßige Begrenzung auf und zeigt die Läsion zungenartige Ausläufer, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer malignen Läsion ausgegangen werden. Glatt begrenzte, rundliche Strukturen sprechen hingegen eher für benigne Befunde [60].

Auch die **Echogenität des Tumorzentrums** gehört zu den zu beurteilenden Schallphänomenen. Es können echoleere und echoarme von echoreichen Strukturen unterschieden werden. Der Nutzen dieses Zeichens liegt in der Lokalisation und Identifikation eventueller Herdläsionen im Drüsenparenchym, da sich das Tumorzentrum durch seine Echogenität von der Umgebung abhebt. Eine genaue Aussage über die Dignität der Läsion anhand der Echogenität ist allerdings nicht möglich, da die meisten Fibroadenome, Zysten und Karzinome sich echoarm oder echoleer darstellen [60].

Ein weiteres Diagnosekriterium sind **Binnenechos**. Diese können grob, fein oder sedimentiert sein. Durch ihr Vorliegen können Zusatzinformationen gewonnen werden, die auf einen malignen oder benignen Befund schließen lassen. So weisen z.B. Fibroadenome typischerweise netzartige, zarte, echoreiche Binnenechos auf [60].

Die **Tumorachse** stellt ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der Dignität dar. Darunter versteht man die Ausrichtung des längsten Durchmessers der Herdläsion im Brustgewebe in Bezug zur Brustwand. Ein waagerechter Verlauf der Tumorachse, parallel zur Brustwand lässt eher auf eine benigne Läsion schließen. Steht jedoch die Tumorachse senkrecht zur Brustwand ist das Risiko für das Vorliegen einer malignen Läsion um das vierfache erhöht. Für Tumore mit einer Größe unter 5 mm kann dieses Kriterium nicht angewendet werden [60].

Ein weiteres, sonographisches Diagnosekriterium ist der **laterale Randschatten**. Randschatten entstehen durch Beugung der Schallwellen am Übergang zu Geweben unterschiedlicher Impedanz. Benigne Läsionen stellen sich meist mit einem schmalen, beidseitigen Randschatten dar. Liegt kein lateraler Randschatten an einer Läsion vor, so ist das Risiko erhöht, dass es sich um einen malignen Befund handelt [60].

Neben den lateralen Randschatten wird auch das **dorsale Schallverhalten** als Beurteilungskriterium hinzugezogen. Typischerweise neigen zystische Strukturen zu einer dorsalen Schallverstärkung. Die Energie der Schallwellen geht beim Durchtritt durch den mit Flüssigkeit gefüllten Raum kaum verloren, so dass das dahinter liegende Gewebe stärker reflektiert wird. Im Gegenzug sind bei Karzinomen vermehrt komplette oder anteilmäßige Schallauslöschungen hinter den Läsionen zu beobachten [60].

Zu den beschriebenen Kriterien der Dignitätsbeurteilung gehört auch die **Komprimierbarkeit** und **Verschieblichkeit** des Tumors. Ist ein vorliegender Tumor mit dem Schallkopf indirekt nicht komprimierbar oder verschieblich, so liegt ein 31-fach höheres Risiko für die Diagnose eines Mammakarzinoms vor [60].

Veränderungen der Umgebungsarchitektur der Läsion werden als Malignitätskriterium erachtet, wenn zum Beispiel der kontinuierliche Verlauf der echoreichen Linien des Drüsenkörpers unterbrochen ist oder Hauteinziehungen zu sehen sind [60].

Auch der **Randsaum einer Läsion** zählt zu den sonographischen Diagnosekriterien von Mammatumoren. Als Randsaum wird der Übergang vom Tumorzentrum zum peripheren Gewebe gewertet. Ein schmaler Randsaum entsteht, wenn Strukturen stark unterschiedlicher Impedanzen aufeinander treffen [60].

Die Abgrenzbarkeit eines **hyperechogenen Halo** oder eines echodichten Randsaumes bei Mammamalignomen als weiteres Malignitätskriterium wurde seit den frühen 1990er Jahren beschrieben. Der Halo wurde häufig als Verdrängungsreaktion des Tumors auf das umliegende Drüsengewebe sowie als Tumoringfiltration gewertet [64-66]. Klassischerweise versteht man hierunter einen schmalen Saum mit hyperechogenem Verhalten um den hypoechogenen Tumor [64].

Unter Verwendung der neuesten sonographischen Untersuchungstechnik konnte in der letzten Zeit ein weiteres hyperechogenes Schallphänomen um maligne Brusttumore gezeigt werden, welches sich allerdings nicht schmal wie ein Saum, sondern vielmehr als flächige Zone im umliegenden Fettgewebe der Läsion darstellt. Dieses

Einleitung

sonographische Verhalten lässt sich durch eine Erhöhung der Impedanzsprünge im umliegenden Fettgewebe erklären, was z.B. auf ein Ödem um den Tumor zurückführbar wäre [58].

In der Tat sind Ödeme um Malignome ein häufiger Befund. Zur Detektion spezifischer Gewebsödeme ist die kontrastmittelgestützte MRT unter Verwendung von T2w-Sequenzen die sensitivste Methode [67, 68]. In der MRM sind perifokale T2w hyperintense Areale nach brusterhaltender Therapie häufig und ein spezifischer Befund um neu diagnostizierte Mammakarzinome [69, 70].

Diese Areale haben aber bisher in der sonographischen Beurteilung und den damit verbundenen Malignitätskriterien keine direkte Korrespondenz finden können.

2 Aufgabenstellung

In Ergänzung zur Mammographie spielt der US eine wichtige Rolle bei der Detektion und Differenzierung von Mammatumoren. Vor allem bei jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe zeigt der Ultraschall Vorteile im Nachweis von Läsionen gegenüber der Mammographie [71]. Zusätzlich ist direkt während der Ultraschalluntersuchung eine gezielte Biopsie des betreffenden Gewebes schnell und sicher durchführbar.

Die technische Weiterentwicklung der Sonographie in den letzten Jahren ermöglichte einen weiteren Zuwachs in der B-Bildqualität der US-Bilder. So konnte insbesondere bei gleichzeitiger Steigerung der lateralen und axialen Auflösung das Specklerauschen minimiert werden. Diese Fortschritte in den Preset-Einstellungen der US-Geräte ermöglichen nun einen harmonischen und geglätteten Bildeindruck, sowie eine zunehmende Detailtreue des zu untersuchenden Gewebes. Diese Detailtreue wäre aufgrund von Artefakten ohne die Preset-Algorithmen nicht erkennbar.

Viele unterschiedliche Sonographiekriterien wurde im Laufe der Zeit entwickelt, um benigne von malignen Brusttumoren differenzieren zu können. Unter anderem findet eine Orientierung zwischen malignen und benignen Befunden z.B. anhand von Tumorausrichtung, Tumorform und Echogenität der Tumoren statt [60].

Anhand der verbesserten Preset-Einstellungen konnte neuerdings ein flächiger perifokaler Bereich um den Brusttumor im US-Bild detektiert werden. Dieses Phänomen der weitgehend gleichmäßigen hyperechogenen Zone um Brustläsionen wurde in der aktuellen Literatur noch nicht beschrieben oder als Kriterium zur Beurteilung von Brusttumoren verwendet.

Aus dem MRT, besonders in den T2w Sequenzen, sind flächige, perifokale Zonen um Brusttumore bekannt [54]. Im MRT sind diese Zonen sensitive Hinweise auf ein malignes Geschehen, da es sich in den meisten Fällen um peritumorale Flüssigkeitsansammlungen, also ein Gewebsödem, handelt [55].

Das Impedanzverhalten und die Lokalisation des Echomusters der perifokalen Zone im US ähneln in großer Form diesem perifokalen Ödem in den T2w Sequenzen des MRT. Diese Ähnlichkeit im Bildeindruck zwischen US und MRT legt den Vergleich zwischen perifokaler, hyperechogener Zone im US und dem bekannten perifokalen Ödem im MRT nahe.

Aufgabenstellung

Daraus leiten sich folgende Fragestellungen für diese Arbeit ab:

1. Wie valide ist die untersuchte Studienpopulation in Bezug zu den etablierten US-Kriterien und den gängigen Prognosefaktoren für Mammakarzinome?
2. Lassen sich die Untersuchungsverfahren MRT und US hinsichtlich der Tumorgröße und Größe der perifokalen Zonen vergleichen?
3. Wie hoch ist diagnostische Genauigkeit der Dignitätsbestimmung der perifokalen Zone im US und der MRT ?
4. Ergibt sich eine mögliche Korrelation des Differenzierungsgrades der malignen Tumore mit der perifokalen Zone im US und MRT?
5. Kann eine Korrelation der hyperechogenen Zone im US mit einer histologischen Lymphangiainvasion und weiteren histologischen Parametern nachgewiesen werden?

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

420 Patientinnen unterzogen sich im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2011 einer Ultraschalluntersuchung der Brust in der Abteilung für Sonographie des Institutes für Radiologie der Charité, Campus Mitte. Die US-Untersuchung erfolgte zur Abklärung der Herdläsionen von Patientinnen die in der senologischen Sprechstunde des Brustzentrums der Charité vorstellig wurden. Gründe für die Vorstellung waren Tastbefunde, auswärtig gestellte, auffällige mammographische und/oder sonographische Befunde, die einer weiteren Abklärung bedurften. Des Weiteren erfolgte die Vorstellung der Patientinnen im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen bei bekanntem Mamma- oder Ovarialkarzinom oder zur gezielten stanzbioptischen Sicherung von bekannten Herdläsionen der Brust.

Prospektiv und konsekutiv wurde während der US-Untersuchung die Brustläsion auf peritumorale Veränderungen hin untersucht. Zur histologischen Sicherung der Läsionen erfolgte bei 315 Patientinnen nach der normalen B-Bild-Sonographie eine US-gestützte stanzbioptische Sicherung des zu beurteilenden Gewebes. Die histologische Einordnung der gesicherten Befunde wurde durch das Institut für Pathologie der Charité, Campus Mitte, vorgenommen.

Zusätzlich zur US-Untersuchung wurden vorhandene Brust-MRT-Daten zur retrospektiven Beurteilung eines evtl. existierenden perifokalen Ödems in der T2w Sequenz herangezogen.

So konnten nach Evaluierung aller Ein- und Ausschlusskriterien 137 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

Ein bzw. Ausschlusskriterien der Studie finden sich in Tabelle 3.

Patientinnen im Alter zwischen 18 und 75 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen; das Durchschnittsalter betrug hierbei 51 ± 11.8 Jahre. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Carcinoma in situ, da diese Tumorart sich vor allem im US oft nur schwer abgrenzen lässt und daher die Tumorausdehnung nicht sicher reproduzierbar zu bestimmen ist. Außerdem wurden Patientinnen mit einem Zweitkarzinom ausgeschlossen, um mögliche Interaktionen zwischen der Tumorausdehnung und der hyperechogenen Zone beider Malignome zu vermeiden.

Methoden

Ein informed consent lag bei allen Patientinnen als Zustimmung zur Durchführung der Studie vor.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter der Patientinnen: mind. 18 Jahre	Patientenalter unter 18 Jahre
Herdläsion sonographisch nachweisbar Sonographie-Befund vorhanden	Kein Nachweis der Herdläsion im MRT oder Ultraschall
Herdläsion im MRT nachweisbar	Zweitmalignom im Brustdrüsengewebe
KM-gestützter MRT-Befund vorhanden	Carcinoma in situ
Befund histologisch gesichert	Nicht MRT-taugliche Implantate
Einwilligung der Patientin	Fehlendes Einverständnis der Patientin

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpatienten

Die klinischen Daten der Patientinnen wurden retrospektiv aus den Akten erhoben. Folgende Daten wurden in einer Datenbank gespeichert: Diagnosealter, Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, Dignität des Befundes, Differenzierungsgrad der Läsion, histologischer Rezeptorstatus, sonographische BI-RADS-Klassifikation der Befunde und das Vorliegen eines Zweitmalignoms.

3.2. Die Untersuchungsverfahren

Alle 137 Patientinnen erhielten zu Beginn eine klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation der Läsion, sowie beider Mammae und der angrenzenden axillären Lymphknotenregionen. Hier diagnostizierte Befunde wurden in einem standardisierten Anamnesebogen dokumentiert.

3.2.1 Die Ultraschall-Untersuchung

Die anschließende US-Untersuchung der Brust erfolgte mittels eines high-end-Ultraschallgerätes (Aplio XG und 500 der Firma Toshiba, Toshiba Medical Systems GmbH, Otawara, Japan) und einem 5 cm langem Linear-Breitbandschallkopf mit 9-14 Megahertz (MHz). In Abhängigkeit von der Tiefe der Brustläsion und der Brustdicke lag die angewendete Schallkopffrequenz zwischen 9 und 14 MHz, unter Verwendung eines

Methoden

voreingestellten Presets des Ultraschallgerätes zur optimalen Befunddarstellung im B-Bild-Verfahren (siehe auch 3.2.1.1.). Diese Voreinstellung beinhaltete das räumliche (spatial) und frequenzbasierte Compounding (Frequenzcompounding, FC, ApliPure Stufe 5-7), die differenzierte harmonische Bildgebung (differential Tissue Harmonic Imaging, dTHI©, Toshiba, Japan), sowie einen gesonderten Schallfilteralgorithmus Precision Imaging© (= Speckle Reduction Imaging= SR, Stufe 4-5, Toshiba, Japan). Dieses Preset wurde an zehn Patientinnen im Vorversuch hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der hyperechogenen Zone validiert und lieferte im Konsensusreading von zwei versierten Untersuchern, qualifiziert nach Kriterien der DEGUM Stufe II und III, eine subjektiv gute Abgrenzbarkeit zum umgebenden Fettgewebe.

Die sonographischen Untersuchungen wurden durch einen Facharzt mit mehrjähriger mammasonographischer Erfahrung durchgeführt. Es wurde dabei auf eine lückenlose Untersuchung der gesamten Brust in transversaler und longitudinaler Ebene geachtet und die entsprechenden Bilder gespeichert.

Die Untersuchung der Patientinnen erfolgt in Rückenlage, wobei der ipsilaterale Arm der zu untersuchenden Brust über dem Kopf gelagert wurde. Unter leichter Kompression mit dem Schallkopf wurde die Mamma in mindestens zwei Ebenen nach radiärem Untersuchungsgang dargestellt.

Der zu beurteilende Tumor wurde hinsichtlich seiner Lokalisation in der Tiefe und an der Stelle der größten Ausdehnung der hyperechogenen Zone dokumentiert. Parallel dazu wurde die Zielläsion in zwei Ebenen und zusätzlich als Videoclip zur Beurteilung der gängigen DEGUM Ultraschallkriterien dokumentiert.

Anhand der Sonographiekriterien für Läsionen der Brust und der BI-RADS Kategorien der Mammasonographie wurden alle 137 gefundenen Läsionen in zwei Gruppen eingeteilt. Läsionen mit der BI-RADS-Kategorie 1-3 wurden in die benigne Gruppe eingestuft, Läsionen die den BI-RADS-Gruppen 4-6 zuteilbar waren, wurden der malignen Subgruppe zugeordnet. So wurden 85 Patientinnen der malignen und 52 Patientinnen der benignen Gruppe zugeführt.

Zur Auswertung der Studienergebnisse diente als Referenz der histologische Befund des zu untersuchenden Gewebes.

Zur histologischen Sicherung wurden maximal fünf repräsentative Gewebstanzen entnommen und konserviert. Der Stanzvorgang wurde dokumentiert und die Nadelposition zur späteren, pathologisch-radiologischen Korrelation in zwei Ebenen festgehalten.

Im Anschluss erfolgte eine routinemäßige Färbung der Präparate mit Eosin und Hämatoxylin im Institut für Pathologie Charité Mitte. Die Grading-Einteilung erfolgte nach Elston und Ellis in den Differenzierungsgraden G1 bis G3 (s. 1.2). In allen malignen Fällen wurden zusätzlich immunhistologische Tests zur Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie des Her2/neu-Status und des Mib-1-Proliferationsindex durchgeführt. Für diese Studie wurde ab einer histologischen Graduierung von +2 und +3 der Her-2/neu Status als positiv definiert. Die Graduierung 0 oder +1 wurden als negativ festgelegt. Der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus galt als positiv, wenn mehr als 50% positiver Kerne im immunhistochemischen Verfahren nachgewiesen werden konnten [72]. Als Positiv wurde der Mib - 1 - Index bei einer Proliferationsaktivität von mind. 20% oder höher gewertet.

Zusätzlich erfolgte eine Dokumentation einer möglichen, histologisch nachweisbaren Lymphangioinvasion des umgebenden Brustdrüsengewebes.

3.2.1.1 Die B-Bild-Sonographie

Das konventionelle B-Bild („Brightness Mode“) ist die Basis der US-Diagnostik. Hierbei wird im Bildausschnitt das Reflexverhalten der unterschiedlichen Gewebe als Grauwertabstufungen dargestellt. Wie in der Mammasonographie derzeit üblich, wird hierfür ein hochfrequenter Linearschallkopf mit einem Frequenzbereich von mindestens 7,5 MHz verwendet. Für die Feindiagnostik der Drüsenarchitektur der Brust sind höhere Frequenzen ab 9 MHz noch besser geeignet. Hohe Sendefrequenzen ermöglichen eine sehr gute Bildauflösung von schallkopfnahen Strukturen, jedoch sinkt dabei gleichzeitig die Eindringtiefe der Schallwellen in das Gewebe. Um tiefere Läsionen erfassen zu können, werden heute in der Regel Schallköpfe mit einem Multifrequenzspektrum verwendet. Hierbei wird elektronisch die Frequenz an die aktuelle Gegebenheit angepasst, ohne dass manuell der Schallkopf gewechselt werden muss.

3.2.2 Geräteeinstellung und Preset des Ultraschallgerätes

3.2.2.1 Die (differenzierte) harmonische Bildgebung

Das Prinzip der harmonischen Bildgebung (Tissue Harmonic Imaging, THI) beruht auf der Verwendung von harmonischen Oberwellen, die ein Vielfaches der Fundamentalwelle darstellen. Im konventionellen B-Bild-US wird zur Bilderzeugung das

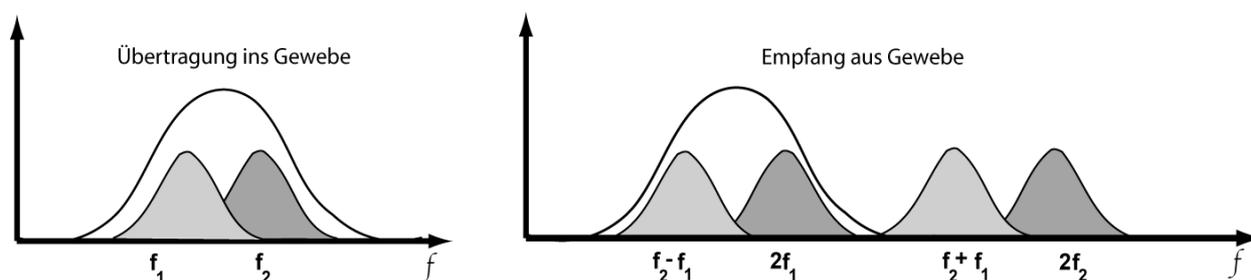
gleiche Frequenzspektrum am Schallkopf empfangen, dass in das Gewebe gesendet wurde. Im Gegensatz dazu basiert die THI-Bildentstehung auf der Verwendung von harmonischen Frequenzen, die entstehen, wenn die Fundamentalwelle ins Gewebe gesendet und dabei reflektiert wird. Diese harmonischen Wellen stellen ein Vielfaches der Fundamentalwelle dar und sind das Ergebnis einer nichtlinearen Ausbreitung der US-Wellen im Gewebe. Durch den Druck der Kompression und Reflexion der Fundamentalwelle an Gewebsgrenzen kommt es zu einer leichten Verschiebung und Änderung der Wellenspitze – die harmonische „Oberwelle“ oder „second harmonic wave“ entsteht. Das nichtlineare Verhältnis von Fundamental – zu Oberwelle führt zu einer Reduktion der Bildartefakte, der sogenannten Speckles. Dabei handelt es sich um inhärent auftretende Interferenzen, die durch die Streuung der US-Wellen im Gewebe entstehen. Sie stellen das typische granuliert, die anatomischen Strukturen überlagernde Muster im B-Bild dar. Durch die durch THI ausgelöste Artefaktminderung verfeinert sich das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio, SNR) und der Bildkontrast verbessert sich. Außerdem wird durch das THI die Bandbreite des Schalls proportional erhöht und gleichzeitig enger, was zu einer verbesserten lateralen Auflösung der Bilder führt.

In der differenzierten harmonischen Bildgebung (dTHI) wird nun ein dualer Frequenzpuls ins Gewebe gesendet. Das Antwortsignal enthält dabei nicht nur die harmonischen Oberwellen der Fundamentalwellen, sondern auch die Summen und Differenzen beider Fundamentalwellen (Abb. 2). Die eingesendeten Fundamentalwellen werden mit Hilfe einer Puls-Subtraktion im Antwortsignal unterdrückt.

Speziell im Brust-US konnte gezeigt werden, dass sich niedrig kontrastierte Objekte durch die Verwendung von THI und dTHI deutlicher abzeichnen. Zum Beispiel konnten flüssige und solide Anteile in komplizierten Zysten sicher differenziert werden oder die Randbegrenzungen von Tumorbefunden konnte genauer dargestellt werden.

Nachteil in der Anwendung des THI und dTHI ist die verminderte Eindringtiefe in das Gewebe, was jedoch bei den relativ oberflächlich gelegenen Läsionen der Brust kein Problem darstellt.

Abb. 2 : Bildliche Darstellung des dTHI

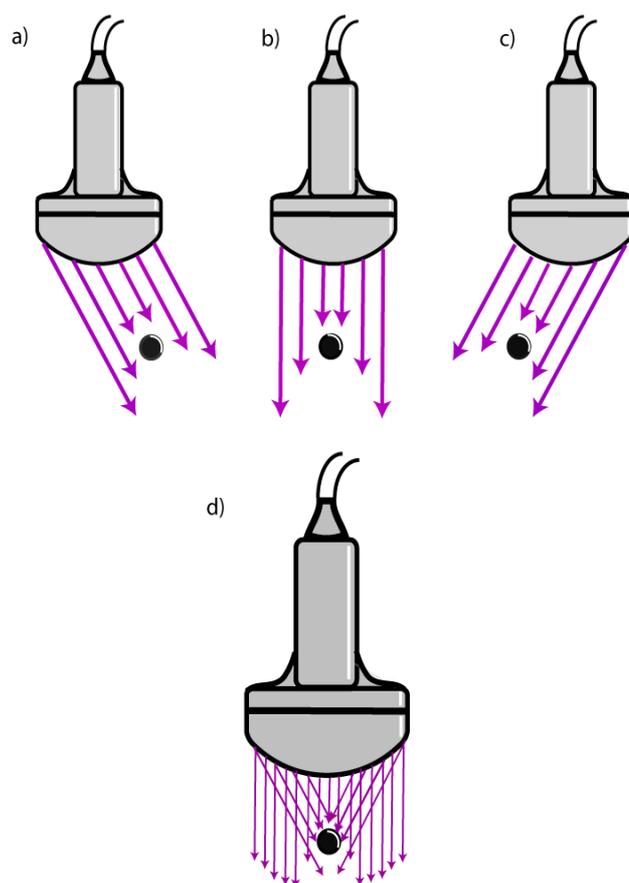


Prinzip des dTHI: eine duale Frequenz wird ins Gewebe übertragen. Das Empfangssignal beinhaltet Echos aus Summe und Differenz der 2 übertragenen Signale (f_2+f_1 und f_2-f_1) sowie deren harmonischen Oberwellen ($2f_1$ und $2f_2$). Allerdings werden vom Schallkopf nur die niedrig-frequenten Anteile (f_2-f_1 und $2f_1$) wieder aufgenommen. [75]

3.2.2.2 Das räumliche Compounding

Der Begriff des räumlichen Compoundings (spatial compounding) beschreibt eine weitere Verbesserung in der Bilderzeugung von hochauflösendem US. In der herkömmlichen B-Bild-Sonographie entsteht das Bild durch die US-Signale unidirektional. Hierdurch entstehen hinter Strukturen höherer Echogenität Schalldämpfungen oder Schallauslöschungen. Gewebsinformationen hinter diesen Strukturen gehen dabei verloren. Beim räumlichen Compounding hingegen werden die piezoelektrischen Kristalle des Schallkopfes aus unterschiedlichen Richtungen angesteuert. Es entsteht dadurch eine große Anzahl von koplanaren Bildern des Zielobjektes, die anschließend überlappend zu einem Gesamtbild verrechnet werden (s. Abb. 3). Die Überlagerung der verschiedenen Bilder mit unterschiedlichen Winkelpositionen führt zu einer Mittelung der Bildinformation. Durch diese Mittelung werden Artefakte und das bekannte Speckle-Rauschen des B-Bildes reduziert. Außerdem findet eine Reduktion der Abschattungsartefakte hinter Strukturen hoher Echogenität statt, wodurch mehr Bildinformationen übermittelt werden. Ebenso wird die SNR bei dieser Methode verbessert, es kommt zu einer höheren Kontrastauflösung im Bild. Das ermöglicht eine feine Differenzierung von unterschiedlichen Gewebsanteilen im US-Bild.

Abb. 3: Schematische Darstellung der Bildentwicklung beim räumlichen Compounding



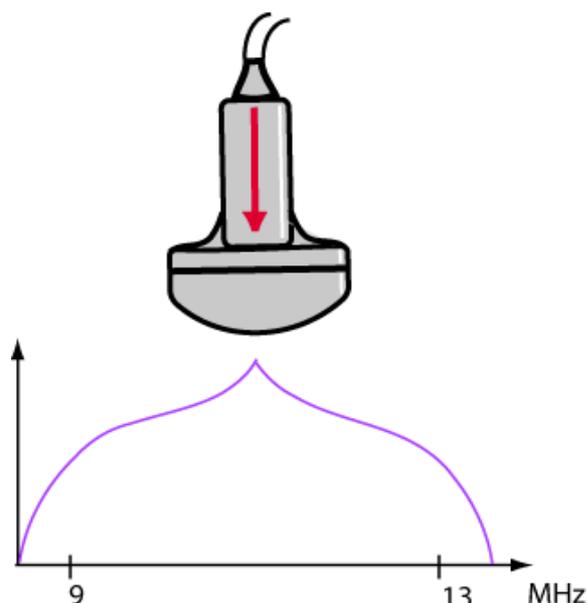
Die piezoelektrischen Kristalle (Pfeile) werden aus unterschiedlichen Richtungen und Winkeln angeregt (a-c), so dass dabei Überschneidungen entstehen (d). So werden Schallschatten und Schallauslöschungen hinter Objekten minimiert. Der Bildeindruck verbessert sich.

3.2.2.3 Das frequenzbasierte Compounding

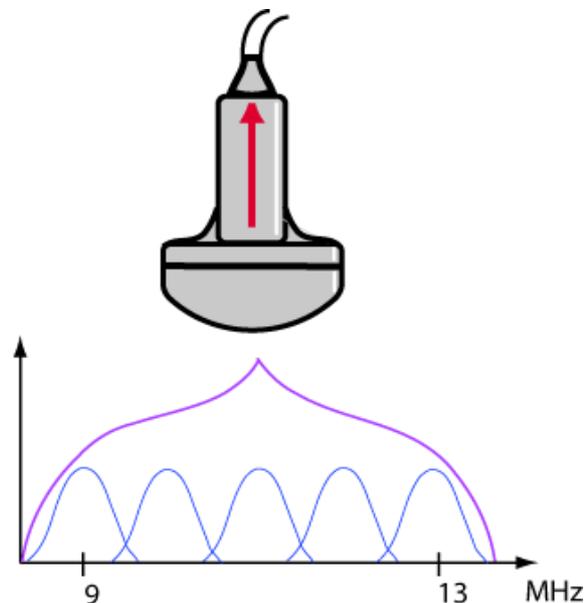
Beim frequenzbasierten Compounding wird eine Breitbandfrequenz zwischen 9 und 13 MHz in das Gewebe gesendet. Vor der Erzeugung des Empfangssignals wird durch Filterung die eingesendete Breitbandfrequenz in Sub-Frequenzen aufgeteilt. Durch das Erkennen der Einzelfrequenzen vor Summation zur alten Ursprungsfrequenz kann das Speckle-Rauschen der Einzelfrequenzen rechnerisch gemittelt und somit reduziert werden (Abb. 4).

Abb. 4: Schematische Darstellung des frequenzbasierten Compoundings

a)



b)

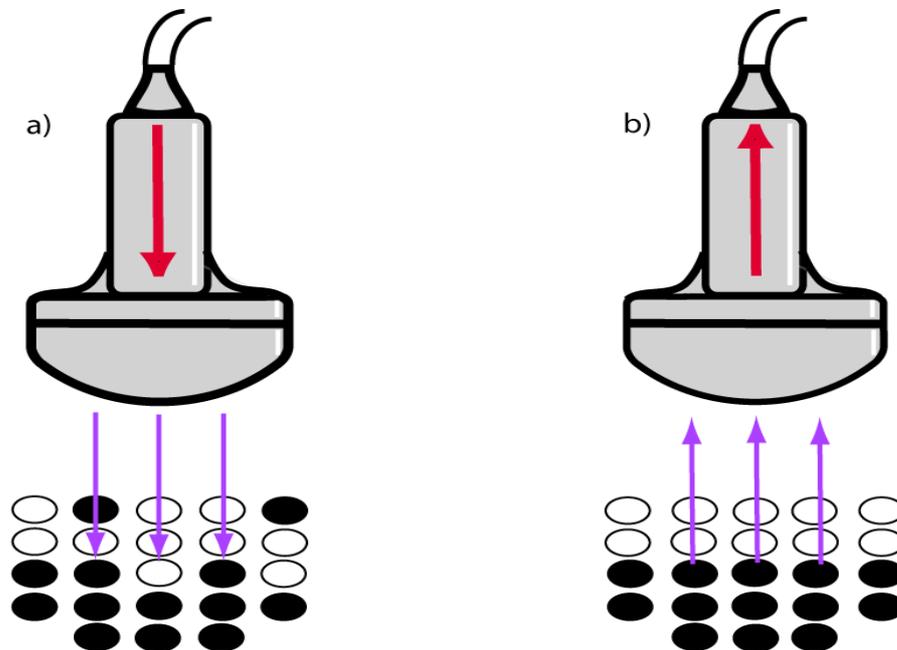


a) Einsendung von einer Breitbandsequenz (9-13MHz) in das Gewebe. b) Vor dem Empfang wird die Breitbandsequenz zur Artefaktminderung in Subsequenzen aufgespalten.

3.2.2.4 Die Artefakt-Reduktion

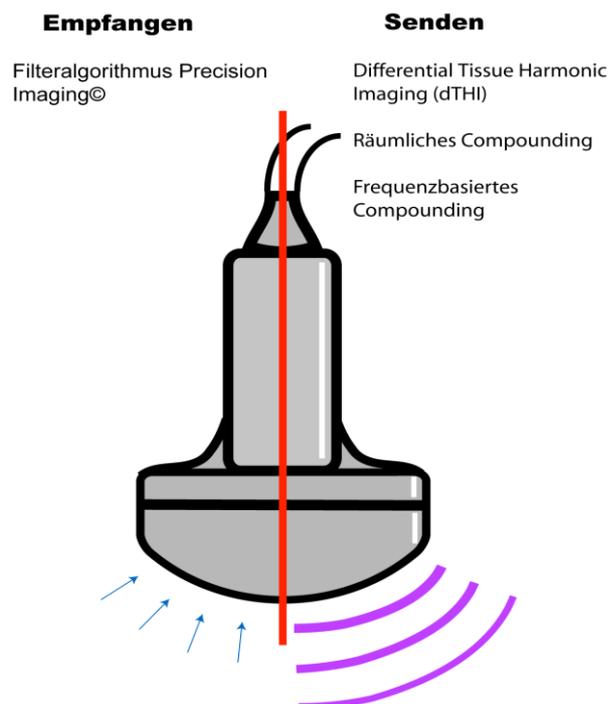
Hinter Artefakt oder Speckle Reduktion in der Sonographie (Precision Imaging, Toshiba, Japan) verbirgt sich ein Rechenalgorithmus, der die Bildstruktur glättet und homogenisiert, indem auftretende Artefakte unterdrückt werden. Dies erfolgt durch die Analyse mehrerer nebeneinander liegender Echosignale und der Berechnung von Wahrscheinlichkeiten, inwieweit das vorhandene Echosignal eine „echte“ Struktur oder einen Artefakt wiedergibt. Die errechneten Artefakte werden so demaskiert und eliminiert, was zur Entstehung eines US-Bildes mit reduziertem Speckle-Rauschen führt (Abb. 5). Dadurch entsteht ein harmonischer Bildeindruck, der den anatomischen Gegebenheiten der Gewebe näherkommt.

Abb. 5: Schematische Darstellung der Artefaktreduktion durch Precision Imaging



a) Einsenden des Schallsignals in Körper mit Auftreffen auf Gewebegrenzen (schwarze Kreise). b) Durch den Filteralgorithmus (Precision Imaging) erfolgt optisch die Glättung der Gewebegrenze.

Abb. 6.: Übersicht über die verwendeten sonographischen Bildbearbeitungsprogramme



3.2.3 Die MR- Mammographie

Von allen 137 durchgeführten US-Untersuchungen mit anschließender Stanzbiopsie wurde zusätzlich eine MRT-Untersuchung der Brust mit Kontrastmittel durchgeführt. Vor jeder Kernspinuntersuchung wurde regelhaft eine Anamneseerhebung und Untersuchungsaufklärung vorgenommen. Vorhandene Kontraindikationen, wie zum Beispiel Kochleaimplantate, Herzschrittmacher, bekannte schwere allergische Reaktionen auf MR-Kontrastmittel oder starke klaustrophobische Zustände wurden vor jeder Untersuchung abgeklärt.

Eine Aufklärung über das bewegungslose Liegen in Bauchlage während der gesamten Untersuchungszeit wurde ausführlich mit den Patientinnen besprochen.

Eine Venenverweilkanüle (meist 18 G) wurde cubital platziert. Die Patientinnen wurden in Bauchlage in einer 4-Kanal-Brustspule (Siemens/Erlangen) so platziert, dass die Mammae frei in der Messeinheit hingen. Die Mammae wurden zur Vermeidung von Bewegungsartefakten während der Untersuchung stabilisiert.

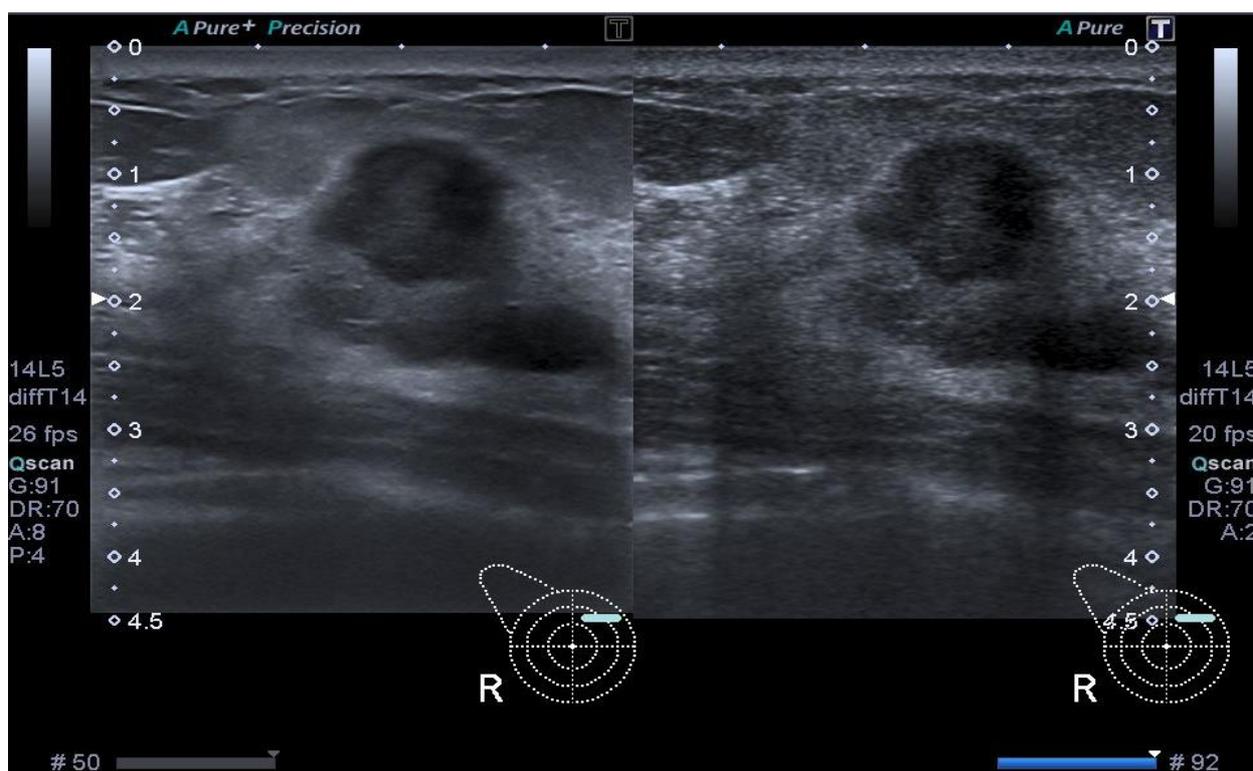
Die MRM wurden an einem 1.5 T MRT (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurden die kontrastmittelgestützten Sequenzen lediglich zur Lokalisation der Herdläsion verwendet und nur die axial orientierten T2-gewichteten turbo-spinecho Bilder analysiert. Das Untersuchungsprotokoll hierfür umfasste eine Repetition time von 7040 ms, Echo time von 251ms. Das Field of view betrug 360 mm, die Scan Percentage betrug 100%. Die In-plane Resolution betrug 0.8 x 0.8 mm, die Schichtdicke 2.0 mm.

3.3 Die Auswertung des Bildmaterials

Die Auswertung der sonographischen Befunde erfolgte anhand der Bilder im B-Mode die während der Untersuchung gespeichert worden waren. Die unter 3.2.2.1 genannten Preset-Einstellungen waren dabei allzeit Bestandteil zur Bildgenerierung des später zu evaluierenden US-Bildes. In Abbildung 7 wird der unterschiedliche Bildeindruck bei Verwendung dieser Preset-Einstellungen verdeutlicht.

Die Auswertung der Befunde erfolgte verblindet und ohne Kenntnis des Untersuchers über die Dignität der zu beurteilenden Läsion.

Abb. 7: Vergleich des Bildeindrucks der Preset-Einstellungen

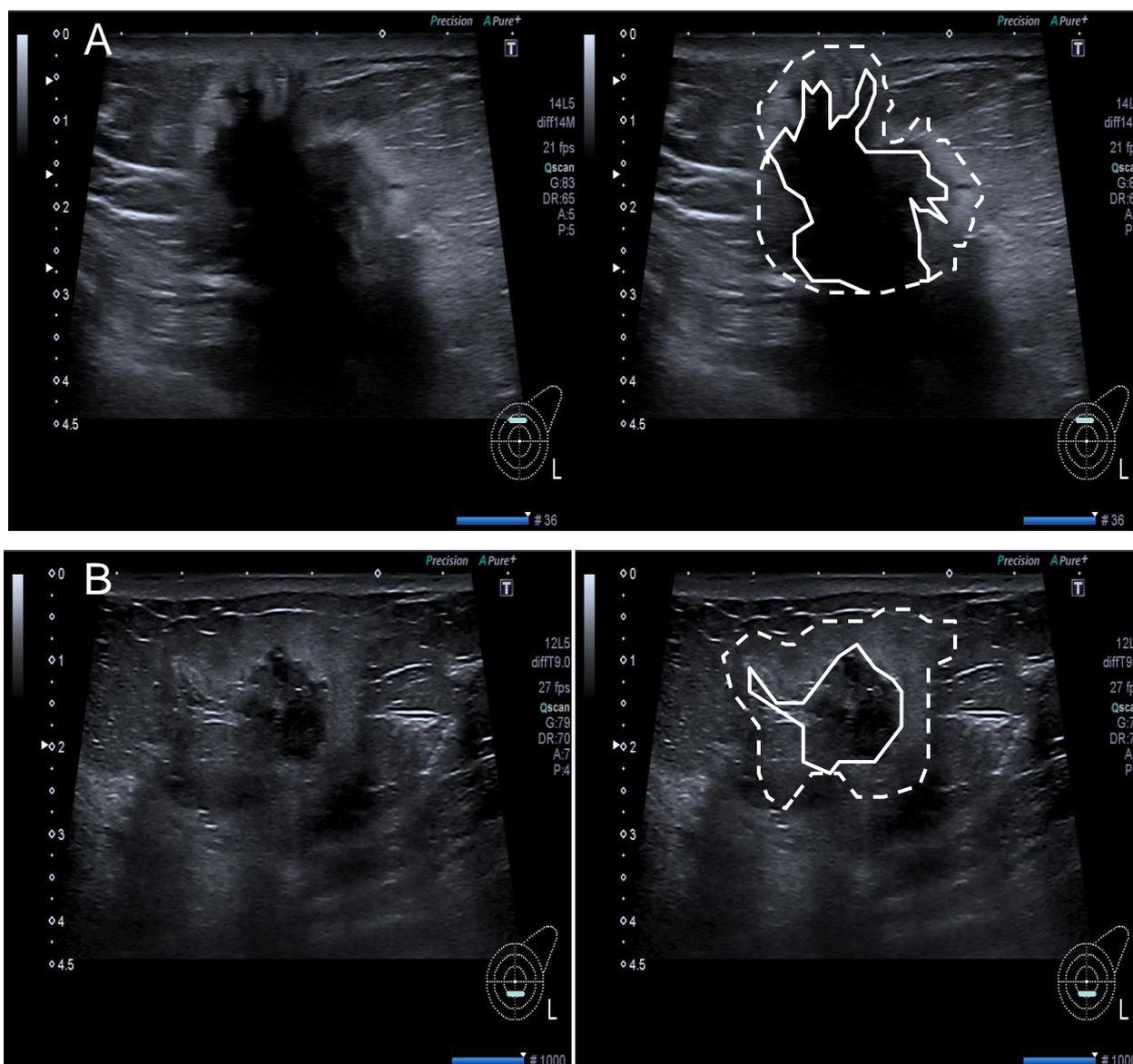


Gegenüberstellung des Bildeindrucks eines malignen Brusttumor im inneren, oberen Quadranten der rechten Brust - mit und ohne Verwendung des Precision Imaging und des räumlichen Compoundings (links unter Verwendung der Preseteinstellungen, rechts ohne). Der Bildeindruck des rechten US-Bildes wirkt im Vergleich zur Gegenseite körniger und weniger detailliert; die Strukturen des peritumoralen Gewebes sind unschärfer und weisen zusätzlich deutliche Artefakte auf.

Die perifokale hyperechogene Zone kann in unterschiedlichen Formen im US-Bild in Erscheinung treten. So zeigt sie sich in manchen Fällen als scharf begrenzter, den Tumor direkt umgebender Halo oder auch als diffuse, flächige Echogenitätssteigerung im perifokalen Fettgewebe. Abbildung 8a und 8b verdeutlichen dieses Phänomen.

Methoden

Abb. 8 A,B: Unterschiedliche Formen und Abgrenzbarkeiten der hyperechogenen Zone



A: Sonographische Darstellung eines Tumors einer 63-jährigen Patientin mit histol. Nachweis eines IDC der linken Brust. Die perifokale hyperechogene Zone zeigt sich in diesem Befund schmal und scharf begrenzt, wie einen den Tumor umgebenden Halo.

B: Sonographische Darstellung eines Tumors einer 56-jährigen Patientin mit IDC der linken Brust. Hier zeigt sich die perifokale Zone jedoch als diffuse, deutlich ausgeprägtere Echogenitätssteigerung im perifokalen Fettgewebe.

Die Tumorgöße, sowie die Größe der perifokalen hyperechogenen Zone, soweit detektierbar, wurden im US-Datensatz jeweils in der Schicht der maximalen Ausdehnung planimetriert (cm²).

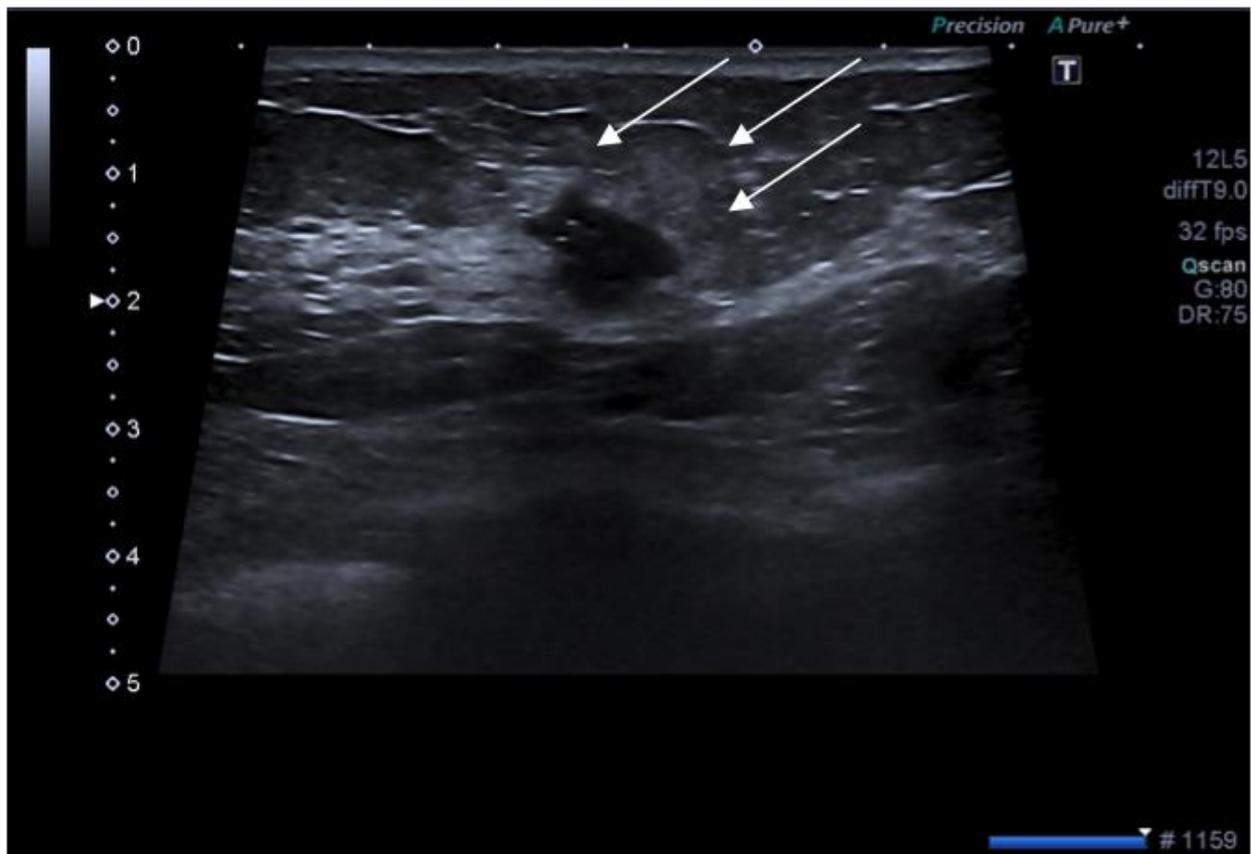
Im MRT wurde zum schnelleren Auffinden des verdächtigen Herdes die vom Computer errechnete Subtraktionsaufnahme in der genannten Kontrastmittelaufnahme analysiert.

Methoden

Danach erfolgte in gleicher Weise, in streng axialer Schichtung, die Vermessung der größten Ausdehnung der hyperintensiven Zone und der Tumorgröße (cm²) in den T2w Sequenzen im MRT.

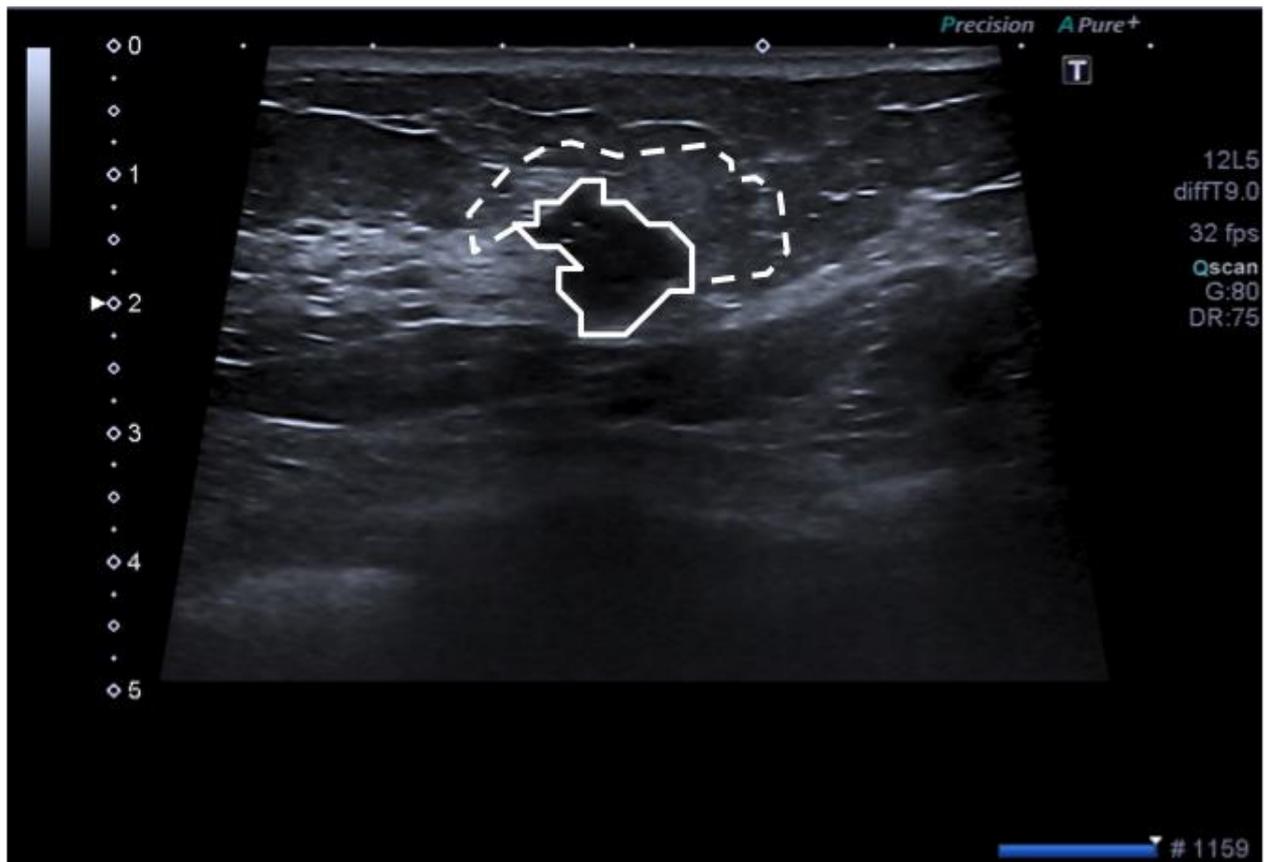
Die Planimetrierung der Befunde erfolgte wie in den unten aufgeführten Bildbeispielen Abb. 9a, b und 10a, b.

Abb. 9a.: US-Bild eines Mammatumors mit perifokaler hyperechogener Zone



78-jährige Patientin mit IDC der linken Brust. Man erkennt die irreguläre Randbegrenzung des Tumors, sowie die angrenzende hyperechogene perifokale Zone, welche größer als der Tumor selbst ist (weißer Pfeil).

Abb. 9b.: Darstellung des Messverfahrens im US



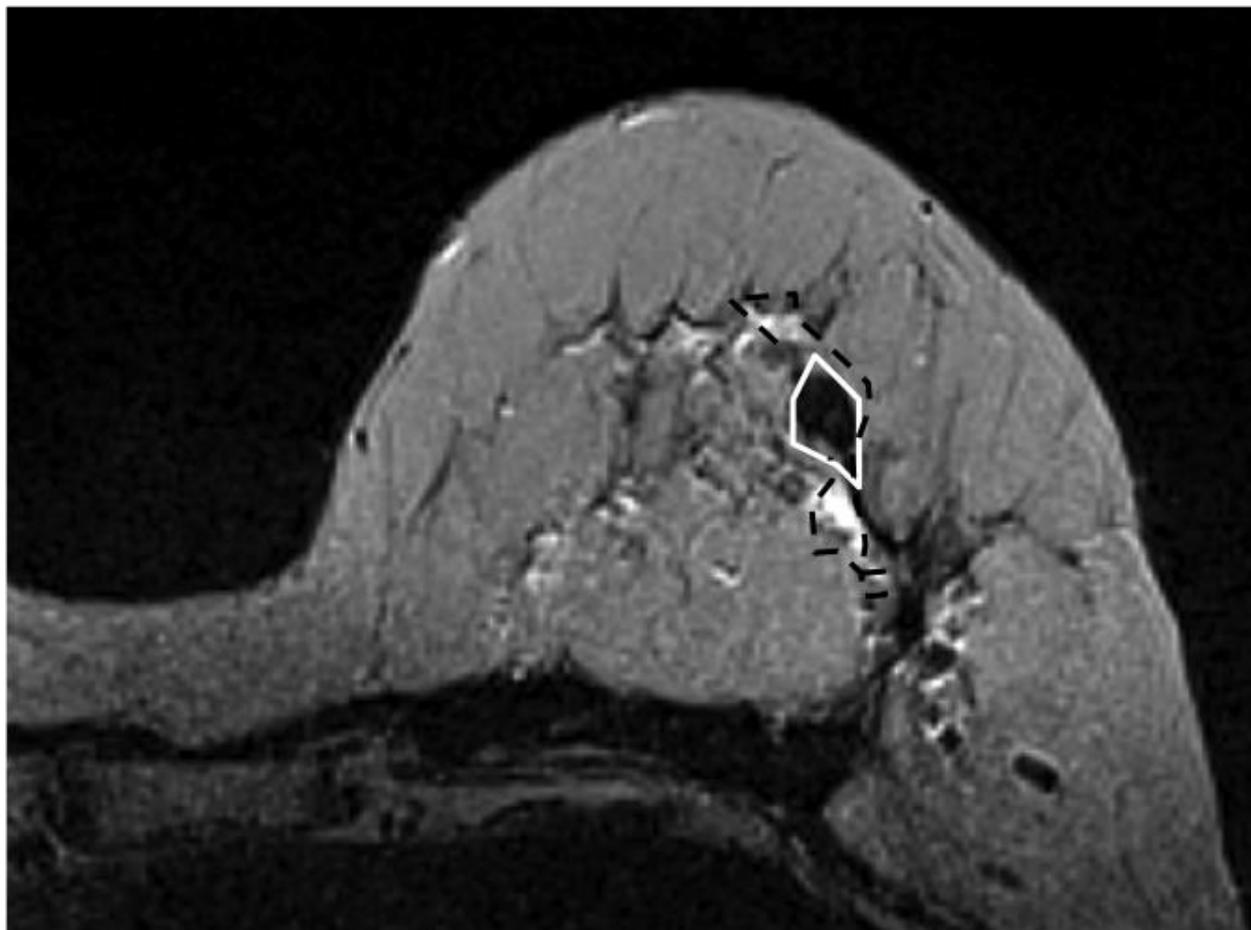
Die verbundene Linie entspricht der Flächenberechnung des Tumors; die unterbrochene Linie stellt die Fläche der perifokalen Zone dar.

Abb. 10a.: Brust-MRT in T2-gewichteter Sequenz



Übersichtsbild eines Brust-MRT der gleichen Patientin aus Abb.9 mit Darstellung des Mammakarzinoms in der linken Mamma. Der Tumor ist als schwarze Läsion links zu erkennen. Angrenzend daran das mit Pfeilen markierte hyperintense Signal.

Abb. 10b.: Vergrößerung des Mammabefundes im MRT-Bild



Nachweis des Brusttumors der linken Mamma brustwandnah im oberen äußeren Quadranten (durchgehende, weiße Linie). Neben dem spikulierten Tumor finden sich hyperintense Areale, die dem bekannten perifokalen Ödem entsprechen (unterbrochene Linie).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Vermessungen wurden sämtliche Tumore im US hinsichtlich der etablierten US-Kriterien zur bildmorphologischen Bestimmung der Dignität nach den BI-RADS analogen Kriterien der DEGUM verblindet evaluiert. Parallele und vertikale Tumorausrichtung, ovale oder irreguläre Tumorform und komplexes oder homogenes Echoverhalten des Tumors wurden im US-Bild bestimmt und als vorhanden / nicht vorhanden dokumentiert. Zusätzlich erfolgte eine Einordnung der Tumore hinsichtlich der guten oder schlechten Randabgrenzbarkeit, eines möglichen tumorösen Umgebungseinflusses sowie einem verstärkenden oder auslöschenden dorsalen Schallverhalten.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 19.0 für Microsoft Windows (SPSS, Chicago, USA) und GraphROC 2.1 für Microsoft Windows. Der Chi-Quadrat Test wurde für die Korrelation der etablierten Sonographiekriterien mit den Rezeptorstadien der Brusttumoren verwendet. Ebenso erfolgte eine lineare Regressionsanalyse nach Pearsons zur Evaluierung der Tumorgöße und der Größe der perifokalen Zone im US und MRT. Zusätzlich erfolgte eine ANOVA-Analyse, um eine evtl. Übereinstimmung der Größe der perifokalen Zone mit dem Differenzierungsgrad der Tumoren, der Prognosefaktoren für Mammakarzinom und einer histologisch gesicherten Lymphangiainvasion zu erfassen.

Als statistisch signifikant wurde eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ angenommen.

Die diagnostische Validitätsprüfung der hyperechogenen Zone und der T2w-hyperintensiven Fläche erfolgte anhand von Berechnungen der Flächen unter der Kurve (engl.: area under the curve, AUC) der ROC-Kurven (engl.: receiver operating characteristic) sowie der Bestimmung der Spezifitäten und Sensitivitäten. Diese Verfahren dienen beide zur Beurteilung der Diskriminationsfähigkeit und messen, in wie weit Gesunde von Kranken differenziert werden können.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

4.1.1 Demographische und klinische Daten der Studienpopulation

In diese Studie wurden insgesamt 137 Patientinnen mit Brusttumoren eingeschlossen. Ein maligner Brusttumor wurde bei 85 der 137 Patientinnen (62%) diagnostiziert. Bei den restlichen 52 wurde ein benigner Brusttumor nachgewiesen (38%).

Die Altersstruktur beider Gruppen war ähnlich: das Durchschnittsalter der Gruppe der Patientinnen mit malignem Brusttumor betrug 55 ± 11.9 Jahre, das der Patientinnen mit benigner Brustläsion 47 ± 11.8 Jahren.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Altersverteilung der Tumordignitäten. In der Altersgruppe zwischen 31 und 45 Jahren konnten signifikant mehr benigne als maligne Tumore nachgewiesen werden ($p=0.0064$). Dem gegenüber zeigte sich ein weiterer Unterschied in der Altersgruppe ab 60 Jahren: hier fanden sich signifikant mehr maligne als benigne Mammatumore ($p=0.022$). Die Altersverteilung ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Altersgruppe (Jahre)	Benigne Tumore	Maligne Tumore	p-Wert
18 - 30	3	1	0.31
31- 45	22	17	0.0064
46 - 60	17	34	0.468
> 60	10	33	0.022

Tabelle 4: Tumorverteilung in Bezug zu Dignität und Alter

Im Durchschnitt erfolgte in der Gruppe der malignen Tumore die US-Untersuchung inklusive US-Stanzbiopsie ca. 20 Tage vor oder 20 Tage nach der MRT-Untersuchung. In der Gruppe der benignen Tumorarten wurde der Großteil der MRT-Untersuchungen nach der US-Untersuchung durchgeführt, im Durchschnitt ca. 7 Tage davor bzw. 60 Tage danach (Tabelle 5).

Ergebnisse

	Vor US	Nach US
MRT maligne Tumore (d, Median, SA)	-20 ± 46 (n=24)	21 ± 53 (n=61)
MRT benigne Tumore (d, Median, SA)	-7 ± 56 (n=33)	60 ± 94 (n=19)

Tabelle 5: MRT-Untersuchungszeitpunkt in Bezug zur Ultraschalluntersuchung inklusive Stanzbiopsie

4.1.2 Histologische Differenzierung der Brusttumoren

Die Analyse der malignen und benignen Studienpopulationen erbrachte folgende Ergebnisse:

Den größten Anteil der malignen Tumorarten stellte das mäßig differenzierte IDC mit ca. 29 % (n=25) dar. Das schlecht differenzierte invasiv duktales, sowie das mäßig differenzierte ILC waren in der Gruppe der malignen Brusttumoren mit ca. 21 % (n=18) gleich häufig vertreten. Ca. 18% (n=15) der malignen Tumoren wurden als gut differenzierte IDC nachgewiesen. Lediglich ca. 2 % (n=2) der malignen Studienpopulation stellten das medulläre Karzinom (MC) und mit ca. 5 % (n=5) das papilläre Karzinom (PC) dar. Die übrigen prozentualen Differenzierungsgrade sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Differenzierung	Total n (%)	Gut (%)	Mäßig (%)	Schlecht (%)	Keine (%)
Subgruppe	85 (100)	15 (17.6)	46 (54.1)	21 (24.7)	3 (3.5)
IDC	57 (67.1)	14 (16.5)	25 (29.4)	18 (21.2)	-
ILC	18 (21.2)	1 (1.2)	17 (20.0)	-	-
MC	2 (2.3)	-	-	2 (2.3)	-
PC	5 (5.8)	-	2 (2.3)	1 (1.2)	2 (2.3)
Andere	3 (3.5)	-	2 (2.3)	-	1 (1.2)

Tabelle 6: Differenzierungsgrad und histologische Subgruppen der malignen Tumore

IDC=invasiv duktales Karzinom; ILC= invasiv lobuläres Karzinom; MC= medulläres Karzinom;

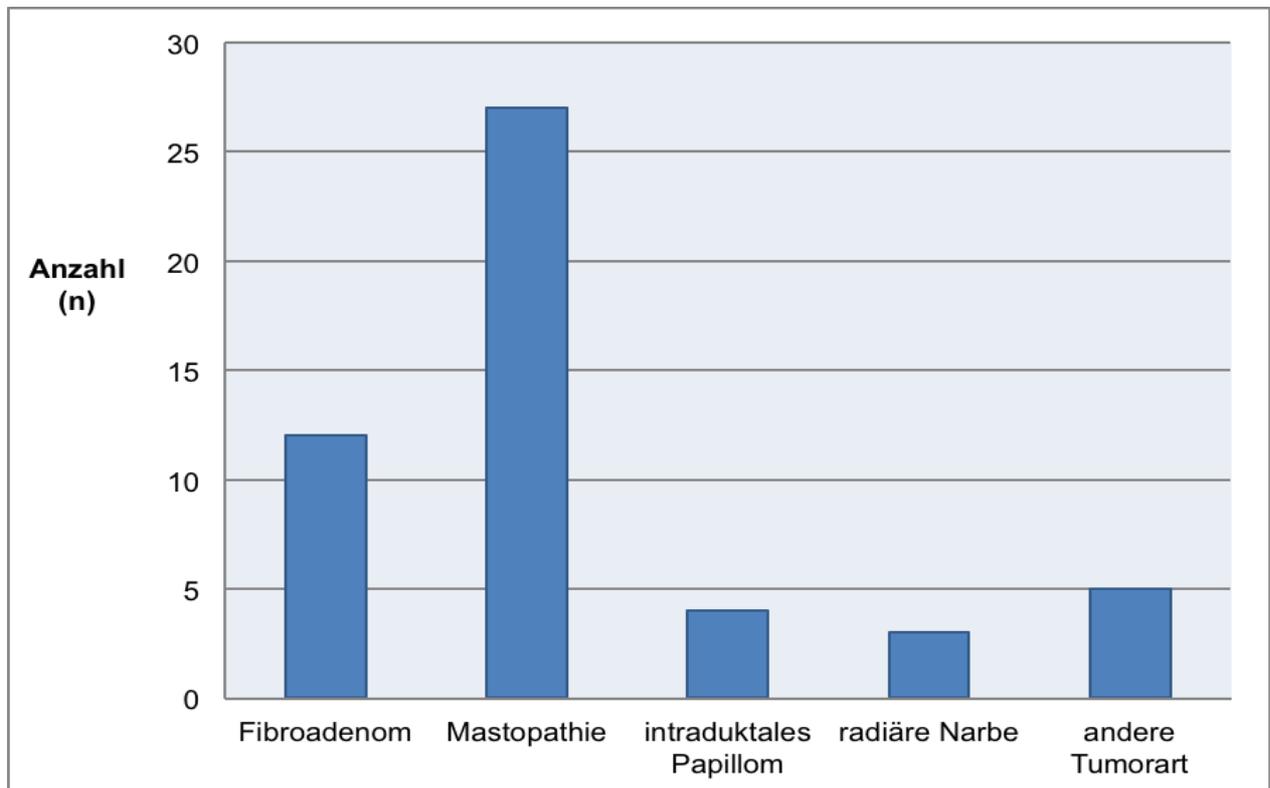
PC= papilläres Karzinom

Ergebnisse

Von den 137 untersuchten histologischen Proben wurden 52 benigne Tumoren gesichert. Davon bildete mit 51 % (n=27) die fibrös zystische Mastopathie (FZM) den größten Anteil, gefolgt vom Fibroadenom (FA) mit 23 % (n=12). Vier intraduktale Papillome, sowie drei radiäre Narben konnten nachgewiesen werden und stellten somit mit 8 % bzw. 6 % den geringsten Anteil an der Verteilung dar.

12 % bzw. sechs weitere Tumoren der gesicherten, benignen Befunde wurden in der Subgruppe „andere Tumorart“ zusammengefasst, zu denen beispielsweise die pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH), atypische duktale Hyperplasien (ADH), Fettgewebnekrosen und fokale Fibrosierungen gezählt wurden. Die histologische Übersicht findet sich in Abbildung 11.

Abb. 11: Säulendiagramm der histologischen Befunde der benignen Studiengruppen



Anzahl (n) der benignen Tumore unterteilt in ihre Histologie.

Die histologische Auswertung der Hormonrezeptorstadien der malignen Tumorgruppe zeigte, dass 24.4% (n=21) der Patienten einen positiven Her-2/neu Status aufwiesen. In 69,7% der Fälle ergab die Histologie einen negativen Rezeptorstatus. Bei 5.9% (n=5) der Patientinnen lag kein solcher Status vor. Ein positiver Östrogenrezeptorstatus (ER) lag bei 76.5% (n=65) der untersuchten Patientinnen vor, wohingegen nur 32.9% (n=28) einen positiven Progesteronrezeptorstatus (PR) aufwiesen. 15.3% (n=13) der Tumoren waren positiv bezüglich des Mib-1-Proliferationsindex. In 34% (n=29) von 85 Fällen der malignen Tumoren wurde im histologischen Befund eine Lymphangiainvasion beschrieben oder ausgeschlossen; ca. 19 % (n=16) wiesen eine Lymphangiainvasion auf.

4.2 Analyse der etablierten Sonographiekriterien

4.2.1 Tumordignitätsbestimmung anhand der BI-RADS-Sonographiekriterien

Die Dignitätsuntersuchung der gesamten Studienpopulation anhand der gängigen US-Kriterien zur Unterscheidung von malignen und benignen Befunden ergab folgende Ergebnisse:

Maligne Tumoren wiesen signifikant häufiger unregelmäßige Randbegrenzungen und eine schlechtere Randabgrenzbarkeit auf ($p=0.0001$; $p=0.0024$). Weitere signifikante Unterschiede fielen im Echoverhalten der Dignitäten auf. Maligne Tumoren zeigten gehäuft ein komplexes Echoverhalten, wohingegen benigne Tumorarten eher homogene Echostrukturen aufwiesen ($p=0.0224$). Im Vergleich zur benignen Subpopulation konnten bei den malignen Befunden signifikant mehr Mikroverkalkungen innerhalb der Herdläsionen nachgewiesen werden ($p=0.0016$).

Kein Unterschied in den Untersuchungsgruppen zeigte das Kriterium der Tumorform ($p=0.078$) und die Tumorausrichtung ($p=0.212$). Alle untersuchten US-Kriterien sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Ergebnisse

Sonographiekriterien		Benigne Befunde	Maligne Befunde	p-Wert
Form	<i>unregelmäßig</i>	22	50	0.078
	<i>oval/ rund</i>	30	35	
Ausrichtung	<i>vertikal</i>	9	23	0.212
	<i>parallel</i>	43	62	
Echogenität	<i>echoarm</i>	43	76	0.31
	<i>hyperechogen</i>	9	9	
Echoverhalten	<i>komplex</i>	18	47	0.0224
	<i>homogen</i>	34	38	
Mikroverkalkungen	<i>Ja</i>	16	50	0.0016
	<i>nein</i>	36	35	
Randbegrenzung	<i>Unregelmäßig</i>	6	55	0.0001
	<i>glatt</i>	46	34	
Randabgrenzbarkeit	<i>Gut</i>	44	51	0.0024
	<i>schlecht</i>	8	34	
Dorsales Schallverhalten	<i>Schallschatten</i>	20	34	0.85
	<i>Schallverstärkung</i>	34	51	
Umgebungseinfluss/ Architekturstörungen	<i>Ja</i>	12	69	0.0001
	<i>nein</i>	40	16	

Tabelle 7: Korrelation der Studienpopulation hinsichtlich der Befunddignität anhand DEGUM BI-RADS Sonographiekriterien

4.2.2 Vergleich der Sonographiekriterien der malignen Subpopulation

Die univariate Analyse des Vergleichs der Sonographiekriterien mit dem Rezeptorstatus (Progesteron, Östrogen, Her2-Neu) und dem Mib-1 Proliferationsindex der 85 malignen Mammatumore wird in Tabelle 8 gezeigt. Signifikante Ergebnisse erzielte die Korrelation des PR mit der Tumorausrichtung – parallel ausgerichtete Tumore zeigten gehäuft einen negativen PR ($p=0.018$). Das Echoverhalten der Tumore korrelierte ebenfalls mit dem PR ($p=0.026$): komplexe Echomuster in den Herdläsionen konnten signifikant öfter in Tumoren mit negativem PR nachgewiesen werden. Zusätzlich korrelierte die dorsale Schallverstärkung mit dem Mib-1-Proliferationsindex – eine vorhandene dorsale Schallverstärkung konnte signifikant öfter bei Tumoren mit positivem Mib-1-Proliferationsindex nachgewiesen werden ($p=0.007$). Außerdem wiesen Tumore mit einer heterogenen Binnenstruktur ebenfalls vermehrt einen positiven Mib-1-Proliferationsindex auf. Dieser Zusammenhang war schwach signifikant ($p=0.05$).

Alle übrigen Sonographiekriterien zeigten keine signifikante Übereinstimmung mit dem Rezeptorstatus (siehe auch Tabelle 8).

Ergebnisse

Sonographie- kriterium	Östrogen- Rezeptor			Progesteron- Rezeptor			Her2-Neu Rezeptor			Mib1- Proliferations- index			
	(n=Anzahl)	+	-	p- Wert	+	-	p-Wert	+	-	p-Wert	+	-	p-Wert
Tumorform													
oval/rund	21	10	0.17	28	7	0.34	7	28	0.45	17	17	0.67	
irregulär	41	7		14	34		14	34		22	27		
Tumorausrichtung													
parallel	47	14	0.54	11	49	0.018	16	44	0.65	31	30	0.63	
vertikal	19	3		10	13		5	18		10	13		
Echogenität													
echoarm	36	38	0.69	18	56	0.56	17	57	0.162	35	40	0.73	
echoreich	5	4		3	6		4	5		5	4		
Echoverhalten													
komplex	22	23	0.92	7	38	0.026	13	32	0.42	27	20	0.05	
homogen	19	19		14	24		8	30		13	24		
Tumorrand- begrenzung													
glatt	12	18	0.19	6	24	0.41	4	26	0.059	15	14	0.65	
unregelmäßig	29	24		15	38		17	36		25	30		
Randabgrenzbar- keit													
gut	25	26	0.93	11	40	0.33	13	38	0.96	24	27	1.0	
schlecht	16	16		10	22		8	24		16	17		
Umgebungs- einfluss													
ja	34	33	0.62	19	48	0.19	18	49	0.51	31	20	1.0	
nein	7	9		2	14		3	13		9	24		
dorsaler. Schallschatten													
ja	39	38	0.42	21	56	0.14	18	49	0.15	30	20	0.007	
nein	2	4		0	6		3	3		10	24		

Tabelle 8: Korrelation der Sonographiekriterien mit dem Rezeptorstatus der malignen Tumore

4.3 Analyse der hyperechogenen und T2w hyperintensiven Areale

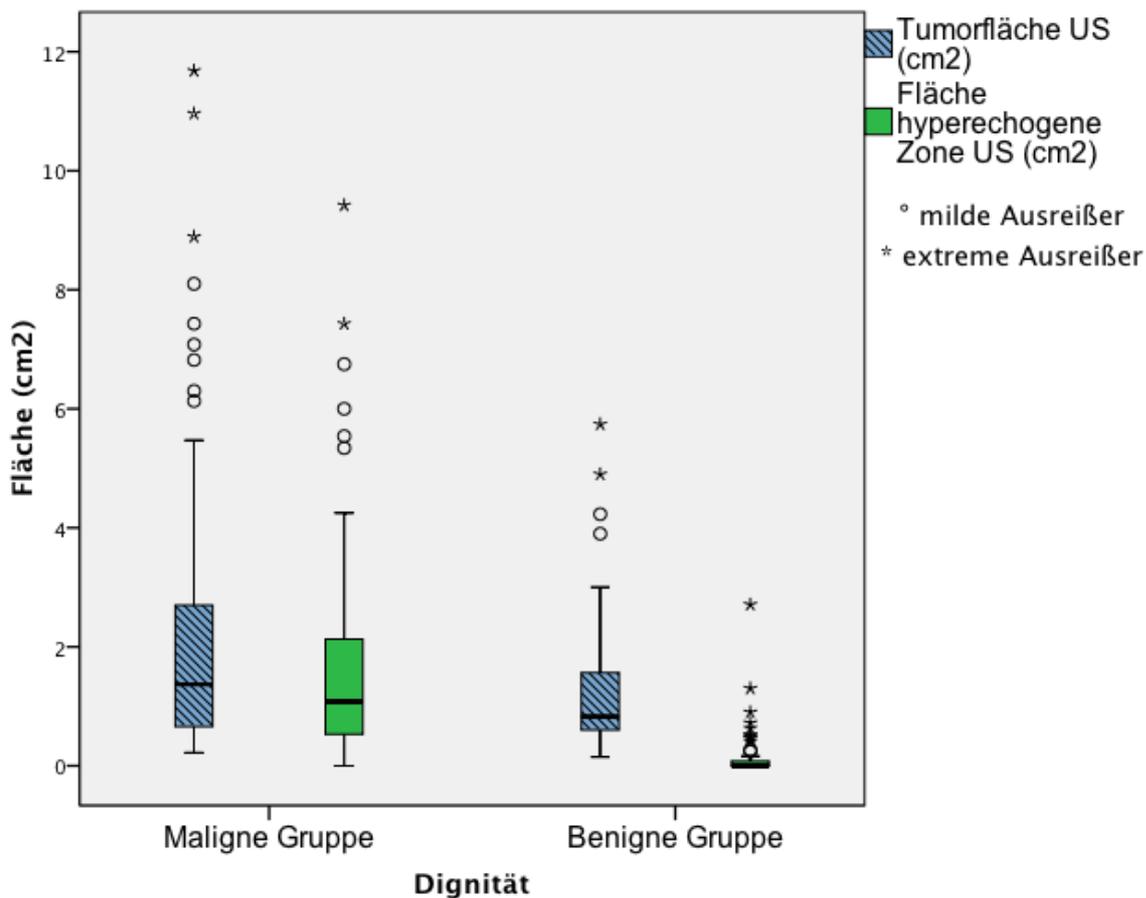
4.3.1 Analyse der Tumorfläche und der hyperechogenen Zone im US

Zunächst erfolgte die Auswertung der US-Befunde hinsichtlich des Durchmessers der maximalen Tumorfläche und der hyperechogenen perifokalen Zone. Dies erfolgte jeweils in der malignen und der benignen Gruppe.

Die durchschnittliche Tumorfläche der malignen Subpopulation war mit $2.28 \pm 2.42 \text{ cm}^2$ nahezu doppelt so groß wie die Tumorfläche der benignen Tumoren mit $1.3 \pm 1.2 \text{ cm}^2$. Es zeigte sich also ein signifikanter Unterschied ($p=0.008$).

Ähnlich verhielt es sich mit der Flächenausdehnung der hyperechogenen peritumoralen Zone. Diese war mit ca. $1.60 \pm 1.75 \text{ cm}^2$ signifikant größer als in der benignen Gruppe, in der sie bei $0.18 \pm 0.45 \text{ cm}^2$ lag ($p=0.004$).

Abb. 12: Boxplot der Größenverteilungen der Tumorfläche und hyperechogene Zone im US in der benignen und malignen Studiengruppe



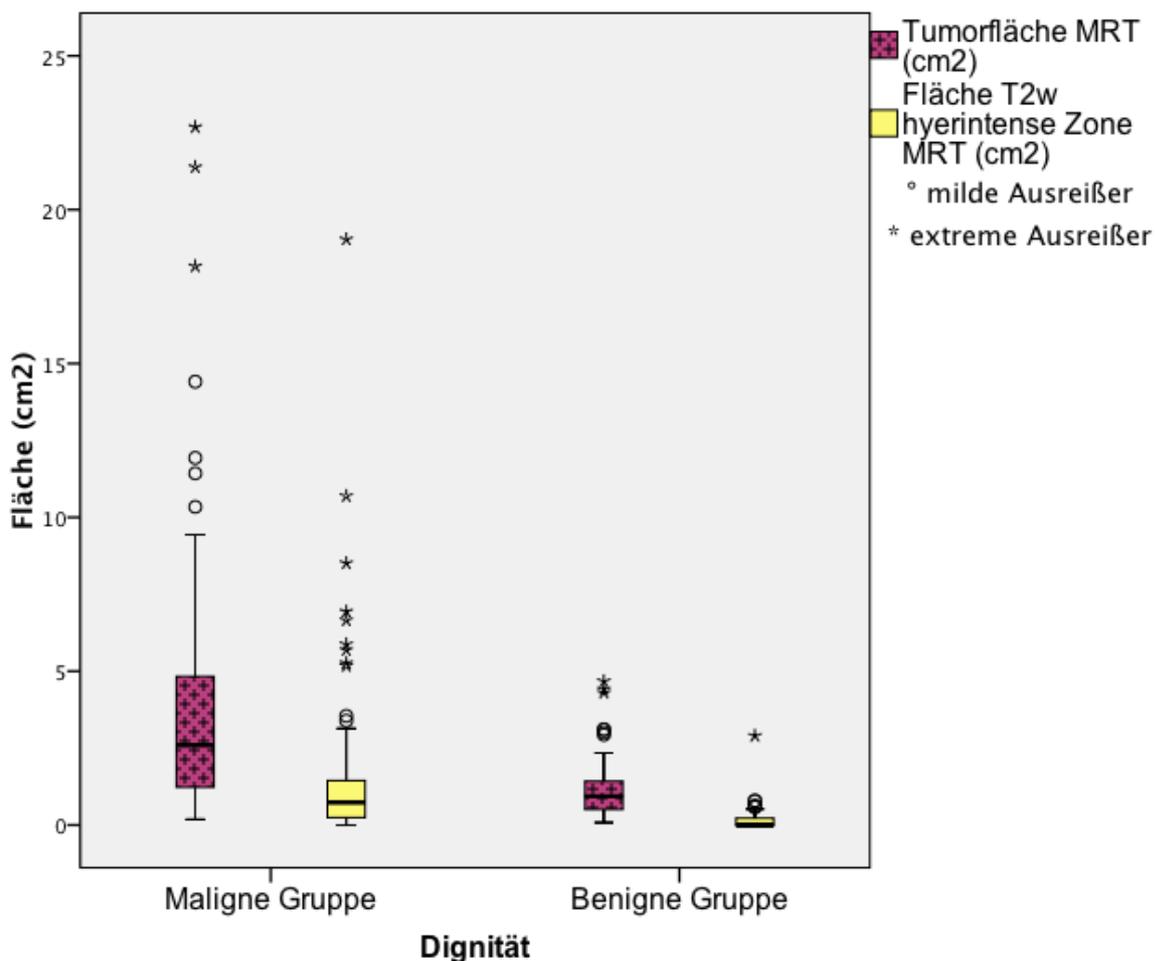
4.3.2 Analyse der T2w hyperintensiven Zone im MRT

Ähnliche Ergebnisse der beiden Studienpopulationen erzielte die Analyse der Tumorflächen im MRT – die Tumorfläche der malignen Gruppe war mit $4.02 \pm 4.49 \text{ cm}^2$ signifikant größer im Vergleich zur benignen Gruppe mit $1.27 \pm 1.10 \text{ cm}^2$ ($p=0.035$).

Die Ausdehnung der T2w-hyperintense Zone im MRT war, wie auch die Größe der hyperechogenen Zone im US, in der Gruppe der benignen Befunde ähnlich schwach ausgebildet. Es konnte eine durchschnittliche Fläche von $0.19 \pm 0.45 \text{ cm}^2$ errechnet werden.

In der malignen Gruppe hingegen erzielte die Ausdehnung der T2w hyperintensiven Zone sehr ähnliche Ergebnisse wie die US-Vergleichsgruppe ($1.63 \pm 2.77 \text{ cm}^2$) und war somit signifikant größer als die T2w hyperintense Zone in der benignen Population ($p=0.031$).

Abb. 13: Boxplot der Größenverteilungen der Tumorfläche und T2w hyperintense Zone der malignen und benignen Gruppe im MRT



Ergebnisse

Die Untersuchung einer möglichen Verbindung beider Untersuchungsverfahren hinsichtlich der maximalen zweidimensional gemessenen Tumorflächen im US und im MRT ($R^2=0.39$) sowie der hyperechogenen Zone im US und des T2w hyperintensiven peritumoralen Areals im MRT ($R^2=0.16$) zeigte in der Korrelationsanalyse keine Übereinstimmung (Tabelle 9).

	Ultraschall	MRT	R^2	p-Wert
Tumorfläche Mittelwert (SD), cm^2	1.9 (\pm 2.09)	2.97 (\pm 3.83)	0.39	0.625
Fläche hyperechogene Zone /T2w hyperintense Zone Mittelwert (SD), cm^2	1.06 (\pm 1.56)	1.08 (\pm 2.31)	0.16	0.004

Tabelle 9: Vergleich von Tumorfläche und Größe der perifokalen Zone im US und MRT

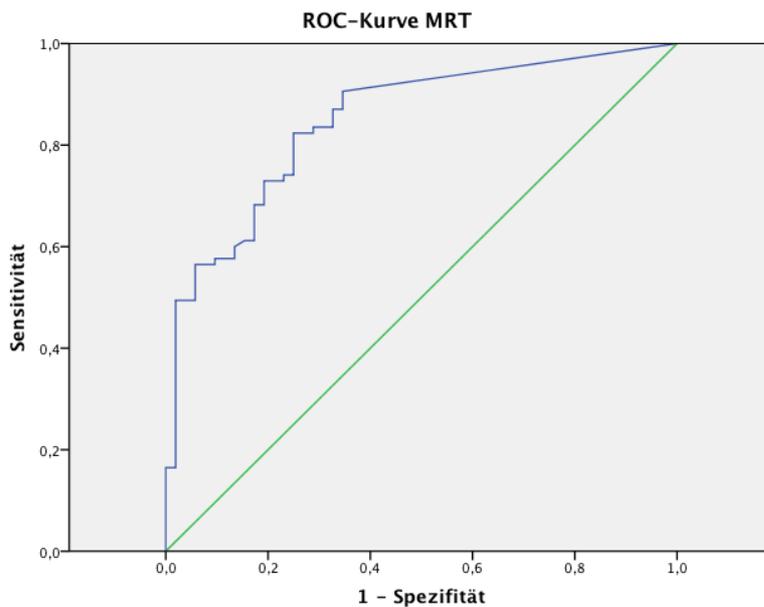
4.3.3 Ergebnisse der ROC-Analyse

Die ROC-Analyse ergab für beide Verfahren eine diagnostisch genaue Differenzierung zwischen malignen und benignen Herdbefunden. Die Analyse der AUC-Werte erzielte für die hyperechogene Zone einen Wert von 0.87 (Standardfehler 0.031) und für die T2w hyperintense Zone einen Wert von 0.82 (Standardfehler 0.033) (Abb. 14a/b).

Beide Phänomene zeigten in dieser Analyse keinen signifikanten Unterschied ($p=1.0$). Anhand der AUC-Werte konnte ein Cut-off Point für die Dignitätsdifferenzierung der Herdläsionen für die hyperechogene Zone von 0.28 cm^2 , sowie für die T2w hyperintense Zone von 0.19 cm^2 ermittelt werden. Die daraus abgeleitete Sensitivität und Spezifität beider Phänomene ist in Tabelle 10 aufgeführt. Es zeigte sich eine geringfügig, jedoch nicht signifikante, bessere Sensitivität und Spezifität der sonographisch hyperechogenen Zone gegenüber der T2w hyperintensiven Zone des MRT ($p=0.99$).

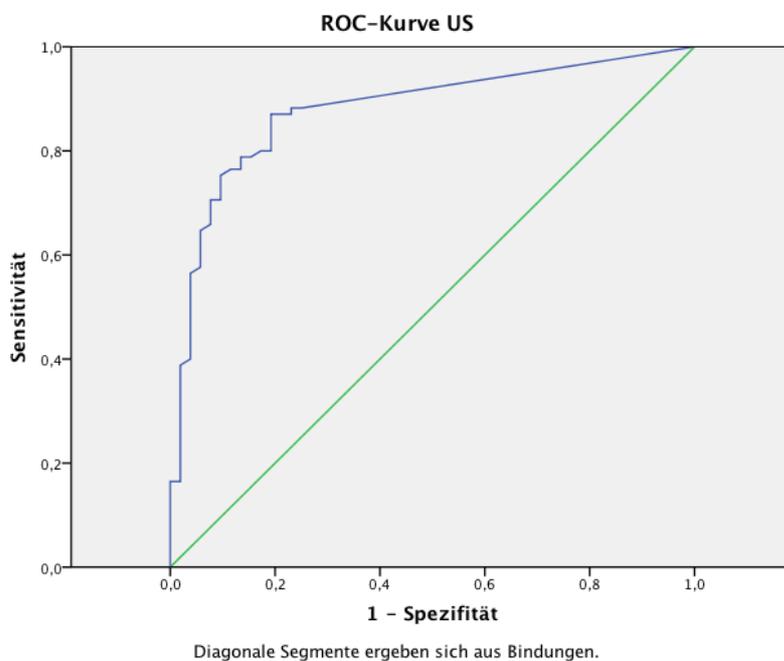
Ergebnisse

Abb. 14b: ROC-Kurve der T2w hyperintensiven Fläche des MRT



Die AUC-Analyse der hyperintensiven Zone im MRT ergab einen Wert von 0.82.

Abb. 14a: ROC-Kurve der sonographischen hyperechogenen Zone



Die AUC-Analyse der hyperechogenen Zone im US ergab einem Wert von 0.87. Somit besitzt der US eine gering bessere diagnostische Sicherheit gegenüber der hyperintensiven T2w Zone im MRT zum Ausschluss bzw. Nachweis eines malignen Herdbefundes in der Mammasonographie bzw. der MRT.

Ergebnisse

	Hyperechogene Zone	T2w hyperintense Zone
Sensitivität	0.87	0.82
Spezifität	0.81	0.73
pos. prädiktiver Wert	0.88	0.84
neg. prädiktiver Wert	0.79	0.68
Cut-off Point (cm ²)	0.28	0.19

Tabelle 10: Validität der hyperechogenen bzw. hyperintensiven Zone im US und MRT

4.4 Analyse der histologischen Parameter der malignen Subgruppe

4.4.1 Untersuchung des Differenzierungsgrades

Der Vergleich der durchschnittlichen maximalen Tumorflächen in Bezug zum jeweiligen Differenzierungsgrad der malignen Mammakarzinome zeigte in beiden Untersuchungsmodalitäten keine signifikanten Unterschiede. In beiden Untersuchungsverfahren waren gut differenzierte Tumoren mit einem Durchschnitt von ca. $1.59 \pm 0.98 \text{ cm}^2$ bzw. $1.61 \pm 1.33 \text{ cm}^2$ deutlich kleiner als Tumore mit schlechtem Differenzierungsgrad.

Dafür korrelierte der Differenzierungsgrad mit der sonographisch hyperechogenen Fläche. Es konnte nachgewiesen werden, dass die hyperechogene perifokale Zone in linearem Zusammenhang mit dem Differenzierungsgrad der Mammakarzinome steht: Je größer die hyperechogene perifokale Zone, desto schlechter ist der Differenzierungsgrad des Malignoms ($p=0.002$). Für die T2w hyperintense perifokale Zone im MRT konnte keine solche Korrelation nachgewiesen werden ($p=0.14$).

Eine detaillierte Aufzählung der Tumorgrößen und zu untersuchenden perifokalen Flächen in beiden Untersuchungsverfahren findet sich in Tabelle 11.

Ergebnisse

	Differenzierungsgrad			p-Wert
	G1 (n=15)	G2 (n=46)	G3 (n=21)	
Tumorfläche US, Mittelwert, SD (cm ²)	1.59 ± 0.98	2.09 ± 2.35	3.11 ± 2.99	0.123
Tumorfläche MRT (cm ²)	1.61 ± 1.33	4.54 ± 4.50	4.02 ± 4.50	0.07
Fläche hyperechogene Zone US, Mittelwert, SD (cm ²)	1.15 ± 0.72	1.22 ± 1.63	2.66 ± 2.02	0.002
Fläche T2w hyperintense Zone, Mittelwert, SD (cm ²)	0.53 ± 0.45	1.63 ± 2.36	2.36 ± 2.78	0.139

Tabelle 11: Korrelation von Tumorgröße und hyperechogener bzw. hyperintenser Zone und dem Tumordifferenzierungsgrad

4.4.2 Untersuchungen des Rezeptorstatus und einer Lymphangioinvasion

Die Analyse der Flächen der hyperechogenen bzw. T2w hyperintensiven Zonen in Bezug auf den Rezeptorstatus der Mammakarzinome zeigten keine signifikante Übereinstimmung. Weder ein negativer, noch ein positiver Rezeptorstatus der untersuchten ER, PR oder Her-2/Neu-Rezeptoren korrelierten mit den Phänomenen der hyperechogenen bzw. hyperintensiven Zonen.

Entgegen dieser Ergebnisse zeigte sich jedoch eine deutliche Korrelation der sonographischen hyperechogenen Zone mit dem Mib-1-Index ($p=0.006$). Zusätzlich konnte auch eine Korrelation der Tumorflächen im MRT ($p=0.025$) und im US ($p=0.015$) mit dem Mib-1-Index nachgewiesen werden. Große Tumordurchmesser korrelierten mit positivem Mib-1-Proliferationsindex.

Ergebnisse

Die Mittelwerte der Flächen der hyperechogenen bzw. T2w hyperintensiven Zone in Korrelation zu den Rezeptorstadien sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Die Übersicht der Korrelation der Tumorflächen mit dem Mib-1-Index wird in Tabelle 13 dargestellt.

	US		MRT	
	Mittelwert Fläche hyperechogene Zone (SD), cm ²	p-Wert	Mittelwert Fläche T2-Effekt (SD), cm ²	p-Wert
ER-Status				
> 60% (n=65)	1.43 (± 1.42)	0.41	1.44 (± 2.22)	0.51
< 60% (n=20)	1.85 (± 1.66)		1.38 (± 1.50)	
PR-Status				
> 60% (n=28)	1.45 (± 1.66)	0.57	1.89 (± 2.45)	0.14
< 60% (n=57)	1.59 (± 1.57)		1.23 (± 1.73)	
Her-2/neu Status				
Positiv (n=21)	2.08 (± 1.66)	0.472	2.63 (± 3.62)	0.14
Negativ (n=59)	1.15 (± 0.95)		1.86 (± 2.02)	
Mib-1 Status				
Positiv (n=13)	2.45 (± 2.23)	0.006	1.66 (± 2.43)	0.13
Negativ (n=72)	1.36 (± 1.38)		1.68 (± 2.00)	

Tabelle 12: Korrelation der hyperechogenen bzw. hyperintensiven Zone mit Tumormarkern und Rezeptorstadien

Ergebnisse

	US		MRT	
	Tumorfläche Mittelwert (SD) cm ²	p-Wert	Tumorfläche Mittelwert (SD) cm ²	p-Wert
Mib-1 Status				
Positiv (n=13)	2.83 ± 2.22	0.006	6.21 ± 4.45	0.13
Negativ (n=72)	1.99 ± 2.18		3.86 ± 4.13	

Tabelle 13: Korrelation der Tumorfläche mit dem Mib-1 Proliferationsindex

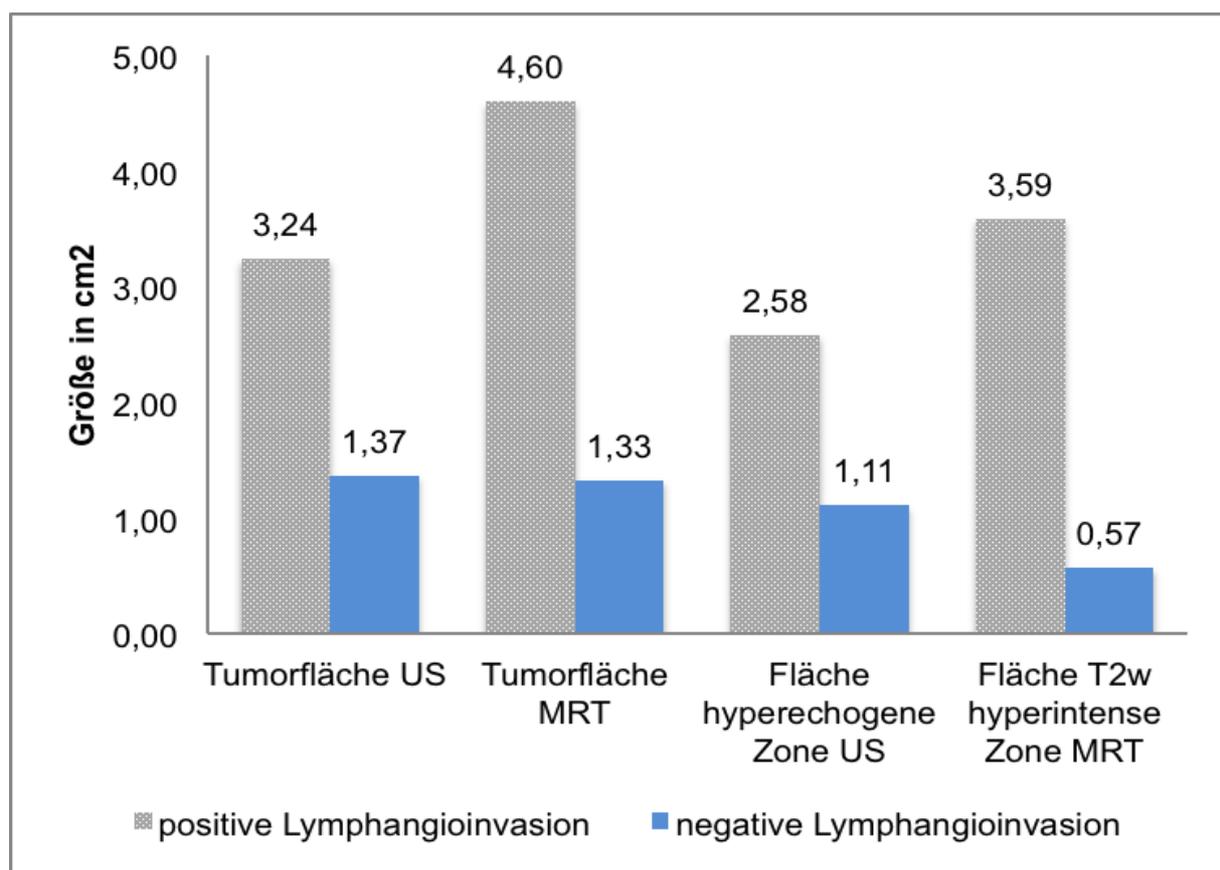
Der histologische Nachweis einer Lymphangi Invasion korrelierte sowohl in der Sonographie als auch im MRT nicht mit der gemessenen Tumorgröße ($p=1.0$). Die Analyse der Größe der hyperechogenen Zone im US zeigte jedoch eine signifikante Korrelation zur histologisch nachgewiesenen Lymphangi Invasion ($p=0.02$). Für das T2w hyperintense Areal in der MRT konnte ebenfalls eine schwach signifikante Korrelation zum Vorliegen einer Lymphangi Invasion nachgewiesen werden ($p=0.046$). Details der Tumorflächen und Ausdehnungen der hyperechogenen bzw. T2w hyperintensiven Zone finden sich in Tabelle 14 und Abb. 15

	Lymphangi Invasion		
	Positiv (n=16)	Negativ (n=13)	p-Wert
Tumorfläche US , Mittelwert, SD (cm ²)	3.24 ± 3.03	1.37 ± 1.16	1.0
Tumorfläche MRT (cm ²)	4.6 ± 5.5	1.33 ± 1.2	1.0
Fläche hyperechogene Zone US , Mittelwert, SD (cm ²)	2.58 ± 1.99	1.11 ± 0.77	0.02
Fläche T2w hyperintense Zone MRT , Mittelwert, SD (cm ²)	3.59 ± 5.16	0.57 ± 0.47	0.046

Tabelle 14: Analyse der histologisch nachgewiesenen Lymphangi Invasion

Abb. 15: Korrelation von vorhandener Lymphangi Invasion zu Tumorfläche und perifokaler Zone (cm²)

Ergebnisse



Sowohl im US als auch in der MRT zeigte eine histol. positive Lymphangi Invasion eine signifikant größere hyperechogene bzw. hyperintense Zone um Brusttumore als in der negativen Vergleichsgruppe. Für die Tumorflächen im US und der MRT ergaben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede.

5 Diskussion

Im Laufe der Jahre wurden in der Literatur verschiedene sonographische Kriterien zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Brustläsionen beschrieben und evaluiert. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine Untersuchung der perifokalen hyperechogenen Zone um Mammatumoren die erst durch die jüngste Weiterentwicklung der US-Technik visualisiert werden konnte. Die Einordnung der in dieser Arbeit untersuchten Herdläsionen in die etablierten sonographischen Kriterien zur Dignitätsbestimmung stimmt mit den in der aktuellen Literatur beschriebenen Ergebnissen überein (s. 4.2). Es konnten außerdem signifikante Korrelationen einzelner etablierter Sonographiekriterien mit dem Ausprägungsgrad verschiedener zellulärer Rezeptoren nachgewiesen werden (s. 4.2.2).

Keine Übereinstimmung zeigte sich bei der Untersuchung des US-Phänomens mit dem aus dem MRT bekannten perifokalen Ödem in der T2w-Sequenz (s. 4.3).

Jedoch erwies sich die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung der Dignität anhand der hyperechogenen Zone als geringfügig sensitiver gegenüber der T2w-hyperintensiven Zone im MRT (s. 4.3). Zusätzlich konnten in dieser Arbeit signifikante Korrelationen des US-Phänomens mit dem Differenzierungsgrad der Tumoren hergestellt werden, was im MRT nicht gelang (s. 4.4.1). Eine signifikante Übereinstimmung mit einer histologisch nachgewiesenen Lymphangioinvasion konnte ebenfalls gezeigt werden (s. 4.4.2). Diese war, wenn auch schwächer, beim MRT ebenfalls vorhanden.

5.1. Validität der Studienpopulation im Vergleich zu etablierten US-Kriterien und gängigen Prognosefaktoren für Mammakarzinome

Unter Malignitäts-assoziierten Kriterien im US versteht man u.a. eine vertikale Ausrichtung der Tumorachse, die irreguläre Tumorform, eine inhomogene Binnenstruktur der Tumoren, eine schlechte Randabgrenzbarkeit, einen Einfluss auf das umgebende Drüsengewebe oder z.B. eine dorsale Schallauslöschung im US-Bild [58, 73, 74]. Skaane et al. beschrieben bereits 1998 einige dieser verschiedenen Erscheinungskriterien von Brusttumoren im US, anhand derer eine Differenzierung der Dignität der Brusttumoren möglich war [74-76]. Skaane et al. war es gelungen zu zeigen, dass durch die Betrachtung möglichst vieler dieser US-Kriterien an den zu

Diskussion

untersuchenden Brusttumoren ein sicheres Downgrading (Zurückstufung auf weniger maligne Befunde bzw. benigne Befunde, negativer prädiktiver Wert (NPV) 100%) der Tumoren erfolgen kann und somit vielen Patienten eine unnötige Intervention erspart bleibt [75]. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden: anhand der Randabgrenzbarkeit ($p=0.0024$) und der Randbegrenzung ($p=0.0001$), sowie dem Echoverhalten ($p=0.0023$) und dem Umgebungseinfluss des Tumors auf das umgebende Drüsengewebe ($p=0.0001$) konnten sichere Dignitätsbeurteilungen vorgenommen werden (s. 4.2.1).

Jedoch erfüllen manche Brusttumoren nicht alle diese Kriterien zu gleichen Anteilen und sind daher nicht sehr spezifisch für eine bestimmte Diagnose, wie in Studien von Zonderland et al., Constantini et al. und Fornage et al. belegt werden konnte [77-79]. So konnte auch in dieser Arbeit u.a. keine eindeutige Zuordnung der Dignität der Tumore anhand der Betrachtung der Tumorform und der Ausrichtung der Tumorachse, sowie der Evaluierung des dorsalen Schallverhaltens gemacht werden. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede in der malignen und benignen Gruppe. Daher ist, wie auch schon von Jackson et al. beschrieben, die Zusammenschau aller US-Kriterien bei der Beurteilung der Brusttumore von großer Bedeutung [76].

In einer Studie von Chao et al., in der 3093 Brusttumore auf die bekannten US-Kriterien hin untersucht wurden, zeigte sich der Durchmesser der sonographisch gemessenen malignen Tumoren signifikant größer als der Durchmesser in der benignen Subpopulation ($p < 0.0001$) [80]. Diese Ergebnisse bestätigen sich in der vorliegenden Arbeit, in der ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der Größe der benignen und der malignen Tumore gezeigt werden konnte ($p=0.008$) (s. 4.3.1). Del Frate et al. untersuchten 2006, inwieweit die Größe der Herdbefunde einen Einfluss auf die etablierten US-Kriterien hat. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Anwendung der US-Kriterien an sehr kleinen Brusttumoren nur zu sehr ungenauen Ergebnissen führte [81]. Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, warum nicht alle untersuchten US-Kriterien in dieser Arbeit signifikante Ergebnisse lieferten, da neben der großen Zahl an benignen Befunden mit kleinem Tumordurchmesser auch sehr viele kleine maligne Tumore in die Studienpopulation eingeschlossen wurden.

Neben der visuellen Beurteilung etablierter Kriterien spielen selbstverständlich noch andere Faktoren zur Einschätzung von Brusttumoren eine Rolle. Neben Tumorgröße, Tumorhistologie- und differenzierungsgrad sind die Hormonrezeptorstadien ein

wesentlicher Punkt zur Einschätzung der Prognose und Therapie von Mammakarzinomen. ER- und PR-Rezeptoren, sowie der Her-2/neu-Rezeptor-Status haben einen großen Einfluss auf das Therapiemanagement [82]. Es konnte eine positive Korrelation von ER und PR mit dem Differenzierungsgrad von Mammatumoren gezeigt werden, so dass die Bestimmung dieser Rezeptorstadien ein wesentlicher Bestandteil einer präinterventionellen Therapie von Mammakarzinomen wurde [83]. Kim et al. untersuchten in ihrer Studie den Rezeptorstatus der Mammakarzinome in Verbindung mit dem etablierten US-Kriterien [84]. ER und PR korrelierten dort mit dem Echoverhalten der Tumore – inhomogene, komplexe Echomuster wurden gehäuft in Tumoren mit negativem ER oder PR-Status gesehen. Dies ähnelt den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der ebenso eine positive Übereinstimmung von negativem PR und komplexem Echomuster der Mammatumoren gezeigt werden konnte. Entgegen den Ergebnissen von Kim et al. konnte in dieser Arbeit jedoch keine positive Korrelation von Sonographiekriterien mit dem Her-2/neu Status festgestellt werden (s. 4.2.2).

Zusätzlich zu den Hormonrezeptoren spielt der Mib-1-Proliferationsindex eine weitere wichtige Rolle in der Therapie von Mammakarzinomen. Der Proliferationsindex ist ein ausgezeichneter Marker zur Bestimmung von schnell proliferierenden Zellen, im Besonderen von Tumorzellen [85]. Ein hoher Mib-1-Index bei Mammakarzinomen ist mit einem schlechten Outcome assoziiert [86].

Studien, die zusätzlich zum Rezeptorstatus der malignen Brusttumoren auch den Mib-1-Proliferationsindex in Zusammenhang mit den etablierten US-Kriterien der Mammasonographie untersuchen sind in der Literatur selten. Jedoch existieren einige Kontrast-MRT-Studien, die das Kontrastverhalten der Tumore unter Berücksichtigung der BI-RADS-Kriterien für MR-Imaging in Zusammenhang mit den histologischen Prognosefaktoren setzen. So untersuchten Lee et al. die Tumorgröße, den axillären Lymphknotenstatus, den Differenzierungsgrad der Tumore, sowie ER und PR und auch Ki-67-Antikörper (Vorgänger des Mib-1-Antikörpers) anhand von 270 Patienten mit invasiv duktalem Mammakarzinom [87]. In seiner Studie konnte Lee et al. zeigen, dass ein heterogenes Erscheinungsbild des Tumors im MRT mit einer hohen Expression des Ki-67 korrelierte ($p < 0.001$). Auch wenn die Ergebnisse anhand einer anderen Untersuchungsmodalität gezeigt wurden, weisen sie Ähnlichkeit mit den Ergebnissen dieser Arbeit zur Untersuchung des Mib-1 Proliferationsindex auf (s. 4.2.2).

Es konnte ebenso wie bei Lee et al. eine Korrelation des Proliferationsindex mit dem Echoverhalten (Binnenstruktur des Tumors) gezeigt werden – eine heterogene Textur korrelierte mit einem hohen Mib-1 Proliferationsindex ($p=0.05$) (s. 4.2.2). Zusätzlich wurde in einer Studie von Müller-Schimpfle et al. der Einfluss der histomorphologischen und immunhistologischen Parameter auf die Kontrastmittelaufnahme in der MRM bei Mammatumoren untersucht [88]. Neben einigen anderen immunhistochemischen Parametern wurde auch der Mib-1-Proliferationsindex in Bezug zum Kontrastmittelverhalten betrachtet. Es konnte kein unabhängiger Einfluss des Proliferationsindex auf das KM-Verhalten nachgewiesen werden. Dennoch zeigt die Studie von Müller-Schimpfle, dass die Höhe des Mib-1-Proliferationsindex mit einer erhöhten Kapillardichte und einer hohen Zellularität der Tumore in Verbindung steht [88]. Die Korrelation der Höhe des Mib-1 Proliferationsindex mit einem heterogenen Erscheinungsbild der Mammatumoren in der vorliegenden Arbeit kann mit den Ergebnissen von Müller-Schimpfle in Verbindung gebracht werden – multiple Zellansammlungen in einem Tumor erscheinen aufgrund unterschiedlichen Reflexverhaltens im US als heterogenes Bild. Eine erhöhte Zellularität bei hohem Proliferationsindex könnte auch der Grund für die in der vorliegenden Studie gezeigte vermehrte dorsale Schallverstärkung der Tumoren im US-Bild sein. Multiple Schallmuster verschiedener Zellgruppen erzeugen Impedanzsprünge, die sich als verstärktes Schallsignal dorsal der Tumoren im US-Scan zeigen.

5.2. Vergleich der Untersuchungsverfahren hinsichtlich der Tumorgröße und der perifokalen Zone

In dieser Arbeit wurde eine hyperechogene Zone um die Mammatumore im US-Bild untersucht. Marquet et al. beschreiben im Raum um maligne Tumore einen echodichten Randsaum als wichtiges Malignitätskriterium [65]. Dieser Randsaum wird als ein unregelmäßig geformter, stark reflektierender Bezirk um den meist hypoechogenen Tumor beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls eine hyperechogene Zone um den hypoechogenen Tumor betrachtet, welche jedoch in der Mehrheit der Fälle tatsächlich nicht wie ein Saum erscheint, sondern vielmehr als eine recht scharf abgrenzbare, flächige Zone um den gesamten Tumor mit ungleichmäßiger Stärke und Ausprägung. In der Tat würde man nicht von einem Randsaum oder einem Halo sprechen, sondern vielmehr von einer, sich scharf um den Tumor demarkierenden Fläche. Diese kann mitunter größer als der Tumor selbst sein. In der vorliegenden

Studie wiesen 10 von 85 malignen Tumoren eine größere Randsaum- als Tumorfläche auf. Huber et al. beschrieben die hyperechogene Zone als unscharfen, echoreichen Randsaum [66]. In der vorliegenden Arbeit konnte demgegenüber aber eine gute Abgrenzung der hyperechogenen Zone von den oft im Vergleich weniger echogenen, spikulierten Tumorgrenzen beobachtet werden. Im Gegensatz zu Marquet et al., welche den hyperechogenen Randsaum subjektiv erfassten (deutlich abgrenzbar, fraglich abgrenzbar, nicht darstellbar), wurde die in dieser Arbeit beschriebene hyperechogene Zone in ihrer größten Ausdehnung zwei dimensional in der Schnittebene planimetriert. Um eine Einschätzung dieser Ergebnisse vornehmen zu können, wurde dieses Phänomen mit der aus der MRM bekannten T2w-hyperintensen Zone um Mammatumore verglichen (s. 4.3). Deshalb wurde ebenfalls bei allen Tumoren der Studiengruppe die T2w hyperintense Zone im MRT vermessen. Darüber hinaus wurde die Tumorausdehnung in beiden Untersuchungsverfahren in gleicher Weise erfasst. Der Vergleich der Tumorgrößen im MRT und US zeigte keine Übereinstimmung ($R^2=0.39$)(s. 4.3.3). Dies ist am ehesten auf eine Unterschätzung im US und eine Überschätzung der Tumorgrößen im MRT im Vergleich zum histologischen Präparat zurückzuführen, was erst kürzlich in einer Studie von Gruber et al. gezeigt werden konnte [89]. In dieser Metaanalyse wurde beschrieben, dass im Durchschnitt die Tumorgröße im US um ca. 0,8 cm zu niedrig eingeschätzt wird. Demgegenüber wird im MRT die Tumorgröße um ca. 0,2 cm zu groß eingeschätzt. Die Ergebnisse sind denen der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich. Hier zeigte sich eine Differenz des Flächendurchschnitts der Tumoren zwischen den Untersuchungsverfahren von ca. 1 cm. (s. Tabelle 9) Zu entsprechenden Ergebnissen kam auch eine Studie von Stijnen et al., die ebenfalls eine Unterschätzung der Tumorgröße im US beschreibt. Die MRT hingegen zeigte in dieser Studie sehr viel genauere Messwerte [90].

5.3. Diagnostische Genauigkeit der Untersuchungsverfahren

Der Vergleich der Flächen unter der ROC-Kurve (AUC) ist für die Beurteilung von Screeningparametern, die zur Risikoeinschätzung einer Erkrankung dienen, das meistgenutzte statistische Verfahren [91-93]. Die AUC-Werte beschreiben dabei, in wie weit man „gesund“ von „krank“ unterscheiden kann. Die AUC-Werte der sonographisch hyperechogenen und der T2w hyperintensen Zone unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant voneinander (US: AUC = 0.88; MRT AUC = 0.85). Die daraus resultierende Ermittlung der Sensitivität und Spezifität beider

Untersuchungsverfahren ergab geringfügig bessere Ergebnisse der hyperechogenen perifokalen Zone des US mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 81%. Demgegenüber zeigte sich eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 73% für die T2w-hyperintensen Zone (s. 4.3.3). Die hohe Sensitivität und Spezifität der sonographisch hyperechogenen Zone fügt sich somit harmonisch in die Ergebnisse einer Studie von Chao et al., in der eine gemittelte Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 66% aller bekannter US-Kriterien aufgezeigt wird [80]. Die hohe Sensitivität, welche in dieser Arbeit ermittelt wurde, und die Übereinstimmung mit veröffentlichten Studien unterstreichen das Potential der quantifizierten hyperechogenen perifokalen Zone im US als weiteres mögliches Malignitätskriterium von Mammatumoren.

5.4. Mögliche Bestimmung des Differenzierungsgrades von Tumoren anhand der perifokalen Zone

In dieser Arbeit wurde zusätzlich der Differenzierungsgrad der Tumoren in Bezug zur hyperechogenen Zone im US untersucht. In einer Studie von Watermann et al. war der Differenzierungsgrad, neben dem T-Stadium der Tumoren, dem Alter der Patienten und dem Lymphknotenstatus von Patienten mit IDC ein zu untersuchender Parameter, welcher in Korrelation zu den Sonographiekriterien gesetzt wurde. Die Untersuchung von 337 Patienten ergab keine signifikanten Zusammenhänge des Differenzierungsgrades mit den US-Kriterien, wie z.B. Form, Ausrichtung, Echoverhalten und Echogenität. Insbesondere konnte keine Korrelation mit der Randabgrenzbarkeit der Tumore festgestellt werden ($p=0.8$) [94]. Ebenso untersuchten Lamb et al. einige der etablierten US-Kriterien in Bezug zum Differenzierungsgrad bei IDC [95]. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit einer dorsalen Schallverstärkung und dem Differenzierungsgrad der Tumoren. In ihrer Studie konnte jedoch ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und dem hyperechogenem Halo nachgewiesen werden ($p=0.619$). Diese Arbeiten widersprechen den hier vorliegenden Ergebnissen: Die angefertigte Korrelationsanalyse der perifokalen hyperechogenen Zone in Bezug zum Differenzierungsgrad der Mammarkarzinome ergab signifikante Resultate (s. 4.4.1). Der Differenzierungsgrad steht mit der hyperechogenen Zone im US proportional in Verbindung – je schlechter der Differenzierungsgrad der Tumore ist desto größer ist die Ausdehnung der perifokalen hyperechogenen Zone. Die in dieser Arbeit untersuchte, maligne Population

beinhaltet 57 % IDC, so dass im Vergleich zur Studiengruppe von Lamb et al. (80% IDC) nicht von einer Verzerrung der Studienergebnisse aufgrund unterschiedlicher histologischer Untersuchungsgruppen ausgegangen werden muss [95]. Die Studie von Watermann et al. enthielt demgegenüber jedoch mit 337 untersuchten Personen deutlich mehr Studienteilnehmer, welche ohne Ausnahme an einem IDC erkrankt waren [94]. Insofern ist hier im Vergleich eine Verzerrung durch unterschiedliche Studienpopulationen möglich.

Trotzdem untermauert das antiproportionale Verhalten des Differenzierungsgrades und der hyperechogenen Zone die Stellung der hyperechogenen Zone im US als wichtiges Malignitätskriterium. Insbesondere kann die Einschätzung der Größe dieser perifokalen Zone schon während der US-Untersuchung vom Arzt vorgenommen werden. Dies ermöglicht schnellere Schlüsse über den Differenzierungsgrad des vermeintlichen Malignoms und der damit evtl. verbundenen Therapie.

5.5. Nachweis einer Korrelation der hyperechogenen Zone im US mit einer nachgewiesenen Lymphangiainvasion und weiteren histologischen Parametern

Da die in der vorliegenden Arbeit beschriebene hyperechogene Zone im US nicht mit der Definition des aus diversen Studien vorbeschriebenen Randsaums um Mammatumore kongruent ist und eher einem flächigen Bereich erhöhter Echogenität um den Tumor entspricht, könnte dieses Phänomen durch ein perifokales Gewebsödem erklärt werden. In einer Studie von Kentaro et al. wird eine Korrelation des perifokalen Halos mit einem histologisch gesicherten infiltrativem Wachstum von Tumorzellen in das umgebende Stroma- und Fettgewebe beschrieben, welches sich durch Rückstreuung und Reflektion der US-Wellen an bestimmten Gewebegrenzen wie z.B. von Karzinomzellen verändertem und infiltriertem Fett- und Stromagewebe messen lässt [96]. Diese Ergebnisse lassen sich mit denen der vorliegenden Arbeit vereinbaren. Wesentliche Merkmale maligner Tumore sind Tumolvaskularisation, Hypoxie und Angiogenese [97]. Durch eine Überexpression von verschiedenen Zytokinen, wie Angiopoetin, Ephrin und vascular endothelial growth factor (VEGF) veranlasst der Tumor das umgebende Gewebe zur vermehrten Bildung von Blutgefäßen [98, 99]. Diese Gefäße sind von strukturell niedriger Qualität, bestehen nur aus Endothelzellen, besitzen keine Muskelschicht (Tunica media) und weisen eine poröse Basalmembran auf. Tumorgefäße haben außerdem keine umgebenden Lymphgefäße und unterscheiden nicht zwischen Arterien und Venen. Der hydrostatische Druck innerhalb

des Tumors ist daher hoch [97]. Durch das Fehlen einer intakten Basalmembran und aufgrund von dadurch erzeugten Druckdifferenzen fließt die interstitielle Flüssigkeit radiär vom Tumorzentrum zur Peripherie – es kommt zum Übertritt von intravaskulärer Flüssigkeit in das perifokale umgebende Gewebe, ein perifokales Ödem entsteht [97, 100, 101].

Das perifokale Ödem wurde vermehrt in der MRT anhand wassergewichteter Sequenzen (T2w) beschrieben. Dabei konnten diese T2w hyperintensen Areale um Herdläsionen als sehr spezifische Unterscheidungsmerkmale für maligne Prozesse identifiziert werden [69, 102]. Deshalb wurde in dieser Arbeit eine intraindividuelle Quantifizierung der T2w hyperintensen Areale um die Brustläsionen durchgeführt und mit der hyperechogenen Zone im US verglichen. Hier zeigte sich keine Korrelation der beiden Phänomene ($R^2= 0.16$).

Im Vergleich beider Methoden konnte in der malignen Studiengruppe ein qualitativer Unterschied festgestellt werden (s. 4.4.2). Mit Vorliegen der hyperintensen Zone im MRT wird eine Lymphangiainvasion des umgebenden Brustdrüsengewebes wahrscheinlich ($p=0.046$). Demgegenüber korrelierte im US, neben einer Lymphangiainvasion ($p=0.02$), auch der Differenzierungsgrad der Tumore mit der hyperechogenen Zone.

Dieses Ergebnis kann daher möglicherweise als Hinweis gewertet werden, dass es sich bei den beiden Bildphänomenen qualitativ um zwei unterschiedliche Merkmale handelt. Allerdings haben andere Gruppen sehr ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zur Malignität und der Differenzierung von Tumoren für die perifokale T2w-hyperintense Zone beschrieben, wie es in dieser Arbeit für die perifokale hyperechogene Zone im US festgestellt werden konnte. Malich et al. untersuchten die Aussagekraft erst kürzlich eingeführter Kriterien der MRM zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden – ähnlich den US-Kriterien. Im MRT kommen hierfür zum einen wassergewichtete Sequenzen ohne Kontrastmittel sowie KM-gestützte Sequenzen unter Beurteilung des „KM-washouts“ zum tragen. Bei diesen Kriterien handelt es sich z.B. um das Blooming sign (schnelle, scharfe KM-Anreicherung zu Beginn der KM-Gabe in der T1-gewichteten Sequenz und diffuses Auswaschen des KM mit langem Verbleib von KM-Resten in der Läsion), das hook sign (hakenförmige Ausziehung aus dem Tumorkern mit Verbindung zum M. pectoralis in der T2w), Septierungen innerhalb der Herdläsion in der T2w, sowie dem oben genannten perifokalen Ödem in der T2w. Die Ergebnisse der Studie von Malich et al. zeigen, dass

das T2w hyperintense Signal ein starkes Zeichen für Malignität ist, wenn es als perifokale Zone um Brusttumore in Erscheinung tritt [52]. 41 % der untersuchten Fälle mit perifokalem Ödem in deren Studie waren maligne und nur 12% der benignen Befunde zeigten eine hyperintense Zone um die Herdläsion.

Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Arbeit von Baltzer et al. gezeigt werden [69]. Dort wurden 974 Brustläsionen auf unilaterale Ödeme zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Brustbefunden im MRT untersucht. Dabei konnte eine Sensitivität von 53.0 % und eine Spezifität von 80.5 % ermittelt werden (PPV 80.9%, NPV 52.3 %). Diese Werte unterschieden sich geringfügig von den Ergebnissen der T2w-hyperintensiven Zone aus der vorliegenden Arbeit (Sensitivität 82 %, Spezifität 73 %, PPV 84 %, NPV 68 %). Ein möglicher Grund für diese Abweichung kann die unterschiedliche Größe der Studienpopulationen sein; die vorliegende Arbeit betrachtete ca. nur 1/10 der untersuchten Patienten der Studie von Baltzer et al. [69].

In der letztgenannten Studie konnte eine Korrelation zwischen der T2w-Zone und dem Differenzierungsgrad maligner Tumoren gezeigt werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnte dies für die hyperechogene Zone im US belegt werden.

Bei Baltzer et al. zeigte sich eine signifikante Prävalenz des perifokalen Ödems zwischen den Differenzierungsgraden G2 und G3 im MRT ($p < 0.001$). Kein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch zwischen den Differenzierungsgraden G1 und G2 ($p = 0.236$). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen für die hyperechogene Zone im US dieser Arbeit, wohingegen jedoch hier zusätzlich ein signifikanter Unterschied zwischen allen drei Differenzierungsgraden ermittelt werden konnte ($p = 0.002$) (s. 4.4.1). So ist davon auszugehen, dass je größer die im US-Bild vorliegende hyperechogene perifokale Zone ist desto schlechter der Differenzierungsgrad des vorliegenden Tumors ist. Dies ist ein wegweisender Hinweis, um eine schnelle und gezielte Therapie für die jeweilige Patientin einzuleiten.

Außerdem stellt die hyperechogene perifokale Zone somit ein weiteres potenzielles Kriterium im BI-RADS-Lexikon dar das ebenso sichere Informationen zur Einschätzung von Brusttumoren liefern kann.

Jedoch ist festzustellen, dass es sich bei den untersuchten perifokalen Zonen im MRT und US wohl nicht um die gleichen Phänomene handelt.

Die fehlende Übereinstimmung beider Zonen im MRT und US kann daraus resultieren, dass die jeweilige Interessenregion in den Untersuchungsverfahren nicht kongruent zu einander erfasst wurde. Die maximale Tumorausdehnung erfolgte im MRT von streng

axial geschichteten Sequenzen wohingegen im US jedoch von beliebig gewinkelten Schnittebenen aus die maximale Ausdehnung gemessen wurde. Dies könnte daher einen systematischen Fehler verursacht haben, welcher in der Studienpopulation eine Korrelation möglicherweise nicht erlaubt.

Hieraus ergibt sich eine wesentliche Limitation dieser Arbeit. Es erscheint notwendig, eine prospektive dreidimensionale Auswertungsmethodik dieser Ergebnisse erfolgen zu lassen, um die Messungen der perifokalen Zonen in identischen Ebenen auswerten zu können. Weiterhin ist anzumerken, dass der bewiesene Größenunterschied der Tumormessung in beiden Untersuchungsverfahren ebenso Einfluss auf die Größe der gemessenen perifokalen Zonen gehabt haben kann. Daher ist es wichtig, eine standardisierte Messmethode in gleicher Lokalisation in einer weiteren Studie zu etablieren.

Das retrospektive Studiendesign und die damit verbundene fehlende Beeinflussbarkeit der Bildakquisition ist ein weiterer Limitationsfaktor dieser Studie. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die MRT-Untersuchung im Anschluss an die Stanzbiopsie, was zusätzlich einen Einfluss auf das perifokale Ödem im MRT gehabt haben kann. Allerdings ist anzumerken, dass im Durchschnitt die MRT-Untersuchung ca. 21 Tage nach der Biopsie erfolgte so dass eine postinterventionell bedingte Gewebereaktion nahezu vernachlässigbar ist.

Zusätzlich war der Menstruationszyklus der Patientinnen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung kein Ausschlusskriterium und muss daher ebenfalls als ein potentiell limitierender Faktor berücksichtigt werden.

Positive Aspekte dieser Arbeit waren allerdings die vollständige Vorlage der histologischen Befunde aller untersuchten Patientinnen, sowie der relativ hohe Anteil an benignen Befunden als Kontrollgruppe.

US ist in der Brustkrebsdiagnostik ein wichtiges und etabliertes Untersuchungsverfahren. Mit einem erfahrenen Untersucher und unter Verwendung möglichst vieler der etablierten US-Kriterien können schnelle und sichere Befunde über Mammatumoren erzielt werden. Die betroffenen Patientinnen erhalten dadurch rasch Sicherheit.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es sich entgegen der ursprünglichen Annahme bei der mittels neuester US-Technik entdeckten perifokalen Zone um

Diskussion

Brusttumoren nicht um das aus dem MRT bekannte perifokale Ödem in den T2w-Sequenzen handelt.

Es zeigte sich allerdings, dass diese perifokale Zone im US mit dem Differenzierungsgrad der Mammatumoren korreliert und mit einer histologisch nachgewiesenen Lymphangiainvasion des umgebenden Gewebes in Zusammenhang steht. Dieses Phänomen kann möglicherweise, nach erfolgter Validierung durch ein prospektives Studiendesign, zukünftig dabei helfen schnellere und genauere Aussagen sowie Prognosen über ein mögliches Mammakarzinom zu machen und somit Patientinnen zügig den für Sie richtigen Therapieansatz zukommen zu lassen.

6 Literatur

- 1 Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., et al. (2011). "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin* **61**(2): 69-90.
- 2 Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S. (2007/2008). "Krebs in Deutschland." Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V., Berlin 2012, **8. Ausgabe**
- 3 Porter, P. L. (2009). "Global trends in breast cancer incidence and mortality." *Salud Publica Mex* **51 Suppl 2s**141-6.
- 4 Zentrum Für Krebsregisterdaten, R. K. I. (2012). "RKI zu Brustkrebssterblichkeit im EU-Vergleich." Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V., Berlin 2012
- 5 Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A. (2013). "Cancer statistics, 2013." *CA Cancer J Clin* **63**(1): 11-30.
- 6 Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2012). Atlas der Krebsinzidenz und -Mortalität in Deutschland (GEKID Atlas)
- 7 Kelsey, J. L. and Bernstein, L. (1996). "Epidemiology and prevention of breast cancer." *Annu Rev Public Health* 17:47-67.
- 8 Schouten, L. J., Hopperets, P. S., Jager, J. J., et al. (1997). "Prognostic significance of etiological risk factors in early breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* **43**(3): 217-23.
- 9 Goodwin, P. J. and Boyd, N. F. (1990). "Body size and breast cancer prognosis: a critical review of the evidence." *Breast Cancer Res Treat* **16**(3): 205-14.

- 10 Juret, P., Couette, J. E., Mandard, A. M., et al. (1976). "Age at menarche as a prognostic factor in human breast cancer." *Eur J Cancer* **12**(9): 701-4.
- 11 Schonborn, I., Nischan, P. and Ebeling, K. (1994). "Oral contraceptive use and the prognosis of breast cancer." *Breast Cancer Res Treat* **30**(3): 283-92.
- 12 Papatestas, A. E., Mulvihill, M., Josi, C., et al. (1980). "Parity and prognosis in breast cancer." *Cancer* **45**(1): 191-4.
- 13 Schulz, K. D. (2003). "Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs Früherkennung in Deutschland." Zuckerschwerdt Verlag, München-Wien-New York
- 14 Mc Pherson, K., Steel, C. M. and Dixon, J. M. (2000). "ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics." *BMJ* **321**(7261): 624-8.
- 15 Key, T. J. and Pike, M. C. (1988). "The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer." *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**(1): 29-43.
- 16 Dorgan, J. F., Longcope, C., Stephenson, H. E., Jr., et al. (1996). "Relation of prediagnostic serum estrogen and androgen levels to breast cancer risk." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **5**(7): 533-9.
- 17 Yager, J. D. (2000). "Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation." *J Natl Cancer Inst Monogr* (27): 67-73.
- 18 The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). "Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer." *Lancet* **350**(9084): 1047-59.
- 19 Toniolo, P. G., Levitz, M., Zeleniuch-Jacquotte, A., et al. (1995). "A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women." *J Natl Cancer Inst* **87**(3): 190-7.

- 20 Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., et al. (1998). "Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies." *JAMA* **279**(7): 535-40.
- 21 Cho, E., Spiegelman, D., Hunter, D. J., et al. (2003). "Premenopausal fat intake and risk of breast cancer." *J Natl Cancer Inst* **95**(14): 1079-85.
- 22 Loprinzi, P. D., Cardinal, B. J., Winters-Stone, K., Smit, E. and Loprinzi, C. L. (2012). "Physical activity and the risk of breast cancer recurrence: a literature review." *Oncol Nurs Forum* **39**(3): 269-74.
- 23 Lancaster, J. M., Wooster, R., Mangion, J., et al. (1996). "BRCA2 mutations in primary breast and ovarian cancers." *Nat Genet* **13**(2): 238-40.
- 24 Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., et al. (1994). "A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1." *Science* **266**(5182): 66-71.
- 25 Wooster, R., Neuhausen, S. L., Mangion, J., et al. (1994). "Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13." *Science* **265**(5181): 2088-90.
- 26 Zhang, B., Beeghly-Fadiel, A., Long, J. and Zheng, W. (2011). "Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence." *Lancet Oncol* **12**(5): 477-88.
- 27 Bocker, W. (2002). "[WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]." *Verh Dtsch Ges Pathol* **86**:116-9.
- 28 Organization, T. W. H. (1983). "Histological typing of neoplasial breast tumors." *Neoplasma* **30**(1): 113-23.

Literatur

- 29 Riede, U.-N. and Schäfer, H.-E. (2004). "Allgemeine und spezielle Pathologie." Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 24.Auflage
- 30 Fischer, U. (2000). "Lehratlas der MR-Mammographie." Georg Thieme Verlag 104.
- 31 Holland, R. (2000). "DCIS im Mammographie-Screening." 5. Internationaler Forschungskurs Mammadiagnostik, Erlangen, Institut für Diagnostische Radiologie
- 32 Kreienberg, R., Möbus, V., Jonat, W., Kühn, T. (2010). "Morphologische Grundlagen." Management des Mammakarzinoms, Heidelberg **4**:168-75.
- 33 Ernster, V. L., Ballard-Barbash, R., Barlow, W. E., et al. (2002). "Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography." J Natl Cancer Inst **94**(20): 1546-54.
- 34 Afonso, N. and Bouwman, D. (2008). "Lobular carcinoma in situ." Eur J Cancer Prev **17**(4): 312-6.
- 35 Fu, L., Tsuchiya, S., Matsuyama, I. and Ishii, K. (1998). "Clinicopathologic features and incidence of invasive lobular carcinoma in Japanese women." Pathol Int **48**(5): 348-54.
- 36 Arpino, G., Bardou, V. J., Clark, G. M. and Elledge, R. M. (2004). "Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome." Breast Cancer Res **6**(3): R149-56.
- 37 Elston, C. W. and Ellis, I. O. (2002). "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up." Histopathology **41**(3A): 154-61.
- 38 European-Commission (2006). "European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis." Fourth Edition

- 39 Remmele, W., Muhfuit, V., Keul, H.G. (1995). "Estimation of the proliferative activity of human breast cancer tissue by means of the Ki-67 and MIB-1 antibodies - comparative studies on frozen and paraffin sections." *Virchows Arch* **426**:435-9.
- 40 Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L.A., Holt, J.A., Wong, S.G., Keith, D.E. (1989). "Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer." *Science* **244**:707-12.
- 41 Stomper, P. C., Geradts, J., Edge, S. B. and Levine, E. G. (2003). "Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass." *AJR* **181**(6): 1679-84.
- 42 Kolb, T. M., Lichy, J. and Newhouse, J. H. (2002). "Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations." *Radiology* **225**(1): 165-75.
- 43 Barth, V., Herrmann, J., Köllner, B., Rehorek, E., Wild, O., Barth, A., Barth, S. (1994). "Atlas der Mammadiagnostik." 289-90.
- 44 Kerlikowske, K. (2012). "Screening mammography in women less than age 50 years." *Curr Opin Obstet Gynecol* **24**(1): 38-43.
- 45 Mann, R. M., Hoogeveen, Y. L., Blickman, J. G. and Boetes, C. (2008). "MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature." *Breast Cancer Res Treat* **107**(1): 1-14.
- 46 Benndorf, M., Baltzer, P. A., Vag, T., et al. (2010). "Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes." *Acta Radiol* **51**(7): 715-21.

- 47 Bick, U., Engelken, F., Diederichs, G., et al. (2013). "MRI of the breast as part of the assessment in population-based mammography screening." *Rofo* **185**(9): 849-56.
- 48 Rieber, A., Schramm, K., Helms, G., et al. (2003). "Breast-conserving surgery and autogenous tissue reconstruction in patients with breast cancer: efficacy of MRI of the breast in the detection of recurrent disease." *Eur Radiol* **13**(4): 780-7.
- 49 Kuhl, C. (2007). "The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice." *Radiology* **244**(2): 356-78.
- 50 Kuhl, C. K. (2007). "Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications." *Radiology* **244**(3): 672-91.
- 51 Schnall, M. D., Rosten, S., Englander, S., Orel, S. G. and Nunes, L. W. (2001). "A combined architectural and kinetic interpretation model for breast MR images." *Acad Radiol* **8**(7): 591-7.
- 52 Malich, A., Fischer, D. R., Wurdinger, S., et al. (2005). "Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses." *AJR Am J Roentgenol* **185**(4): 964-70.
- 53 Kuhl, C. K., Klaschik, S., Mielcarek, P., et al. (1999). "Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI?" *J Magn Reson Imaging* **9**(2): 187-96.
- 54 Renz, D. M., Baltzer, P. A., Bottcher, J., et al. (2008). "Magnetic resonance imaging of inflammatory breast carcinoma and acute mastitis. A comparative study." *Eur Radiol* **18**(11): 2370-80.
- 55 Yasumura, K., Ogawa, K., Ishikawa, H., et al. (1997). "Inflammatory Carcinoma of the Breast: Characteristic Findings of MR Imaging." *Breast Cancer* **4**(3): 161-9.

- 56 Graf, O., Helbich, T. H., Fuchsjaeger, M. H., et al. (2004). "Follow-up of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be averted?" *Radiology* **233**(3): 850-6.
- 57 Sehgal, C. M., Weinstein, S. P., Arger, P. H. and Conant, E. F. (2006). "A review of breast ultrasound." *J Mammary Gland Biol Neoplasia* **11**(2): 113-23.
- 58 Stavros, A. T., Thickman, D., Rapp, C. L., et al. (1995). "Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions." *Radiology* **196**(1): 123-34.
- 59 Mainiero, M. B., Goldkamp, A., Lazarus, E., et al. (2005). "Characterization of breast masses with sonography: can biopsy of some solid masses be deferred?" *J Ultrasound Med* **24**(2): 161-7.
- 60 Sohn, C., Blohmer, J.U. (2006). "Mammasonographie, Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation." Georg Thieme Verlag, 35-45.
- 61 Vanel, D. (2007). "The American College of Radiology (ACR) Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS): a step towards a universal radiological language?" *Eur J Radiol* **61**(2): 183.
- 62 Liberman, L. and Menell, J. H. (2002). "Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)." *Radiol Clin North Am* **40**(3): 409-30, v.
- 63 Adbullah, N. (2009). "Breast Imaging Reporting and Data System Lexicon for US." *Radiology* **252**(3): 665-72.
- 64 Marquet, K. L. (1993). "Der echodichte Randsaum und hyperreflexive Ausläufer: Sensible Kriterien maligner Prozesse in der Mammasonographie." 20-3.

- 65 Marquet, K. L. (2002). "Criteria of Dignity in Ultrasound Mammography Using a 10-MHz-Transducer, also with Regard to Tumor Size." *Ultraschall in Med* **23**:383-7.
- 66 Huber, S., Danes, J., Zuna, I., Teubner, J., Delorme, S. (2000). "Relevance of sonographic b-Mode criteria and computer-aided ultrasonic tissue characterization in differential diagnosis of solid breast masses." *Ultraschall in Med* **26**(8): 1243-52.
- 67 Ramirez, S. I., Scholle, M., Buckmaster, J., Paley, R. H. and Kowdley, G. C. (2012). "Breast cancer tumor size assessment with mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging at a community based multidisciplinary breast center." *Am Surg* **78**(4): 440-6.
- 68 Shin, J. H., Han, B. K., Choe, Y. H., Ko, K. and Choi, N. (2007). "Targeted ultrasound for MR-detected lesions in breast cancer patients." *Korean J Radiol* **8**(6): 475-83.
- 69 Baltzer, P. A., Yang, F., Dietzel, M., et al. (2010). "Sensitivity and specificity of unilateral edema on T2w-TSE sequences in MR-Mammography considering 974 histologically verified lesions." *Breast J* **16**(3): 233-9.
- 70 Drukteinis, J. S., Gombos, E. C., Raza, S., et al. (2012). "MR imaging assessment of the breast after breast conservation therapy: distinguishing benign from malignant lesions." *Radiographics* **32**(1): 219-34.
- 71 Boyd, N. F., Guo H., Martin L.J. Et Al (2007). "Mammographic density and the risk and detection of breast cancer." *New England Journal of Medicine* **356**(3): 227-36.
- 72 Remmele, W., Stegner, H.E (1987). "Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue." *Pathologie* **8**(3): 138-40.

- 73 Rahbar, G., Sie, A. C., Hansen, G. C., et al. (1999). "Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation." *Radiology* **213**(3): 889-94.
- 74 Harper, A. P., Kelly-Fry, E., Noe, J. S., Bies, J. R. and Jackson, V. P. (1983). "Ultrasound in the evaluation of solid breast masses." *Radiology* **146**(3): 731-6.
- 75 Skaane, P., Engedal, K. (1998). "Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma." *American Journal of Radiology* **170**(1): 109-14.
- 76 Jackson, V. P., Rothschild, P. A., Kreipke, D. L., Mail, J. T. and Holden, R. W. (1986). "The spectrum of sonographic findings of fibroadenoma of the breast." *Invest Radiol* **21**(1): 34-40.
- 77 Zonderland, H. M., Hermans, J. and Coerkamp, E. G. (2000). "Ultrasound variables and their prognostic value in a population of 1103 patients with 272 breast cancers." *Eur Radiol* **10**(10): 1562-8.
- 78 Costantini, M., Belli, P., Ierardi, C., et al. (2007). "Solid breast mass characterisation: use of the sonographic BI-RADS classification." *Radiol Med* **112**(6): 877-94.
- 79 Fornage, B. D., Sneige, N., Faroux, M. J. and Andry, E. (1990). "Sonographic appearance and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of breast carcinomas smaller than 1 cm³." *J Ultrasound Med* **9**(10): 559-68.
- 80 Chao, T. C., Lo, Y. F., Chen, S. C. and Chen, M. F. (1999). "Prospective sonographic study of 3093 breast tumors." *J Ultrasound Med* **18**(5): 363-70
- 81 Del Frate, C., Bestagno, A., Cerniato, R., Soldano, F., Isola, M., Puglisi, F., Bazzocchi, M. (2006). "Sonographic criteria for differentiation of benign and malignant solid breast lesions: size is of value." *Breast Radiology Senologia* (111): 783-96.

- 82 Rampaul, R. S., Pinder, S. E., Elston, C. W., Ellis, I. O. and Nottingham Breast, T. (2001). "Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: The Nottingham Breast Team." *Eur J Surg Oncol* **27**(3): 229-38.
- 83 Mori, I., Yang, Q. and Kakudo, K. (2002). "Predictive and prognostic markers for invasive breast cancer." *Pathol Int* **52**(3): 186-94.
- 84 Kim, S. H., Bo Kyoung, S. (2008). "Correlation of ultrasound findings with histology, tumor grade, and biological markers in breast cancer." *Acta Oncologica* **47**:1531-8.
- 85 Gerdes, J., Lemke, H., Baisch, H., et al. (1984). "Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67." *J Immunol* **133**(4): 1710-5.
- 86 De Azambuja, E., Cardoso, F., De Castro, G., Jr., et al. (2007). "Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients." *Br J Cancer* **96**(10): 1504-13.
- 87 Lee, S. H., Cho, N., Kim, S. J., et al. (2008). "Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer." *Korean J Radiol* **9**(1): 10-8.
- 88 Müller-Schimpfle, M., Noack, F., Oetling, G., Haug, G., Kienzler, D., Geppert, M., Dietz, K., Claussen, D. (2000). "Influence of histopathological factors on dynamic MR mammography." *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* **172**(11): 894-900.
- 89 Gruber, I. V., Rueckert, M., Kagan, K. O., et al. (2013). "Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer." *BMC Cancer* **13**:328.

- 90 Stijnen, S., Gielen, E., Bevernage, C., Horvath, M. and Meylaerts, L. (2013). "Magnetic resonance imaging: value of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant breast lesions." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **166**(2): 215-20.
- 91 Cook, N. R. (2007). "Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction." *Circulation* **115**(7): 928-35.
- 92 Cook, N. R. (2008). "Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve." *Clin Chem* **54**(1): 17-23.
- 93 Pencina, M. J., D'agostino, R. B., Sr., D'agostino, R. B., Jr. and Vasan, R. S. (2008). "Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond." *Stat Med* **27**(2): 157-72; discussion 207-12.
- 94 Watermann, D. O., Tempfer, C.B., Hefler, L.A., Parat, C., Stickeler, E. (2005). "Ultrasound criteria for ductal invasive breast cancer are modified by age, tumor size, and axillary lymph node status." *Breast Cancer Res Treat* **89**: 127-33.
- 95 Lamb, P. M., Perry, N.M., Vinnicombe, S.J., Wells, C.A. (2000). "Correlation between Ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast." *Clinical Radiology* **55**: 40-4.
- 96 Tamaki, K., Sasano, H. (2010). "The Correlation between Ultrasonographic findings and pathologic features in breast disorders." *Japanese Journal of clinical Oncology* **40**:905-12.
- 97 Blohmer, J. (2000). "Kontrastmittel-Videodensitometrie und automatisierte Mikroskop-Bildanalyse zur Messung der Durchblutung und Vaskularisation von Mammakarzinomen."

- 98 Kuszyk, B. S., Corl, F. M., Franano, F. N., et al. (2001). "Tumor transport physiology: implications for imaging and imaging-guided therapy." *AJR Am J Roentgenol* **177**(4): 747-53.
- 99 Dvorak, H. F., Dickersin, G.R., Dvorak, A.M., Manseau, E.J., Pyne, K. (1981). "Human breast carcinoma: fibrin deposits and desmoplasia: Inflammatory cell type and distribution. Microvasculature and infarction." *J Natl Cancer Inst* **67**(2): 335-45.
- 100 Endrich, B., Vaupel, P. (1998). "The role of the microcirculation in the treatment of malignant tumors: facts and fiction." Molls M, Vaupel P (eds) *Blood perfusion and microenvironment of human tumors* (Springer Berlin): 19-39.
- 101 Konerding, M. A., Van Ackern, C., Fait, E., Steinberg, F., Streffer, C. (1998). "Morphologic aspects of tumor angiogenesis and microcirculation." Molls M, Vaupel P (eds) *Blood perfusion and microenvironment of human tumors* (Springer Berlin): 5-17.
- 102 Uematsu, T., Kasami, M. and Watanabe, J. (2013). "Is evaluation of the presence of prepectoral edema on T2-weighted with fat-suppression 3 T breast MRI a simple and readily available noninvasive technique for estimation of prognosis in patients with breast cancer?" *Breast Cancer* (Epub ahead of Print)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Stöckel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Sonographische Malignitätskriterien - Charakterisierung der hyperechogenen Zone um Mammatumoren im Vergleich zur MRT" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Juliane Stöckel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: *Durmus T, *Stoeckel J, Fallenberg EM, Slowinski T, Thomas A, Fischer T., **The Hyperechoic Zone Around Breast Lesions - An Indirect Parameter of Malignancy**, European Journal of Ultrasound, 2015. (Accepted 22.10.2014), IP: 4,3

*Frau J. Stöckel ist neben Herrn Dr.med. T. Durmus Erstautor dieser Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Herrn Prof. univ. Dr. med. Thomas Fischer möchte ich mich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und für die herzliche und hilfreiche Unterstützung bedanken. Jede Phase dieser Arbeit wurde von Ihm professionell und intensiv begleitet. Sein kompetenter Rat kamen mir in vielzähligen Momenten sehr zugute.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Tahir Durmus, der zu jeder Zeit bei Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit mit außerordentlicher Geduld und Sachkenntnis sowie warmherziger Unterstützung mich in diesem Projekt begleitete. Seine wegweisenden Ideen, die zahlreichen Anregungen und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft haben wesentlich zum Erstellen dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank Tahir.

Bei Herrn Dr. med. Torsten Slowinski bedanke ich mich für die vielen statistischen Hilfestellungen, sowie die Geduld mir die Statistik nahe zu bringen.

Martin Wannack, Dina Kadir und Johanna Falk möchte ich für das kritische Gegenlesen dieser Arbeit und die vielen kleinen Verbesserungsvorschlägen danken.

Ein sehr großer Dank gilt außerdem meinen Eltern, die mich in jeder Lebenslage und natürlich auch bei diesem Projekt mit unermüdlicher Geduld, Zuversicht und sehr viel Liebe unterstützt haben. Habt ganz vielen Dank, dass Ihr immer für mich da seid!

Außerdem möchte ich mich auch ganz besonders bei Alexander Plauth für die unermüdete Unterstützung und Liebe bedanken, die ebenso einen sehr großen und wesentlichen Teil an der Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat. Seine Aufmunterung, die Ratschläge und Hilfestellungen, sowie die konstruktive Kritik haben mich oft an schwierigen Punkten nicht den Mut verlieren lassen. Hab vielen Dank, mein Schatz!