

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erste Ergebnisse der Real-time Elastographie zur Einschätzung
der Dignität unklarer Herdbefunde der weiblichen Brust

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Holst

aus Herdecke

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med A. Thomas
2. Prof. Dr. med. W. Bader
3. Prof. Dr. med. T. Albrecht

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis:

1	EINLEITUNG	5
1.1	Das Mammakarzinom	5
1.1.1	Epidemiologie	5
1.1.2	Ätiopathogenese	6
1.1.3	Die histologische Differenzierung des Mammakarzinoms	7
1.1.4	Diagnostik und Früherkennung	8
1.1.5	Mammasonographie	8
1.1.6	Power-Doppler-Sonographie	9
1.1.7	Mammographie	10
1.1.8	Die Magnetresonanztomographie	12
1.1.9	Die Elastographie – ein neues Verfahren in der Tumordiagnostik	13
2	AUFGABENSTELLUNG	16
3	MATERIAL UND METHODEN	18
3.1	Universitätsklinikum	18
3.2	Patientenkollektiv und histologische Sicherung	18
3.3	Die Untersuchungsverfahren	19
3.3.1	Die B-Bildsonographie	20
3.3.2	Die Power-Doppler-Sonographie	22
3.3.3	Die Real-time Elastographie	23
3.3.4	Die Mammographieuntersuchung	25
3.3.5	Magnetresonanztomographie	26
3.4	Die Auswertung des Bildmaterials	27
3.5	Statistik	31
4	ERGEBNISSE	33
4.1	Histologische Ergebnisse	33
4.2	Die B-Bildsonographie	35
4.3	Die Power-Doppler-Sonographie	36
4.4	Die Real-time Elastographie	37
4.5	Die Mammographie	40
4.6	Magnetresonanztomographie	42
4.7	Die BI-RADS 4 Tumoren in einer separaten Analyse	42

4.8	Übereinstimmung der Verfahren und Auswerter	43
4.9	Klinische Beispiele der Studie.....	43
5	DISKUSSION	50
6	ZUSAMMENFASSUNG	60
7	LITERATURVERZEICHNIS	62
	DANKSAGUNG	69
	LEBENS LAUF	70
	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	72
	ABKÜRZUNGEN	73
	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	74

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Laut aktuellen Schätzungen der American Cancer Society erkranken jährlich weltweit über 1 Million Frauen an einem Mammakarzinom und 410.000 versterben an den Folgen [1]. In Deutschland stellt das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau dar, so erkranken derzeit pro Jahr etwa 47.500 Frauen. Weiterhin versterben jährlich ca. 17.000 Patientinnen an den Krankheitsfolgen. Das Mammakarzinom stellt somit die häufigste Todesursache der Frau aufgrund von bösartigen Neubildungen dar. Das mittlere Lebenszeitrisiko beträgt 9.2 %, d.h. jede 11. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt insgesamt 81 % [2].

Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt etwa bei 63 Jahren und ist damit vergleichsweise früh, liegt doch bei allen bösartigen Neubildungen insgesamt ein mittleres Erkrankungsalter von 69 Jahren vor [2], siehe auch Abbildung 1.

Weltweit findet sich eine erhebliche Variationsbreite der Inzidenzraten, so werden Mammakarzinome beispielsweise in Nord- und Mitteleuropa sowie in Nordamerika etwa 5 mal häufiger beobachtet als in Asien und Südamerika. Insgesamt ist diese Erkrankung in den westlichen Industrienationen am weitesten verbreitet [1]. Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland mit seiner Inzidenzrate eine mittlere Stellung ein [2].

Bei der Inzidenzrate kam es in den letzten Jahrzehnten weltweit zu einem stetigen Anstieg. Als Gründe hierfür werden geographisch sehr verschiedene Risikofaktoren vermutet. Zu nennen ist hier beispielsweise die längere Östrogenexposition durch frühe Menarche und späte Menopause, keine oder sehr spät bestehende Schwangerschaften sowie diätetische Faktoren. Die Inzidenzerhöhung wird aber teilweise auch auf das sich zunehmend verbreitende Mammographie-Screening zurückgeführt, wodurch Tumoren der Brust frühzeitiger entdeckt werden [3]. An dieser Stelle ist kurz zu erwähnen, dass

bei Frauen im Alter von 50 Jahren und älter seit dem Jahr 2003 eine Reduktion der Inzidenzrate insbesondere von Hormonrezeptor-positiven Mammatumoren zu beobachten ist. Vermutet wird ein Zusammenhang zwischen der reduzierten Gabe von Präparaten bei Hormonersatztherapie in der Postmenopause und ein vermindertes Auftreten von hormonsensitiven Mammatumoren. Erste Studien aus den USA diesbezüglich konnten in Deutschland bestätigt werden [4, 5]. Die Mortalitätsrate des Mammakarzinoms ist seit einigen Jahren leicht rückläufig, was besonders für die jüngeren Altersklassen zutrifft [3].

Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004, ICD-10 C50
Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen

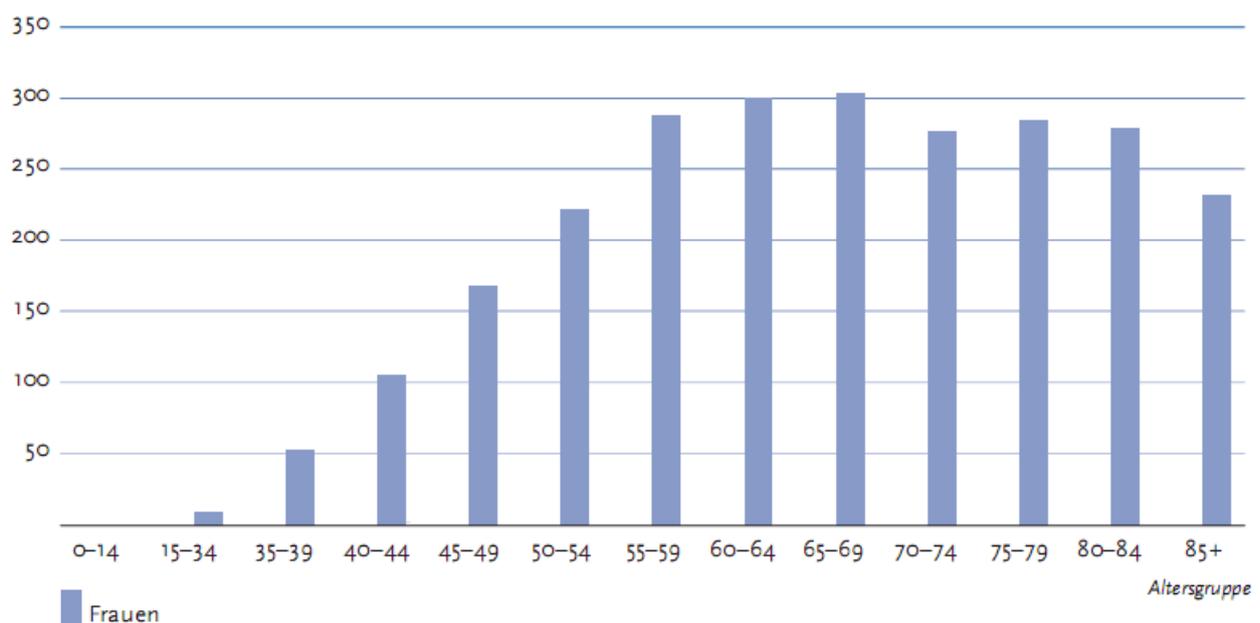


Abbildung 1: Inzidenz des Mammakarzinoms in Abhängigkeit vom Alter (GEKID, 2008 [2])

1.1.2 Ätiopathogenese

Die genaue Ätiologie des Mammakarzinoms ist nach wie vor noch nicht geklärt. In großen randomisierten Studien wurden Risikofaktoren untersucht, welche mit der Entstehung in Zusammenhang gebracht werden. Als wichtigster Risikofaktor ist hier das Alter zu nennen. Wie bereits erwähnt, steigt das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, mit zunehmendem Alter an. Weiterhin spielt eine lange Östrogenexposition

durch frühe Menarche und späte Menopause sowie durch die Einnahme von Östrogenen eine wichtige Rolle. Auch familiäre und genetische Faktoren haben einen Einfluss. So sind ca. 5-10 % aller Mammakarzinome auf eine genetische Prädisposition zurückzuführen, wobei die meisten dieser Tumoren sporadisch auftreten und durch eine Interaktion von endogenen und exogenen Faktoren bedingt sind [6]. Die autosomal dominant vererbte Mutation im BRCA 1/2 Gen (Chromosom 17q21; Chromosom 13q12) ist für die meisten familiär bedingten Arten von Brustkrebs verantwortlich [7, 8]. Als weitere Risikofaktoren sind zu nennen: Adipositas (Body-Mass-Index > 30, prä- und postmenopausal), regelmäßiger und übermäßiger Alkoholkonsum, frühere Krebserkrankungen und im Besonderen ein Mammakarzinom auf der kontralateralen Seite in der Anamnese [9-12].

Neueste klinische Studien belegen auch einen Zusammenhang der Expression des Urokinase-Rezeptors „uPAR-del4/5“ im Tumorgewebe und der Prognose bezüglich Metastasierung und dem rezidivfreien Intervall. So scheint eine hohe Rezeptordichte einherzugehen mit einem aggressiven Tumorphänotyp und einem kurzen rezidivfreien Intervall. Aufgrund dieser Erkenntnisse kann der Urokinaserezeptor als unabhängiger Prognosefaktor vielleicht schon bald routinemäßig bestimmt werden [13].

1.1.3 Die histologische Differenzierung des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom wird histologisch entsprechend der WHO-Klassifikation eingeteilt [14, 15]. Hier wird unterschieden zwischen den nicht-invasiven Mammakarzinomen wie beispielsweise dem DCIS (Ductales Carcinoma in situ), dem LCIS (Lobuläres Carcinoma in situ) und den invasiven Karzinomen mit diversen Untergruppen. Das invasiv-duktales Mammakarzinom stellt mit einer Häufigkeit von 60–70 % den mit Abstand häufigsten Typ dar. Als weitere wichtige Typen sind zu nennen das invasiv-lobuläre Mammakarzinom, das tubuläre Mammakarzinom, das muzinöse Mammakarzinom und das medulläre Mammakarzinom [16].

Bei allen invasiven Karzinomen erfolgt eine Graduierung nach Elston und Ellis, wobei unterschieden wird zwischen gut (G1), mäßig (G2) und schlecht (G3) differenzierten Karzinomen [17]. Kriterien für das Grading sind die Kernpolymorphie, die Mitoserate und die Tubulusausbildung [18]. Der Grad der Differenzierung gilt neben dem

Lymphknotenstatus, dem TNM-Stadium, dem Hormonrezeptorstatus und dem Status des Her-2/neu Rezeptors als ein wichtiger Prognosefaktor [19, 20].

1.1.4 Diagnostik und Früherkennung

Eine Diagnosestellung des Mammakarzinoms in frühen Tumorstadien ist für die Überlebenschancen und die Therapieoptionen von entscheidender Bedeutung. Dies begründet sich in der Tatsache, dass die Tumorausdehnung (TNM-Stadium), wie bereits erwähnt, einer der wichtigsten Prognoseparameter ist.

Der Verdacht auf ein Mammakarzinom entsteht meist aufgrund eines auffälligen Tastbefundes oder durch einen pathologischen Befund im Mammographie-Screening [21]. Allgemein werden in der Diagnostik verschiedene Verfahren angewendet. Neben der Inspektion und Palpation werden die Mammographie, die Mammasonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Besteht ein abklärungsbedürftiger Mammabefund, stehen zur histologischen Abklärung interventionelle Techniken zur Verfügung [22].

1.1.5 Mammasonographie

Die Mammasonographie hat sich seit einigen Jahren als eine der wichtigsten zusätzlichen bildgebenden Methoden in der Mammadiagnostik neben der Mammographie etabliert. Sie dient unter anderem der Abklärung mammographischer Befunde, unklarer Tastbefunde sowie der Diagnostik von Zysten und Abszessen. Besondere Bedeutung hat sie in der Abklärung von Herdbefunden bei Frauen unter 30 Jahren, während der Schwangerschaft sowie in der Laktationsperiode, bei denen eine Mammographieuntersuchung aufgrund der Strahlenexposition ungeeignet ist [23-25].

Besonders bei dichtem Brustdrüsengewebe kann der Einsatz der Mammasonographie der Mammographie überlegen sein und die zusätzliche Anwendung kann Vorteile bieten [26]. Die Sensitivität der Mammographie kann bei dichtem Brustdrüsengewebe auf bis zu 48 % absinken, hier kann durch eine Kombination von Mammographie und Sonographie eine Sensitivität von bis zu 97 % erreicht werden [27]. Bisher ist die Mammasonographie eine reine Zusatzmethode zur Mammographie. Dies kann aber auch darin begründet sein, dass es im Bereich der Mammasonographie bisher wenige

Studien mit einem großen Patientenkollektiv gibt. Beurteilt werden die Bilder von Herdbefunden der Brust international durch die ACR-BI-RADS-US-analogen Dignitätskategorien von 0 – 6 oder durch die von der deutschen Arbeitsgruppe Mammasonographie der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) entwickelten Kategorien von 0 - 5. Diese entsprechen denen für die Mammographie entwickelten BI-RADS-Kriterien (Breast Imaging Reporting and Data System) [28], siehe auch Tabelle 1. Auch die Parenchymdichte wird bei der Mammasonographie analog zur Mammographie mithilfe eines vierstufigen Scores nach dem American College of Radiology (ACR) eingeteilt, wobei 1 einer geringen Dichte und 4 einer hohen Dichte entsprechen.

Optimal geeignet ist die Mammasonographie in der Bildgebung und Steuerung von interventionellen Techniken, wie beispielsweise der Stanzbiopsie zur präoperativen Diagnosesicherung [29].

Exkurs interventionelle Techniken:

Die interventionellen Techniken stehen zur Sicherung von vermuteten Malignomen präoperativ sowie vor neoadjuvanter Therapie zur Verfügung. Sie umfassen verschiedene Stanz- und Punktionstechniken. Laut den aktuellen S3-Leitlinien ist als Standardverfahren vor allem die Stanzbiopsie zu nennen, welche bei standardisierter Technik Sensitivitäten von 97-100 % und Spezifitäten von 98-100 % aufweist [30-36]. Auch die Vakuumbiopsie kann als ergänzende Methode eingesetzt werden [37-39]. Das Verfahren der Feinnadelpunktion weist sehr unterschiedliche Treffsicherheiten auf. In der Literatur findet man Sensitivitäten von 53-100 %, daher ist diese Methode laut den aktuellen S3-Leitlinien als Standardverfahren derzeit nicht zu empfehlen [33, 40-43]. Die Materialentnahme kann unter sonographischer Sicht durchgeführt werden. Wenn die Herde sonographisch nicht nachweisbar sind, kann auch eine mammographische Lokalisation oder die Biopsie mittels MRT erfolgen [44].

1.1.6 Power-Doppler-Sonographie

Die Anwendung der Methode des Power-Dopplers (PD) erlaubt die Beurteilung der Durchblutung von kleinen Tumorgefäßen. Aufgrund des Zusammenhangs von Durchblutung und bösartigem Tumorwachstum kann diese Methode genutzt werden, um gutartige von bösartigen Tumoren zu unterscheiden [45]. Da eine hinreichend

sichere Dignitätsbeurteilung wegen des großen Überlappungsbereiches bislang nicht möglich ist, wird die Doppleruntersuchung derzeit in Deutschland nicht routinemäßig eingesetzt [46].

1.1.7 Mammographie

Die Mammographie ist die röntgenologische Darstellung der Brustdrüse in zwei Ebenen (kranio-kaudal und oblique), wobei die mittlere Strahlendosis in einer Ebene 1-2 mGy beträgt und damit im sog. Niedrigdosisbereich liegt [27, 47]. Bei der Bilddarstellung ist auf eine ausreichende Kompression der Brust zu achten, da dies durch eine Abnahme der Brustdicke zu einer Reduktion der applizierten Dosis führt und eine Objektunschärfe verhindert [48].

Die Mammographie ist nach den S3-Leitlinien (s.u.) der deutschen Gesellschaft für Senologie die zurzeit als am wirksamsten anerkannte Methode für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien [33]. Dabei muss die Durchführung den Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung entsprechen [49]. Um dies zu gewährleisten, muss eine standardisierte Mammographiebefundung sowie Befundbewertung entsprechend der BI-RADS-Klassifikation des ACR erfolgen (siehe Tabelle 1) [50]. Auch die Parenchymdichte wird nach dem ACR in eine vierstufige Einteilung auf einer Skala von 1 bis 4 untergliedert. Mit einer Sensitivität von insgesamt ca. 90 % ist die Mammographie bisher den anderen diagnostischen Verfahren überlegen. Wie bereits erwähnt ist dabei allerdings zu bedenken, dass die Sensitivität bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe, d.h. vor allem bei jungen Frauen, auf bis zu 48 % absinken kann [27]. Die Spezifität ist im Gegensatz dazu eher niedrig, was wiederum eine hohe Rate an falsch positiven Befunden zur Folge hat.

Tabelle 1: Beurteilungskategorien nach BI-RADS

BI-RADS-Kategorien	Beurteilung	Therapeutische Konsequenz
0	Unvollständig	Weitere Bildgebung zur Gesamtbeurteilung nötig
1	Unauffällig, Normalbefund	Keine
2	Gutartig	Keine
3	Wahrscheinlich gutartig	Kurzfristige Verlaufskontrolle
4	Suspekter Befund	Histologische Sicherung
5	Wahrscheinlich bösartig	Histologische Sicherung
6	Bösartig	Histologisch gesichert

Bei der Mammographie werden die diagnostische sowie die Früherkennungs-Mammographie (Mammographie-Screening) unterschieden. Die diagnostische, auch indikative, Mammographie erfolgt bei auffälligen Tastbefunden (Knoten, Verhärtungen), verdickter oder eingezogener Haut oder auch bei Schmerzzuständen der Brust. Im Gegensatz dazu wird das Mammographie-Screening als Vorsorgeuntersuchung bei beschwerdefreien Patientinnen durchgeführt. In großen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Einführung des Mammographie-Screenings die Mortalitätsrate altersabhängig um durchschnittlich 20 % senken konnte, nach den S3-Leitlinien Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad B [33, 51]. Bei den S3-Leitlinien handelt es sich um medizinische Leitlinien der höchsten Qualitätsstufe zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, welche u. a. die diagnostischen Verfahren in Evidenzlevel und Empfehlungsgrade einteilen. Auch bei jüngeren Frauen ab dem 39. bzw. 45. Lebensjahr konnte eine Mortalitätsreduktion in der Göteborg- und der Malmö-Studie von bis zu 45 % gezeigt werden, jedoch gibt es bisher keine eindeutigen Empfehlungen für Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr [52, 53]. Diese werden bisher nur durch das sog. „Grau-Screening“ erfasst. Das Mammographie-Screening ist zurzeit im Abstand von 24 Monaten für Frauen ab dem 50. Lebensjahr Bestandteil der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung in Deutschland. Die Wirksamkeit dieser Methode ist für

alle Frauen zwischen dem 50.-70. Lebensjahr und neuerdings auch zwischen dem 40.-50. Lebensjahr belegt [33]. Wichtig sind für die Mortalitätsreduktion auch die Bildqualität und die qualitative Befundung.

Der Nutzen des Mammographie-Screenings wurde durch eine dänische Studie von Olsen und Gøtzsche [54] in Frage gestellt, da sie die Qualität und Vergleichbarkeit der Daten der großen Mammographie-Screening-Studien anzweifelten, und so wurde eine neue Diskussion über den Nutzen dieses Verfahrens ausgelöst. In einer daraufhin entstandenen Update-Analyse von Nystrom konnte wiederum eine Brustkrebs-Mortalitäts-Reduktion von 21 % nachgewiesen werden und somit ist das Mammographie-Screening derzeit als sinnvoll anzusehen [55].

Bei Frauen unter 40 Jahren ist ein Mammographie-Screening nur bei erhöhtem Erkrankungsrisiko sinnvoll, wie z.B. bei familiärer Belastung. Bei bekanntem Risiko werden Frauen ab dem 25. Lebensjahr in spezielle Vorsorgeprogramme eingebunden, in welchen ab dem 30. Lebensjahr Mammographien durchgeführt werden [51, 56, 57].

1.1.8 Die Magnetresonanztomographie

Bei der sog. Magnetresonanztomographie (MRM) handelt es sich um die Anwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung der Brust. Sie kann mit und ohne gleichzeitige Verwendung von Kontrastmittel erfolgen.

Bei der Kontrastmittel-MRM (KM-MRM) können Areale mit hoher Permeabilität und Vaskularisation, wie dies bei Malignomen der Fall ist, sehr sensitiv dargestellt werden. Die ersten Publikationen zu dieser Methode stammen aus dem Jahre 1986 von Heywang et al. [58]. Es konnte eine Überlegenheit der MRM gegenüber der normalen MRT der Brust, bezogen auf die diagnostische Treffsicherheit, gezeigt werden. Der Nutzen dieser Methode als Brustkrebs-Screening-Verfahren wird derzeit kontrovers diskutiert und es existieren bisher nur wenige Studien. Grenzen in der Anwendung liegen u.a. in der geringen Spezifität des Verfahrens, den hohen Kosten sowie in der zum Teil fehlenden Verfügbarkeit [59]. Zwar ist das Verfahren der KM-MRM hoch sensitiv (Sensitivität bis 98 %), aus der geringen Spezifität (Spezifität von 30 %) resultieren aber viele falsch positive Befunde [60].

Anwendung findet die herkömmliche MRT der Brust als Ergänzung zur Mammographie und zum Ultraschall in der Untersuchung von Hochrisiko-Patientinnen

(BRCA1/2 Mutation), in der Tumorsuche bei okkultem Primärtumor, zum präoperativen Staging bei primärem Mammakarzinom und zur Verlaufsbeobachtung bei neoadjuvanter Therapie [61-65].

1.1.9 Die Elastographie – ein neues Verfahren in der Tumordiagnostik

Die Elastographie ist ein neues Verfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität, welches ursprünglich auf eine der ältesten Untersuchungsmethoden, die Palpation, zurückzuführen ist. Sie basiert auf der Annahme, dass Tumorgewebe härter und somit weniger elastisch ist als gesundes Gewebe [66]. Sie ist eine Methode, welche durch die visuelle Darstellung mechanischer Gewebeeigenschaften in Echtzeit pathologische Veränderungen des Gewebes anzeigen kann [67, 68]. Erstmals wurde sie im Jahr 1991 durch Ophir et al. als sog. statische Elastographie beschrieben [69]. Die erste Anwendung in der klinischen Diagnostik erfolgte im Jahr 1997 durch Garra et al. bei Patientinnen mit unklaren Herdbefunden der Brust [70]. Diese sog. statische Elastographie war zunächst auf komplizierte Versuchsaufbauten angewiesen und es wurden vorerst nur zwei Kompressionsstufen des Gewebes aufgenommen und analysiert, vor und nach einer Kompression von 1 % der Ausgangshöhe [70]. Erst in der Folgezeit entwickelte sich daraus in den Jahren 2004 bis 2005 die sog. Real-time Elastographie [71, 72]. Die Elastizität und damit die Komprimierbarkeit von Gewebe wird bei der Elastographie unter externem Druck ermittelt. Mithilfe eines hochfrequenten Ultraschallgerätes wird die Verformung und Verschiebung des Gewebes erfasst und durch die sogenannte Autokorrelationsmethode ausgewertet [69, 73, 74]. Die Elastizität wird dabei ermittelt durch Extrapolation der Gewebeeigenschaften von den reflektierten Ultraschallwellen des normalen Gewebes im Vergleich zu denen von Tumorgewebe. Die Gewebeelastizität (Elastizitätsmodul) ist das Verhältnis der Spannung (Druck) zur erzielten relativen Änderung der Länge (Extension). So hat normales weiches Gewebe einen höheren Extensions-Koeffizienten als hartes Tumorgewebe [75]. Die Real-time Elastographie, welche in dieser Studie untersucht wurde, ermöglicht die Anwendung in der klinischen Routineuntersuchung und wird im Methodenteil genauer erläutert.

Bisher fand die Elastographie Anwendung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms [76], bei unklaren Lebertumoren sowie bei Patientinnen mit unklaren Herdbefunden der Brust [77-79]. Das neue Verfahren der Real-time Elastographie wurde im Anschluss an

unsere Studie in vielen neuen klinischen Studien zur Untersuchung unklarer Herdbefunde der Brust verwendet [80-82]. Derzeit wird der Einsatz auch in der nicht-invasiven Diagnostik von Stenosen der Arteria carotis mit dem Ziel der Infarktprävention erprobt [83].

Nachdem die Elastographie ihre ersten klinischen Anwendungen erfuhr, entwickelten sich weitere Verfahren in diesem Bereich wie die Magnetresonanz-Elastographie (MR-Elastographie) und die Gewebe-Doppler-Bildgebung (Tissue-Doppler-Imaging - TDI). Von nun an wurde die bis dahin bekannte Elastographie von einigen Autoren als sog. Ultraschall-Elastographie oder auch Sono-Elastographie (SE) der MR-Elastographie gegenüber gestellt.

Mit der MR-Elastographie ist die Messung der Gewebeverschiebung in alle drei Raumrichtungen bei gleich bleibender Sensitivität möglich geworden. Die dynamische MR-Elastographie benutzt mechanische Wellen eines Oszillators, um durch die Amplituden und Phasen der Wellen in dem zu untersuchenden Bereich auf die lokale Elastizität des jeweiligen Gewebes durch anschließende Rekonstruktion zu schließen [84, 85]. Im Gegensatz dazu wird bei der statischen MR-Elastographie durch statische Kompression und Dekompression des Gewebes und der Messung der daraus resultierenden Verschiebung die lokale Elastizitätsverteilung rekonstruiert [85, 86]. Dieses Verfahren konnte bereits klinisch angewendet werden in der Untersuchung von Hirngewebe, wodurch man sich in Zukunft eine frühzeitige Diagnostik von diffusen Hirnerkrankungen erhofft [87], sowie in der Diagnostik von unklaren Brusttumoren [88]. Weiterhin stellt auch die Skelett- und Herzmuskulatur ein mögliches Gebiet für den Einsatz der MR-Elastographie dar und sie könnte hier verwendet werden, um den Verlauf von diffusen Muskelveränderungen zu untersuchen [89, 90].

Bei der Gewebe-Doppler-Bildgebung (Tissue-Doppler-Imaging - TDI) handelt es sich um ein Verfahren, bei welchem neben der B-Bild-Darstellung der Herdbefunde diese farbcodiert mittels TDI überlagert werden und der Flächenquotient berechnet wird. Offline wird im Anschluss mithilfe der Rohdaten das Dehnungsbild rekonstruiert, indem eine ROI (region of interest) über die zu interessierende Läsion gelegt und ebenfalls farbkodiert überlagert wird. Die Gewebedehnung kann auch hier mithilfe eines Scores von 1-5 den BI-RADS Kriterien entsprechend beurteilt werden. In einer ersten klinischen Studie unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass dieses neue Verfahren zu einer Verbesserung der Dignitätseinschätzung von unklaren Brusttumoren führt. Die Methode konnte in dieser Studie in Echtzeit angewendet werden [91].

Da die Elastographie mit ihren verschiedenen Methoden ein vielversprechendes Verfahren für die Zukunft darstellt, entschieden auch wir uns für die Anwendung in unserer klinischen Studie. Wir untersuchten das neue Verfahren der Real-time Elastographie in der Diagnostik unklarer Herdbefunde der weiblichen Brust als zusätzliches Untersuchungsverfahren zur B-Bildsonographie und zur Mammographie.

2 Aufgabenstellung

Aufgrund der bereits beschriebenen Annahme, dass Tumorgewebe härter ist als normales Gewebe und daher weniger elastisch, können Elastizitätsmessungen möglicherweise die Sensitivität und die Spezifität in der Diagnostik von Brustkrebs verbessern.

Trotz der bereits erwähnten etablierten diagnostischen Methoden wie der Mammographie, der Mammasonographie und der Magnetresonanztomographie der Brust ist die sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren bisher oft schwierig. Dies liegt an der Tatsache, dass diese Untersuchungsmethoden gewisse Grenzen aufweisen und nicht bei allen Frauen anwendbar oder effektiv sind. Die Mammographie ist zum einen bei jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe wenig sensitiv, zum anderen kann sie nur eine mäßige Spezifität aufweisen. Dies führt zu vielen unnötigen Biopsien aufgrund falsch positiver Befunde. Weiterhin liegt ein klarer Nachteil dieses Verfahrens in der Strahlenexposition. Die Sonographie ist bisher lediglich ein additives Verfahren in der Diagnostik unklarer Herdbefunde der Brust und bei einigen speziellen Indikationen besonders gut geeignet. Die Magnetresonanztomographie weist eine gute Sensitivität in Verbindung mit einer geringen Spezifität auf. Weitere Nachteile sind hohe Kosten und die fehlende Verfügbarkeit.

Aufgrund der beschriebenen Grenzen der bereits etablierten diagnostischen Methoden, wurde in der Vergangenheit immer wieder nach neuen Verfahren für die Tumordetektion gesucht. In den letzten Jahren hat sich daher die Elastographie als eine viel versprechende neue Methode weiterentwickelt.

Die Grundlage ist, dass sich Gewebeeigenschaften, wie die Eigenelastizität eines Gewebes, unter pathophysiologischen Prozessen verändern können. Diese bildliche Darstellung der Gewebeelastizität macht man sich bei der Elastographie zunutze. An diese neue Methode stellen sich folgende Fragen:

1. Wie ist die diagnostische Genauigkeit (Sensitivität/Spezifität) der Elastographie?
2. Verbessert der Einsatz der Real-time Elastographie die Differenzierung von benignen

und malignen Mammaläsionen im Vergleich zur B-Bildsonographie und zur Mammographie?

3. Besteht eine Interobservervalidität bei dieser Methode?

4. Können die Mammaläsionen ebenfalls mittels der bestehenden BI-RADS Kriterien eingeteilt werden?

5. Gibt es eine Verbesserung in der Dignitätsaussage für uneindeutige Befunde (BI-RADS 4) in der Mammasonographie durch die zusätzliche Anwendung der Elastographie?

Diese Fragen sollen in der vorliegenden Arbeit behandelt werden.

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Studie zur Überprüfung der Differenzierung und Charakterisierung von unklaren Herdbefunden der weiblichen Brust durch den Einsatz der neuen Methode der Real-time Elastographie.

3.1 Universitätsklinikum

Die Studie wurde durchgeführt in der Brustambulanz der Klinik für Frauenheilkunde der Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, unter der Leitung von Oberärztin PD Dr. med. Anke Thomas. Die Studie entstand in Kooperation mit dem Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte durch Herrn PD Dr. med. Thomas Fischer.

3.2 Patientenkollektiv und histologische Sicherung

In einem 8-monatigen Zeitraum von November 2004 bis Juni 2005 wurden insgesamt 150 Patientinnen in einer Spezialsprechstunde im Brustzentrum der Charité Mitte vorstellig. Die Gründe für die Vorstellung in dieser Sprechstunde waren auffällige klinische Befunde (Tastbefund, Mastitis, Mastodynie, Galaktorrhoe), auffällige mammographische und/oder sonographische Befunde, die einer weiteren Abklärung bedurften. Aber auch Patientinnen in der Nachsorge bei Zustand nach Mammakarzinom oder mit einer positiven Familienanamnese für Mamma- und Ovarialkarzinom erschienen zur regelmäßigen Kontrolle in unserer Sprechstunde.

42 der 150 in diesem Zeitraum untersuchten Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen, da bei ihnen sonographisch kein Herdbefund nachweisbar war. Das Durchschnittsalter der an der Studie teilnehmenden Patientinnen betrug 53.9 Jahre (18-84 Jahre). Zu den Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 2.

Als Goldstandard zur Auswertung der Ergebnisse unserer Studie diente die Histologie. Deshalb wurden die 108 Herdbefunde im Institut für Pathologie der Charité, Campus

Mitte, untersucht.

Zysten, Hämatome und Serome wurden zur Druckentlastung punktiert. Bei soliden Tumoren wurden als Biopsien maximal 5 repräsentative Stanzen entnommen und aufgearbeitet. Dabei erfolgte eine Dokumentation der Nadelposition in zwei Ebenen, was eine pathologisch-radiologische Korrelation ermöglichte. Anschließend wurde eine routinemäßige Färbung mit Eosin und Hämatoxylin vorgenommen. Die Grading-Einteilung erfolgte je nach Differenzierungsgrad in G1 bis G3 nach Elston und Ellis [17]. Weiterhin wurden immunhistologische Tests angewendet, wie die Bestimmung der Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren und des Her-2/neu-Status. Es wurden anschließend alle 108 Proben zytologisch untersucht.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Herdbefund sonographisch nachweisbar	Herdbefund sonographisch nicht nachweisbar
B-Bildsonographie vorhanden	Alter unter 18 Jahren
Elastographie vorhanden	Fehlendes Einverständnis der Patientin
Befund histologisch gesichert	
Alter: 18 - 84 Jahre	
Einverständnis der Patientin	

3.3 Die Untersuchungsverfahren

Zunächst erhielten alle 108 Patientinnen eine klinische Untersuchung durch Inspektion und Palpation der Mammae, wobei auf eine lückenlose Untersuchung der gesamten Brust sowie der angrenzenden Lymphknotenregionen geachtet wurde. Die erhobenen Befunde wurden auf einem standardisierten Anamnesebogen dokumentiert. Anschließend erfolgte bei allen Patientinnen die Mammasonographie. Hierzu wurde ein High-end Ultraschallgerät der Firma Hitachi verwendet. Das Ultraschallgerät Hitachi EUB-8500 (Hitachi Medical System GmbH, Wiesbaden, Deutschland) war ausgerüstet mit einem 13-MHz Linear-Transducer, einer Power-Doppler-Funktion mit konstant

eingestellter Pulsrepetitionsfrequenz von 800-1000 Hertz sowie einer Real-time Elastographie-Funktion. Alle Patientinnen erhielten von beiden Mammae und axillären Lymphabflusswegen eine B-Bildsonographie. Die 108 Herdbefunde wurden anschließend durch den PD untersucht. Des Weiteren erfolgte die farbcodierte Überlagerung des Herdbefundes im B-Bild mittels der Realtime-Elastographie. Eine Mammographieuntersuchung wurde ebenfalls in 107 Fällen durchgeführt.

3.3.1 Die B-Bildsonographie

Der B-Bildsonographie liegt, wie dies generell in der medizinischen Ultraschalldiagnostik der Fall ist, das Puls-Echo-Prinzip zugrunde. Zunächst werden die durch einen Piezoelektrischen Schallkopf entstandenen kurzen Echoimpulse als mechanische Schwingung in ein angekoppeltes Medium ausgesendet. Im Anschluss werden die reflektierten Schallwellen durch den Schallkopf wieder empfangen. Durch die Messung des Intervalls zwischen Entsenden des Pulses und Empfang des Echos bei bekannter Schallgeschwindigkeit kann dann die Tiefe der echogebenden Struktur bestimmt werden. Die Schwächung der Ultraschallwellen im Gewebe geschieht vor allem durch Reflexion. So lassen sich anatomisch-morphologische Informationen ableiten. Aber auch aus anderen Schwächungsmechanismen wie Absorption, Brechung, Streuung und Divergenz lassen sich gewebespezifische Informationen erkennen [92].

Eine Schallwelle ist gekennzeichnet durch ihre Amplitude, Frequenz, Wellenlänge und die vom Medium abhängige Ausbreitungsgeschwindigkeit. In der medizinischen Ultraschalldiagnostik kommen Frequenzen (Schwingungen pro Sekunde) am häufigsten zwischen 2.5-15 Megahertz (MHz) vor. Mit steigender Frequenz nimmt die Untersuchungstiefe, welche erreicht werden kann, ab [93].

Bei der B-Bildsonographie (B = Brightness) ergibt sich ein interpretierbares Bild durch eine Verteilung von Helligkeiten auf dem Monitor. Diese wird dadurch erzeugt, dass jedem Amplitudenwert ein Grauwert zwischen 0 und 100 zugeordnet wird, wobei 0 der Farbe Weiß entspricht und 100 der Farbe Schwarz, dazwischen liegen diverse Grautöne. Somit entsteht aus den verschiedenen Echoamplituden eine Linie mit unterschiedlich hellen Punkten. Ein stark reflektierendes Gewebe, wie beispielsweise Knochen, wird als heller Punkt dargestellt, ein schwach reflektierendes Gewebe als

dunkler Punkt. Ein bei der B-Bildsonographie verwendeter Schallkopf enthält viele Piezokristalle, die elektronisch in Schwingung gebracht werden. Es wird die Laufzeit und Richtung der Schallwellen und die Intensität des Echos am Schallkopf erfasst und direkt ein Schnittbild erzeugt, auch bezeichnet als sogenannte Real-time Sonographie. Somit ist die B-Bildsonographie eine Aufnahme der Helligkeitsverteilung entlang des Schallstrahls in einem bestimmten Moment [94]. Diese sofortige bildliche Darstellung von Gewebestrukturen in Echtzeit ermöglicht ihre Anwendung in der klinischen Diagnostik, beispielsweise in der Abdomensonographie. Aber auch in der Mammadiagnostik wird die B-Bildsonographie angewendet und als sogenannte Mammasonographie bezeichnet.

In den letzten Jahren hat sich die computergestützte Analyse von Herdbefunden während der Mammasonographie entwickelt, mit welcher akustische Signale analysiert werden. Sie scheint die Detektion von Herdbefunden wesentlich zu verbessern [95].

Für die Mammasonographie wird ein mindestens 5 cm langer Schallkopf mit einer Frequenz von mindestens 7 MHz benötigt. Bei der Untersuchung wird die Patientin in Rückenlage mit dem ipsilateralen Arm über dem Kopf gelagert. Die Untersuchung erfolgt unter leichter Kompression der Mamma mit dem Schallkopf mit dem Ziel, Schallschatten durch sog. Cooper-Ligamente zu verhindern. Die Brust wird im Längs- sowie im Querschnitt untersucht [96].

In unserer Studie wurde die Sonographie-Untersuchung durch einen erfahrenen Untersucher, der bereits mehrere Jahre im Bereich der Mammasonographie tätig war, nach europäischen Standards durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass eine standardisierte Untersuchungsvorgehensweise mit richtiger Positionierung der Patientin und korrekter Schallkopfhaltung eingehalten wurde, siehe oben. Ziel war die lückenlose Untersuchung der gesamten Brust in transversalen und longitudinalen Ebenen. Wir verwendeten einen 13 MHz Schallkopf.

Bei allen Tumoren wurde zunächst die Tiefe der Lokalisation des Tumors und dessen Größenausdehnung bestimmt. Bei der Sonographie erfolgte die Dignitätseinschätzung in maligne/benigne mithilfe der BI-RADS Kategorien für die Mammasonographie. Diese beziehen sich zum einen auf die Dichte des Brustdrüsengewebes mit einem Score von 1-4, zum anderen auf eine siebenstufige Dignitätseinschätzung (BI-RADS 0 bis 6). In der vorliegenden Studie wurden die Veränderungen der Kategorien BI-RADS 2 und 3 als benigne, solche der Kategorien 4 und 5 als maligne charakterisiert, analog zur Mammographie. Bei der Auswertung der Sonographie wurden für eine Subanalyse die

Patientinnen je nach mammographisch eingestufte Dichte des Brustdrüsengewebes der Gruppe D1 (ACR 1-2) oder Gruppe D2 (ACR 3-4) zugeordnet, um die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität von der Dichte des Brustdrüsengewebes zu untersuchen, siehe Tabelle 3. Diese durch die Mammographie festgelegte Einteilung wurde ebenfalls für die Auswertung der Sonographiedaten und der Elastographiedaten herangezogen. Die Dichte-einteilung in die Gruppen D1 und D2 hat sich dabei immer auf die mammographische Dichte bezogen. Nur in einem einzigen Fall musste die sonographisch bestimmte Dichte herangezogen werden, da keine Mammographieuntersuchung durchgeführt wurde.

Tabelle 3: Einteilung je nach mammographischer Dichte nach dem American College of Radiology (ACR) in die Gruppen D1 und D2

	Gruppe D1	Gruppe D2
Mammographische Dichte des Brustdrüsengewebes nach ACR	ACR 1-2	ACR 3-4

3.3.2 Die Power-Doppler-Sonographie

Die Doppler-Sonographie funktioniert allgemein nach dem Prinzip des Doppler Effektes: Treffen die von einem Schallkopf ausgesendeten Schallwellen auf ein sich bewegendes Objekt, wie beispielsweise auf die Erythrozyten in strömendem Blut, so unterscheidet sich die Frequenz einer ausgesendeten Schallwelle von der Frequenz des Echos: sie ist entweder höher oder niedriger, abhängig von der Bewegung des Objektes auf die Schallquelle zu bzw. von ihr weg. Die Differenz zwischen der Frequenz der ausgesendeten Schallwelle und des Echos wird als Doppler-Shift bezeichnet. Es kommt zu einer Überlagerung der Frequenzen von ausgesendeter Schallwelle und Echo, woraus eine neue Welle, das sogenannte Doppler-Signal, entsteht. Die sich daraus ergebende Frequenz, die sog. Doppler-Frequenz, bildet sich aus der Differenz der Frequenzen von Schallimpuls und Schallecho [97].

Die Farb-Doppler-Sonographie ist ein Verfahren, bei welchem die Signale zunächst mit einem Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) registriert werden. Anschließend wird aus

dem Doppler-Shift die Flussgeschwindigkeit und Flussrichtung im B-Bild als Farbkodierung an entsprechender Stelle dargestellt. Allerdings wird hier lediglich die mittlere Flussgeschwindigkeit angezeigt. Rote Farbtöne bedeuten nach allgemeiner Konvention, dass sich die Flussrichtung auf den Schallkopf zu bewegt, blaue Farbtöne bedeuten eine Flussrichtung vom Schallkopf weg. Die Farb-Doppler-Sonographie ist als Ergänzung zur B-Bildsonographie geeignet und wird häufig eingesetzt. Bei der Power-Doppler-Sonographie (PD-Sonographie) handelt es sich um eine Variation des Farb-Dopplers. Der große Unterschied besteht darin, dass die Farbe nicht mehr die Flussrichtung und -geschwindigkeit darstellt, sondern die Signalamplitude [98].

In unserer Studie setzten wir das Verfahren der PD-Sonographie zur Beurteilung der unklaren Herdbefunde der Brust ein. Hierbei wurde ebenfalls auf eine standardisierte Vorgehensweise geachtet. Eine Messung des Grades der Vaskularisation des auffälligen Gewebeareals wurde vorgenommen. Die Beurteilung erfolgte mithilfe einer semiquantitativen Analogskala, welche die Stärke der Vaskularisation einteilte in nicht vorhanden (0), gering (1), mäßig (2) oder hoch (3).

3.3.3 Die Real-time Elastographie

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist die Elastographie ein Verfahren zur Darstellung der Gewebeelastizität und basiert auf der Annahme, dass Tumorgewebe härter und weniger elastisch ist als normales, gesundes Gewebe [66]. Durch die Entwicklung der Real-time Elastographie ist die Anwendung in der klinischen Diagnostik möglich geworden. Da sich bei diesem Verfahren die Gewebeelastizität nicht direkt aus den reflektierten Ultraschallechos ableiten lässt, muss sie in zwei Schritten abgeschätzt werden. Im ersten Schritt wird das sogenannte Dehnungsfeld aus den reflektierten Ultraschallechos des Zielgewebes vor und nach der Kompression abgeleitet. Im zweiten Schritt wird ein dreidimensionales Bild von den erhaltenen Daten rekonstruiert und die Deformation wird mathematisch als ein Resultat der Kompression ausgewertet. Auf diese Weise können Rückschlüsse auf die Elastizität des untersuchten Gewebes gezogen werden [99]. Hierfür verwendeten wir die sogenannte 3D-Finite-Elemente-Methode [69, 100, 101]. Die Elastizitätswerte der Gewebestrukturen wurden durch die sog. „kombinierte Autokorrelationsmethode“ ermittelt, welche die Berechnung der Dehnungsverhältnisse im Gewebe in Echtzeit ermöglicht. Bei der konventionellen

Autokorrelationsmethode werden in einem bestimmten Zeitraum die Echofrequenzmuster eines Ultraschallstrahls verglichen. Erst durch die Ausübung von Druck kommt es zu einer Verschiebung der Echofrequenzmuster zueinander. Über die Betrachtung des Abstandes zwischen den zwei Frequenzspitzen kann nun auf die Elastizität des Gewebes geschlossen werden: bleibt der Abstand zwischen den beiden Frequenzspitzen gleich, handelt es sich um hartes Gewebe, nimmt der Abstand ab, handelt es sich um weiches Gewebe. Mit der „erweiterten kombinierten Autokorrelationsmethode“ werden nun die Echofrequenzmuster von nebeneinander liegenden Ultraschallstrahlen verglichen. Diese Methode berücksichtigt und kompensiert eine mögliche seitliche Gewebeverschiebung und ermöglicht so die Anwendung in Echtzeit [69, 99-104].

In der im Jahre 2003 entstandenen Studie von Frey et al. konnten die Möglichkeiten der Anwendung der Real-time Elastographie in verschiedenen Experimenten nachgewiesen werden. Unter anderem zeigten die Autoren anhand eines Gelatine-Phantoms mit einem dichteren, ebenfalls aus Gelatine bestehenden sternförmigen Einschluss in der Mitte die Vorteile der Real-time Elastographie im Vergleich zur herkömmlichen B-Bildsonographie (Abbildung 2 **a-d**). Grundlage des axialen Dehnungsbildes (strain image, Abbildung 2 **c**) ist die Abschätzung der hochfrequenten Ultraschallsignale mithilfe der Autokorrelationsmethode. Die Gewebeelastizität (Abbildung 2 **d**) lässt sich wiederum aus dem Dehnungsbild durch die Finite-Elemente-Methode abschätzen.

In der Messvorrichtung, welche in dieser Studie verwendet wurde, war die Sonoelastographieeinheit komplett in die Systemplattform (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Germany) integriert. So konnte die Real-time Elastographie zur gleichen Zeit wie die B-Bildsonographieuntersuchung durchgeführt werden.

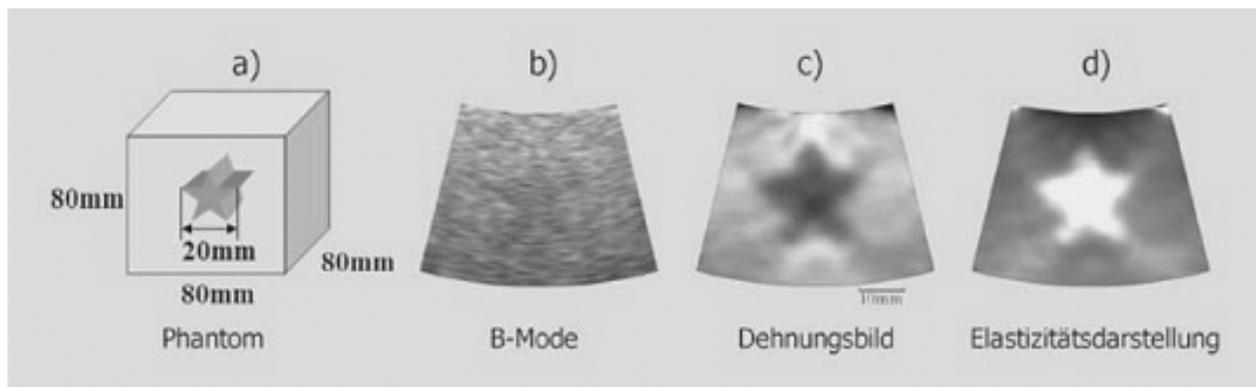


Abbildung 2: Darstellung eines Gelatinemodells (a) zur Bestimmung der Gewebeelastizität mittels Sonographie. Darstellung des sternförmigen Einschlusses in der B-Bilddarstellung (b), im Dehnungsbild (c) und Darstellung der Elastizitätsableitung (d) (aus Frey et al. 2003 [99])

Im Gegensatz zu den bisherigen Elastographie-Verfahren wurde bei der durch uns verwendeten Real-time Elastographie während der mechanischen Druckbelastung mit der Sonoelastographieeinheit die Amplitudencharakteristiken der Echosignale des entsprechenden Gewebes in Echtzeit gemessen. Der verwendete Druck während der Messungen war sehr gering. Die Elastizitätswerte wurden direkt berechnet und farbkodiert dem konventionellen B-Bild überlagert. Um die räumliche Auflösung zu verbessern und um eine mögliche seitlichen Verschiebung der verhärteten Bereiche zu erfassen, wurde dies in axialer sowie in lateraler Richtung durchgeführt. Die Auswertung der Methode ist im Kapitel „Auswertung des Bildmaterials“ beschrieben.

3.3.4 Die Mammographieuntersuchung

Bei der Mammographie handelt es sich um die röntgenologische Darstellung der Brustdrüse in 2 Ebenen (kranio-kaudal und oblique). Die mittlere Strahlendosis beträgt hierbei 1-2 mGy in einer Ebene und liegt damit im sogenannten Niedrigdosisbereich [27, 47]. Sie ist eine Weichstrahluntersuchung mit einer geringen Durchdringungsfähigkeit der Röntgenstrahlen bei 28-30 kV. Die Feinstrukturzeichnung ist dadurch besonders gut zu erkennen. Im Gegensatz zur herkömmlichen Film-Folien-

Aufnahme gewinnt zunehmend auch die digitale Mammographie an Bedeutung und wird mittlerweile zum Screening sowie in der diagnostischen Mammographie eingesetzt. Sie ist einerseits gekennzeichnet durch eine bessere Darstellung von dichtem Brustdrüsengewebe, andererseits zeigen sich Vorteile in der Möglichkeit der Nachbearbeitung und der digitalen Datenspeicherung [105].

Bei der Beurteilung der Mammographien wird geachtet auf Asymmetrien, Verschattungen und den sog. Mikrokalk. Der Mikrokalk ist das röntgenologische Frühzeichen für invasive Karzinome oder In-situ-Karzinome. Besonders verdächtig ist der gruppierte Mikrokalk, welcher in ca. 30 % ein Karzinom als Ursache hat [106].

In unserer Studie erhielten insgesamt 107 Patientinnen eine Mammographieuntersuchung. Eine Patientin lehnte die Mammographieuntersuchung ab. Die Untersuchung erfolgte standardmäßig in 2 Ebenen. Von den insgesamt 107 Patientinnen erhielten 67 eine digitale Mammographie mit dem Gerät Sonographie 2000D (GE Medical Systems, Milwaukee, USA), und 40 eine konventionelle Mammographieuntersuchung mit dem Gerät DMR plus (GE Medical Systems, Milwaukee, USA). Die Mammographiebilder wurden analysiert bezüglich sichtbarer Tumoren, Mikrokalk und architektonischer Verzerrungen. Die Befunddokumentation erfolgte mithilfe der BI-RADS Kriterien des ACR. Veränderungen der Kategorien BI-RADS 2 und 3 wurden in unserer Studie als benigne, solche der Kategorien 4 und 5 als maligne charakterisiert, zur genauen Übersicht über die BI-RADS Kategorien siehe auch Tabelle 1 der Einleitung. Wie bereits beschrieben wurden die Patientinnen für eine Subanalyse je nach mammographischer Dichte des Brustdrüsengewebes der Gruppe D1 (ACR 1-2) oder Gruppe D2 (ACR 3-4) zugeordnet, um bei den verschiedenen Verfahren die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität von der Dichte des Brustdrüsengewebes zu untersuchen. Die Auswertung der Mammographien erfolgte durch einen erfahrenen Radiologen mit mehrjähriger Erfahrung im Bereich der Mammographiebefundung.

3.3.5 Magnetresonanztomographie

Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT) sind die elektromagnetischen Effekte rotierender Wasserstoffkerne organischer Verbindungen. Mithilfe eines von außen angelegten Magnetfeldes und eines applizierten Hochfrequenzpulses werden

Datensätze erzeugt, die anschließend als zwei- oder dreidimensionale Bilder rekonstruiert werden können und Gewebe und Organe hochauflösend und mit gutem Weichteilkontrast darstellen können [107].

Bei der sog. Magnetresonanzmammographie (MRM) handelt es sich um die Anwendung der MRT zur Darstellung der Brust mit oder ohne die gleichzeitige Verwendung von Kontrastmittel. Grundlage des Verfahrens der Kontrastmittel-MRM ist die Tatsache, dass pathologische Veränderungen der Mamma Kontrastmittel vermehrt aufnehmen, insbesondere bösartige Veränderungen. Bei der MRM wird die Patientin auf dem Bauch in einer sogenannten Doppelmammaspule gelagert. Die Untersuchung im MR-Tomographen erfolgt zunächst ohne und dann mit Applikation eines Kontrastmittels (Gadoliniumchelats). Es werden verschiedene T1- und T2-gewichtete Aufnahmen angefertigt. Bei der Auswertung wird auf das dynamische Kontrastmittelverhalten geachtet, um benigne von malignen Läsionen zu unterscheiden [108].

In unserer Studie erhielten nur 16 Patientinnen eine MRT-Untersuchung der Mamma. Daher ist dieses Verfahren auch nicht in die Auswertung mit eingeflossen.

3.4 Die Auswertung des Bildmaterials

Von jeder Patientin wurde ein normales B-Bild, ein B-Bild in Kombination mit dem Elastogramm und ein Power-Doppler-Bild auf der Festplatte des Ultraschallgerätes gespeichert, insgesamt also 324 Bilder von 108 Patientinnen. Die drei standardisierten Bilder wurden für jede Patientin gesondert evaluiert, indem sie auf dem Bildschirm der Ultraschalleinheit angezeigt wurden. In jedem Fall wurde zuerst das ursprüngliche B-Bild bewertet und danach das B-Bild in Verbindung mit dem Power-Doppler-Bild. Die Mammographie-Auswertung erfolgte gesondert und ohne die Kenntnis der Patientendaten.

Dem ersten Auswerter wurden dann alle 108 Elastographie-Bilder zur Beurteilung präsentiert, welche zuvor verblindet wurden bezüglich des klinischen Falls, aller anderen Bildgebungen und der endgültigen histologischen Diagnose. Alle Elastographie-Bilder wurden zusätzlich von einem zweiten erfahrenen Auswerter beurteilt, welcher ebenfalls verblindete Bilder zur Begutachtung erhielt. Dies ermöglichte eine spätere Berechnung der Übereinstimmung der Ergebnisse bezüglich der Real-time

Elastographie der beiden Auswerter anhand der Bestimmung des Kappa-Wertes nach Fleiss.

Die Mammographie-Bilder, die Sonographie-Bilder und die Power-Doppler-Bilder wurden nach den oben beschriebenen Kriterien ausgewertet.

Die Darstellung der Elastographie-Bilder erfolgte unter Verwendung einer standardisierten Farbskala: blaue Regionen hinweisend auf geringe Elastizität (Bereiche mit hartem Gewebe), grüne Regionen auf mittlere Elastizität (Gewebe weder weich noch hart) und rote Regionen auf hohe Elastizität (weiches Gewebe) (Abbildung 3 und 4).

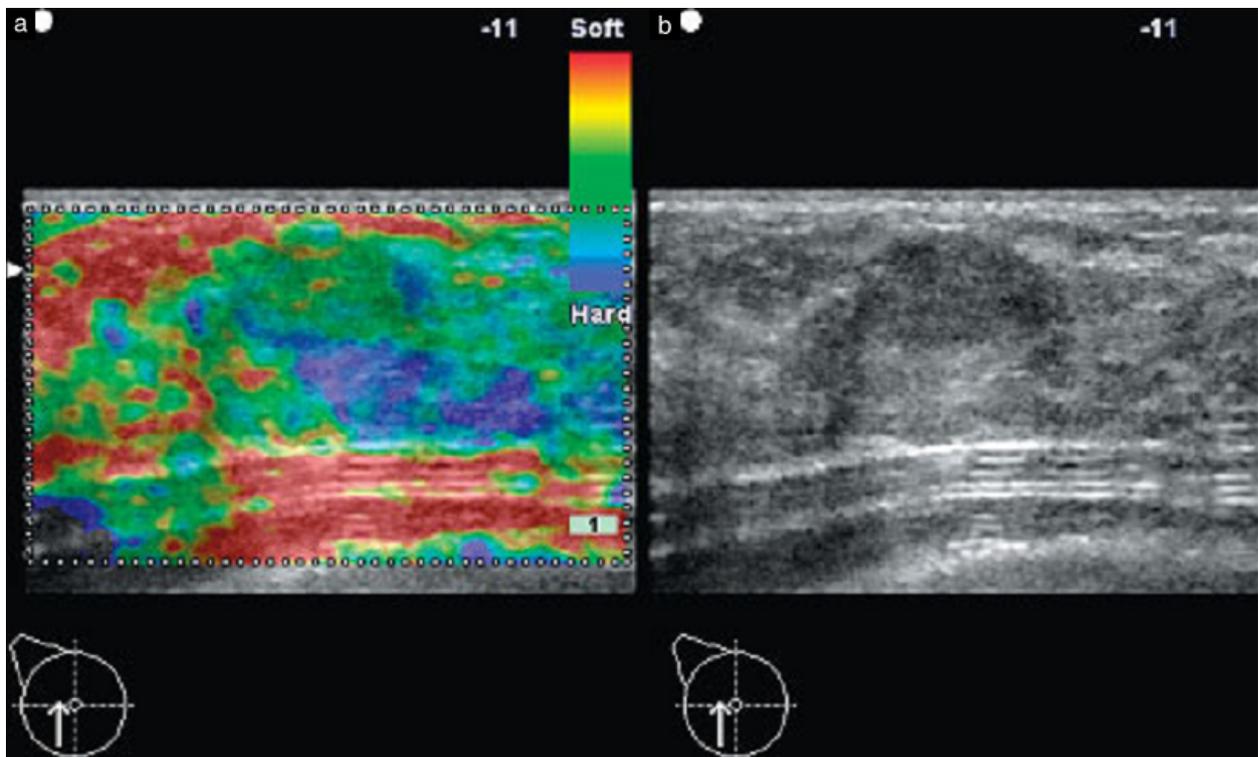


Abbildung 3: Vergleich von Elastogramm (links) und B-Bildsonographie (rechts) eines Fibroadenoms

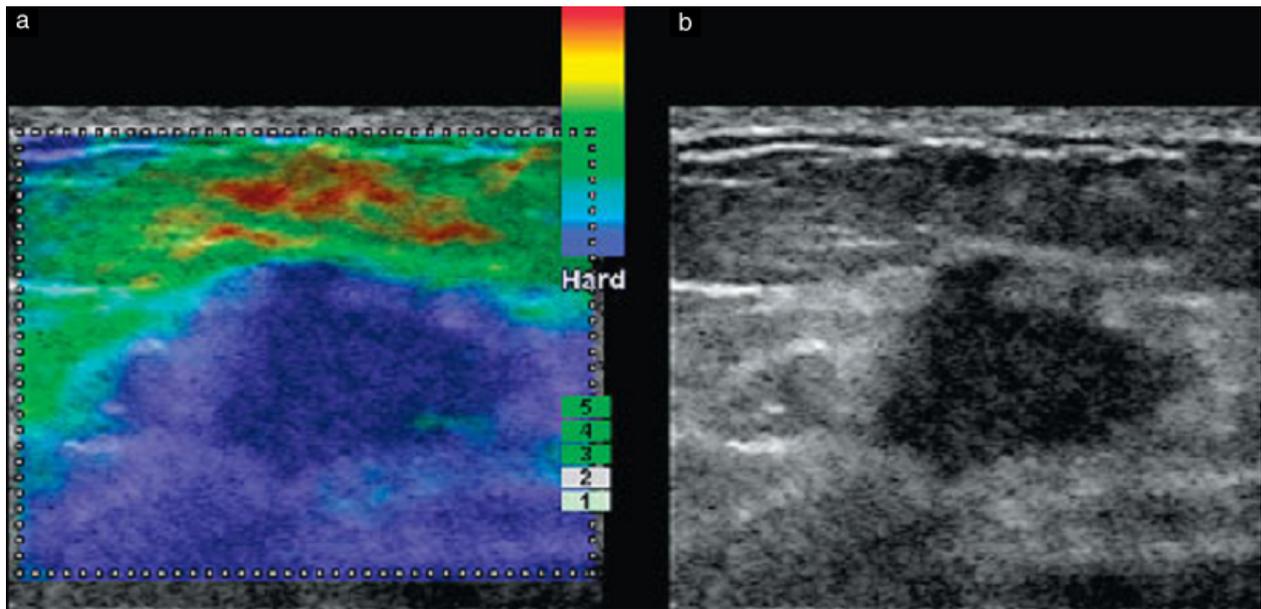


Abbildung 4: Vergleich von Elastogramm (links) und B-Bildsonographie (rechts) eines Mammakarzinoms

Unter Verwendung des Bewertungssystems von Matsumura et al. [109], dem sog. Ueno-Score, wurden diese dann bewertet. Dabei werden folgende Werte unterschieden: 1: Elastizität im gesamten Bereich der Läsion (z. B. eine Zyste), 2: Elastizität in weitgehenden Bereichen der Läsion mit einzelnen soliden Strukturen (z. B. Fibroadenom), 3: Elastizität in den peripheren Bereichen/solide im Zentrum der Läsion (unklares Zeichen), 4: Keine Elastizität in der gesamten Läsion vorhanden (Verdacht auf Karzinom), 5: Keine Elastizität in der gesamten Läsion sowie in der Umgebung vorhanden (infiltrierendes Karzinom). In unserer Studie wurden Läsionen, die einem Elastographie-Score von 1-3 zugeordnet werden konnten, als gutartig eingestuft, wohingegen Läsionen mit einem Score von 4-5 als bösartig eingestuft wurden.

Zusätzlich gaben beide Untersucher eine subjektive Einschätzung über die neue Methode der Real-time Elastographie ab.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Methoden wurde das Bewertungssystem der Elastographie den BI-RADS Kategorien angepasst. Demnach entsprachen BI-RADS 2 Läsionen einem Elastographie-Score von 1 und 2, für alle weiteren Werte erfolgte eine Eins-zu-eins-Zuteilung, siehe auch Tabelle 4.

Auch bei der Real-time Elastographie wurde eine Subanalyse angefertigt, indem alle

Patientinnen, je nach mammographischer Dichte des Brustdrüsengewebes, in die Gruppen D1 (wenig dichtes Brustdrüsengewebe) oder D2 (dichtes Brustdrüsengewebe) eingeteilt wurden, siehe Tabelle 3. Anschließend wurde die Sensitivität und Spezifität der Elastographie jeweils für beide Gruppen getrennt berechnet.

Tabelle 4: Angleichung des Ueno-Score an das anerkannte BI-RADS System innerhalb der Studie

Ueno-Score	Erklärung des Ueno-Scores	BI-RADS-Kategorie
Score 1	Dehnung über dem gesamten Herdbefund	2
Score 2	Dehnung über dem größten Teil der Läsion mit vereinzelt soliden Anteilen (z.B. Fibroadenom)	2
Score 3	Dehnung im peripheren Bereich des Herdbefundes/solide Anteile im Zentrum der Läsion (unklarer Befund)	3
Score 4	Fehlende Dehnung über dem gesamten Herdbefund (Verdacht auf ein Karzinom)	4
Score 5	Fehlende Dehnung über dem gesamten Herdbefund und in der Umgebung (infiltrierendes Karzinom)	5

3.5 Statistik

Zur Berechnung der Daten verwendeten wir die Vierfeldertafel.

Tabelle 5: Vierfeldertafel: Sensitivität = $A / (A + C)$, Spezifität = $D / (D + B)$, Positiver Prädiktiver Wert = $A / (A + B)$, Negativer Prädiktiver Wert = $D / (C + D)$, US = Ultraschall, M = Mammographie, E = Elastographie

		Histologie (Goldstandard)		Total
		Gesichert gutartig	Gesichert bösartig	
Untersuchungsmethode (US, M, E)	Verdacht auf Gutartigkeit	A = Richtig positive	B = Falsch positive	A + B
Untersuchungsmethode (US, M, E)	Verdacht auf Bösartigkeit	C = Falsch negative	D = Falsch positive	C + D
Total		A + C	B + D	A + B + C + D

Wir errechneten die diagnostische Sensitivität und Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert mit der Histologie als Goldstandard. Die statistischen Parameter sind dabei wie folgt definiert:

Sensitivität (Richtigpositiv-Rate): Anzahl der richtig positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der in Wirklichkeit positiven Ergebnisse.

Spezifität (Richtignegativ-Rate): Anzahl der richtig negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Ergebnisse.

Positiver prädiktiver Wert (PPW): Anzahl der richtig positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse.

Negativer prädiktiver Wert (NPW): Anzahl der richtig negativ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse.

Mit dem Chi-Quadrat-Test überprüften wir das Signifikanzniveau innerhalb der Vierfeldertafel über die Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung eines positiven bzw. negativen Untersuchungsergebnisses der Methoden mit einer positiven bzw. negativen histologischen Diagnose. Der sich daraus ergebende p-Wert wurde angegeben und bei $p < 0.05$ als signifikant bewertet. Es wurde das 95 %-ige Konfidenzintervall (KI) berechnet. Zur Beurteilung der Reliabilität der Elastographie wurde die Cohens Kappa-Statistik im Vergleich zu den Ergebnissen des Standardverfahrens berechnet. Ein Kappa (k) $> 0,75$ wird als gute bis ausgezeichnete Reliabilität bewertet

Eine separate Analyse der Sensitivität und Spezifität zur Identifikation der BI-RADS 4 Tumoren sowie eine Analyse der Gruppen D1 und D2, wie zuvor definiert, wurden durchgeführt. Wir verwendeten das Programm SPSS 12.0 (Chicago, IL, USA).

Die statistische Analyse wurde mit der Unterstützung von Herrn Dr. Slowinski, Klinik für Nephrologie der Charité, Campus Mitte, durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Histologische Ergebnisse

Alle 108 unklaren Herdbefunde wurden im Anschluss an die verschiedenen bildgebenden Diagnostiken stanziobiologisch untersucht und histologisch und zytologisch analysiert. Wie beschrieben stellte die Histologie den Goldstandard dieser Studie dar, anhand derer wir die Sensitivität und Spezifität der Mammographie, der B-Bildsonographie und der Real-time Elastographie beurteilten. Von den 108 Herdbefunden konnten insgesamt 49 maligne und 59 benigne Befunde durch das Institut für Pathologie der Charité diagnostiziert werden.

Unter den malignen Befunden trat das invasiv-duktales Karzinom mit einem Anteil von 74 % am häufigsten auf, wohingegen unter den benignen Befunden ein hoher Anteil an Fibroadenomen (30 %) und Zysten (42 %) zu finden war. Der Tumor war bei 86 % der Patientinnen in einer Tiefe von bis zu 1 cm lokalisiert und knapp 50 % der Tumoren hatten einen Durchmesser von unter 2 cm, bei einem mittleren Tumordurchmesser von 2.3 ± 1.2 cm. Eine Darstellung der malignen histologischen Befunde findet sich in Abbildung 5. Die genauen histologischen Befunde (Diagnosen) sind in Tabelle 6 aufgeführt, eingeteilt nach gutartigen und bösartigen Läsionen.

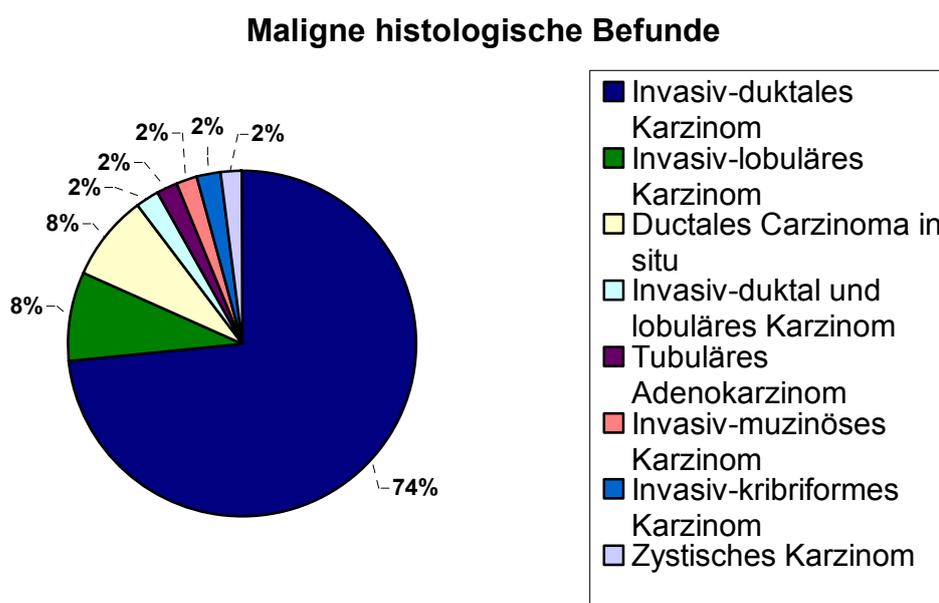


Abbildung 5: Maligne histologische Befunde in der Übersicht

Tabelle 6: Histologische Befunde von 108 Patientinnen mit unklaren Herdbefunden der Brust

Gutartige Läsionen (n = 59)		Bösartige Läsionen (n = 49)	
Diagnose	n	Diagnose	n
Zyste	21	Invasiv-duktales Karzinom	36
Fibroadenom	15	Invasiv-lobuläres Karzinom	4
Fibrose	6	Invasiv-duktales und lobuläres Karzinom	1
Fibrozystische Mastopathie	4	Tubuläres Adenokarzinom	1
Nonpuerperale Mastitis	2	Invasiv-muzinöses Karzinom	1
Chronische Entzündung	1	Invasiv-kribriiformes Karzinom	1
Adenomatöse Hyperplasie	2	Zystisches Karzinom	1
Papillom	2	Ductales Carzinoma in situ	4
Serom	2		
Narbe	2		
Hämartom	1		
Adenomyoepitheliom	1		

4.2 Die B-Bildsonographie

Alle 108 Studienpatientinnen erhielten eine B-Bildsonographie mit dem Ultraschallgerät Hitachi EUB-8500 (Hitachi Medical System GmbH, Wiesbaden, Deutschland), welches mit einem 13-MHz Linear-Transducer ausgerüstet war. Es wurden die durch die Mammographie festgelegten Stadieneinteilungen nach den ACR-Kriterien des American College of Radiology (ACR) übernommen, welche die Dichte des Brustdrüsengewebes anzeigen. Nur in einem Fall wurde die B-Bildsonographie für die ACR Stadieneinteilung verwendet, da in diesem Fall keine Mammographie vorlag. Weiterhin erfolgte eine Stadieneinteilung nach den BI-RADS Kategorien des ACR, welche einer Dignitätseinschätzung entsprechen, siehe auch Tabelle 1. Die sonographische Stadieneinteilung nach BI-RADS ergab das in Abbildung 6 dargestellte Ergebnis:

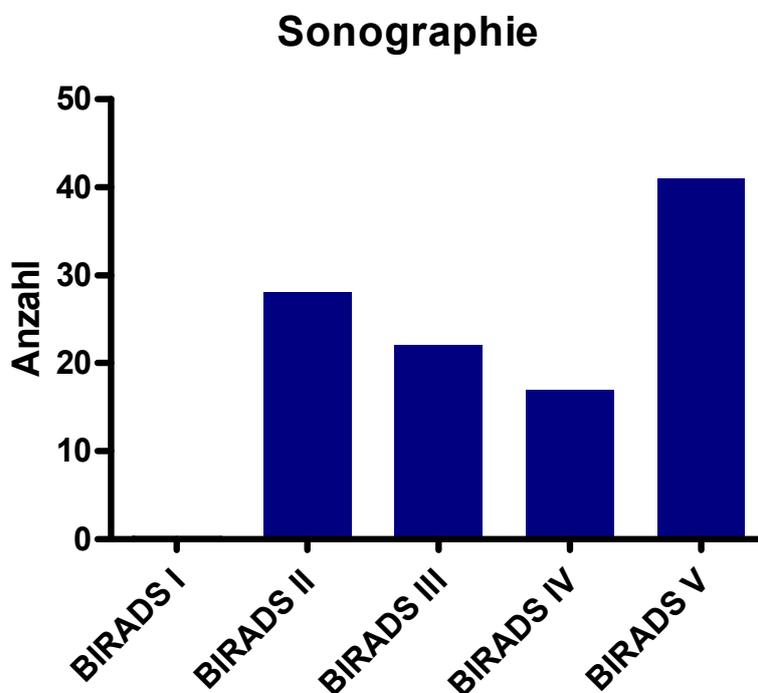


Abbildung 6: Befunde der Sonographie nach BI-RADS

Für die B-Bildsonographie ergab sich in unserer Studie eine Sensitivität von 91.8 % mit einer Spezifität von 78 %, d. h. von den 59 benignen Läsionen wurden 46 durch die B-Bildsonographie richtig erkannt, während 13 benigne Läsionen als BI-RADS 4 oder 5 klassifiziert wurden. Von den 49 malignen Läsionen wurden mithilfe der B-Bildsonographie 45 richtig als maligne erkannt, während die verbleibenden 3 malignen Läsionen als BI-RADS 2 oder 3 eingestuft wurden. Der positive prädiktive Wert betrug 77.6 % und der negative prädiktive Wert betrug 92 %.

In der Analyse der Abhängigkeit der Sensitivität und der Spezifität von der mammographisch bestimmten Dichte des Brustdrüsengewebes ergab sich bei der Sonographie für die Gruppe D1 (= niedrige Dichte des Brustdrüsengewebes, ACR 1-2) eine Sensitivität von 91.5 % und eine Spezifität von 77.6 %. Die Genauigkeitswerte der Testverfahren ergaben sich aus den folgenden Daten: In der Gruppe D1 wurden durch die B-Bildsonographie 38 der 59 benignen Läsionen richtig erkannt, wo hingegen 11 als maligne eingestuft wurden. Weiterhin wurden 43 der 47 malignen Läsionen der Gruppe D1 durch die B-Bildsonographie richtig erkannt, 4 Läsionen wurden als benigne diagnostiziert. Im Gegensatz dazu ergab sich in der Gruppe D2, d.h. für eine hohe Dichte des Brustdrüsengewebes (ACR 3-4), eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 80 %. Diese Ergebnisse der Testverfahren ergaben sich aus den folgenden Daten: in der Gruppe D2 wurden durch die B-Bildsonographie 8 der 10 benignen Läsionen richtig erkannt, während 2 als maligne eingestuft wurden. Von den 2 malignen Läsionen wurden durch die B-Bildsonographie 2 richtig als maligne erkannt.

4.3 Die Power-Doppler-Sonographie

Alle Patientinnen erhielten eine Power-Doppler-Untersuchung. Von den 49 malignen Läsionen wiesen in der Power-Doppler-Untersuchung 14 Läsionen einen Power-Doppler Score (PD Score) von 3 und weitere 14 Läsionen einen PD Score von 2 auf, was einer mäßigen bis hohen Vaskularisation entspricht. Neun maligne Läsionen wiesen eine geringe Vaskularisation und 12 maligne Läsionen gar keine Vaskularisation (PD Score=0) auf. Der Mittelwert für die malignen Läsionen lag bei 1.61 +/- 1.15.

Von den insgesamt 59 benignen Läsionen wiesen 33 Läsionen gar keine oder eine geringe Vaskularisation auf (PD Score 0-1). 16 benigne Läsionen wiesen eine mäßige

(PD Score 2) und weitere 10 benigne Läsionen eine hohe Vaskularisation auf (PD Score 3). Der Mittelwert der benignen Läsionen lag bei 1.37 +/- 1.03. Die Power-Doppler Ergebnisse in der Unterscheidung benigne/maligne waren nicht signifikant ($p > 0.05$).

Die Power-Doppler Ergebnisse veränderten in keinem einzigen Fall die BI-RADS Kategorien, welche durch die B-Bildsonographie bestimmt wurden. Bei den Power-Doppler Befunden stimmten die beiden Beobachter überein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Dargestellt ist der Power-Doppler-Score (PD Score) von 0 bis 3 und die Anzahl der zugehörigen Ergebnisse im Goldstandard.

PD Score (0-3)	Goldstandard benigne (n)	Goldstandard maligne (n)
0	14	12
1	19	9
2	16	14
3	10	14

4.4 Die Real-time Elastographie

Alle 108 Studienpatientinnen erhielten im Anschluss an die B-Bildsonographie die Elastographieuntersuchung, welche ebenfalls mit dem Ultraschallgerät durchgeführt wurde. Bei dieser Untersuchung konnte die Gewebeelastizität nicht direkt ermittelt werden, sondern musste in zwei aufeinander folgenden Schritten abgeschätzt werden. Zunächst erfolgte dabei die Ermittlung des sogenannten Dehnungsfeldes, abgeleitet aus den Ultraschallechos vor und nach der Kompression. Im Anschluss wurde ein dreidimensionales Bild rekonstruiert und die Deformation wurde mathematisch als ein Resultat der Kompression ausgewertet. Die Ergebnisse der Elastographiemessung wurden in Real-time farbkodiert direkt dem B-Bild überlagert. Blaue Farbtöne waren dabei hinweisend auf geringe Elastizität und rote Farbtöne hinweisend auf hohe

Elastizität. Die Auswertung der unklaren Herdbefunde erfolgte anschließend mithilfe des Elastographiescores (Ueno-Score) [109], welcher die Herdbefunde einem Wert von 1-5 zuordnete, wobei 1 auf eine hohe Elastizität und 5 auf eine geringe Elastizität hindeuteten, siehe auch Tabelle 4. Die Zuordnungen gemäß Ueno-Score für den jeweiligen Auswerter ergaben das in den nachfolgenden Abbildungen dargestellte Ergebnis (Abbildung 7 und 8):

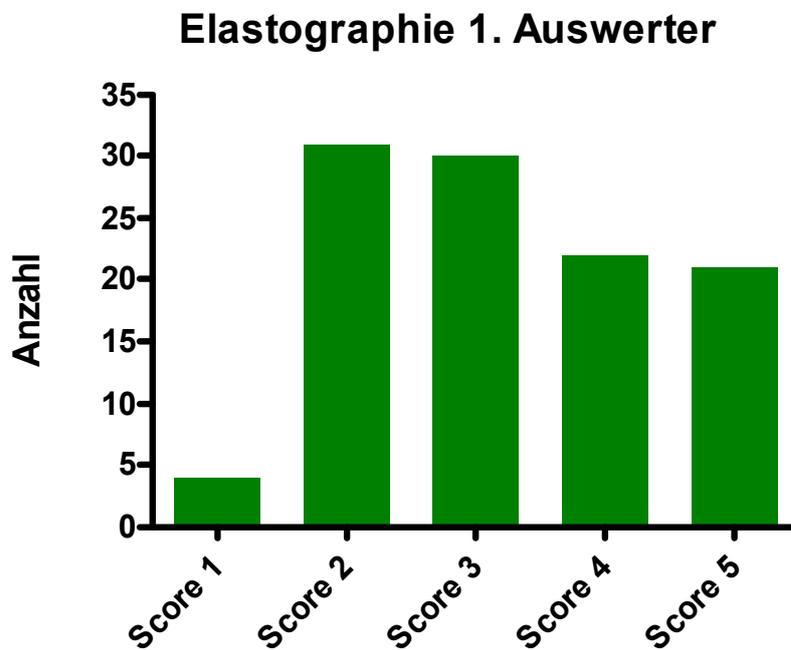


Abbildung 7: Zuordnung gemäß Ueno-Score Auswerter 1 für 108 Herdbefunde

Elastographie 2. Auswerter

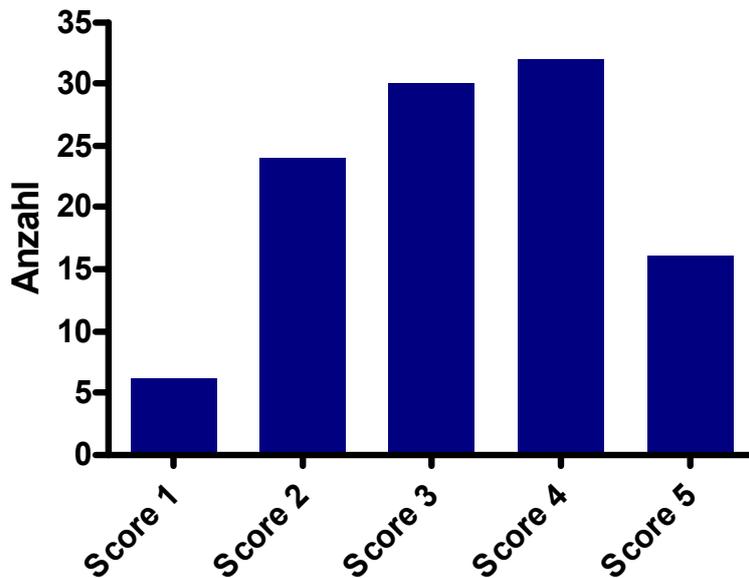


Abbildung 8: Zuordnung gemäß Ueno-Score Auswerter 2 für 108 Herdbefunde

Für die Elastographie ergaben sich eine Sensitivität von 77.6 % und eine Spezifität von 91.5 % bei dem ersten Auswerter, verglichen mit einer Sensitivität von 79.6 % und einer Spezifität von 84.7 % bei dem zweiten Auswerter. Diese Genauigkeitswerte ergaben sich aus den sich nun anschließenden Ergebnissen: von den 59 durch die Elastographie untersuchten benignen Läsionen wurden mithilfe der Elastographie 54 der 59 benignen Läsionen durch den ersten Auswerter und 50 von 59 durch den zweiten Auswerter korrekt diagnostiziert. Von den 49 durch die Elastographie untersuchten malignen Befunden wurden 38 der 49 durch den ersten Auswerter und 39 der 49 malignen Läsionen durch den zweiten Auswerter korrekt diagnostiziert. Der positive prädiktive Wert betrug für die Elastographie 88.4 % bzw. 81.3 %, abhängig vom jeweiligen Auswerter. Der negative prädiktive Wert hingegen betrug 83.1 % bzw. 83.3 %.

Bei der Elastographie ergaben sich für Läsionen der Gruppe D1 eine Sensitivität von 82.5 % und eine Spezifität von 87.5 %. Die beschriebenen Genauigkeitswerte ließen sich wiederum aus den folgenden Befunden ableiten: von den 48 benignen Läsionen mit einem niedrigen ACR wurden mit Hilfe der Elastographie 42 richtig erkannt, während 6 als maligne eingestuft wurden. Von den 40 malignen Läsionen der Gruppe D1 wurden durch die Elastographie 33 richtig erkannt, während 7 als benigne eingestuft

wurden. Im Vergleich dazu ergaben sich bei der Elastographie von Läsionen der Gruppe D2 eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von ebenfalls 100 %. Dies war aus den folgenden Werten ersichtlich geworden: alle 9 benignen Läsionen mit einem hohen ACR-Wert wurden durch die Elastographie richtig erkannt, und auch die 2 malignen Läsionen mit einem hohen ACR-Wert wurden durch die Elastographie korrekt diagnostiziert.

4.5 Die Mammographie

Die Mammographieuntersuchung erhielten 107 der 108 Studienteilnehmerinnen. Wie beschrieben erfolgte die Stadieneinteilung in benigne/maligne bei der Mammographie einerseits nach den ACR-Kriterien des American College of Radiology (ACR), welche die Dichte des Brustdrüsengewebes anzeigen, sowie nach den BI-RADS Kategorien des ACR, welche einer Dignitätseinschätzung entsprechen, siehe auch Tabelle 1 [50]. Die mammographische Zuordnung der insgesamt 108 Herdbefunde gemäß der ACR-Kriterien ergab das in Abbildung 9 dargestellte Ergebnis:

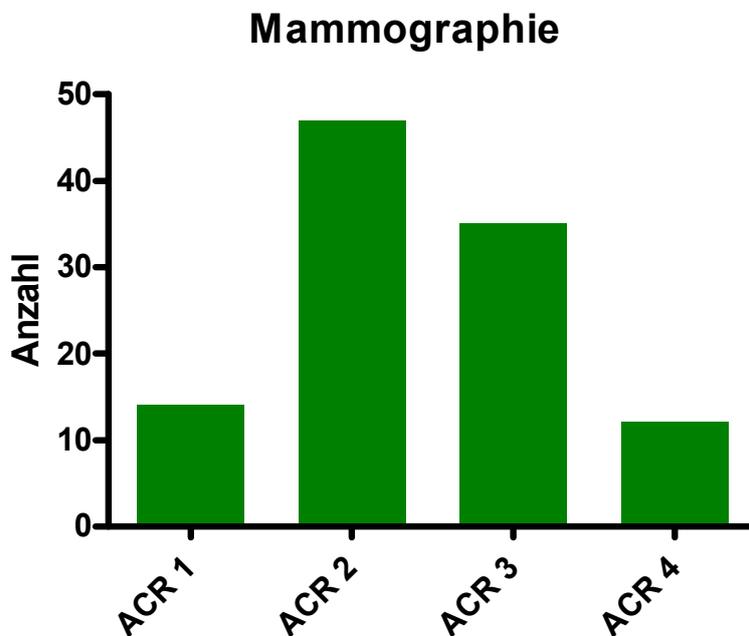


Abbildung 9: Mammographische Einteilung der Befunde gemäß ACR

Für die Mammographie ergaben sich eine Sensitivität von 91.7 % und eine Spezifität von 76.3 %. Dies ließ sich aus den folgenden Werten ableiten: von den 59 benignen Läsionen wurden 45 durch die Mammographie richtig erkannt, während 14 benigne Läsionen als BI-RADS 4 oder 5 klassifiziert wurden, also als falsch positiv klassifiziert wurden. Von den 48 malignen Läsionen wurden 44 mithilfe der Mammographie richtig als maligne erkannt, wohingegen 4 Läsionen als BI-RADS 2 oder 3 diagnostiziert wurden, d.h. in ihrer Malignität unterschätzt wurden. Der positive prädiktive Wert betrug 75.8 % und der negative prädiktive Wert 91.8 %.

Bei der Mammographie ergab sich für die Gruppe D1 eine Sensitivität von 91.3 % und eine Spezifität von 68.1 %. Die Genauigkeitswerte des Testverfahrens ergaben sich aus den folgenden Befunden: von den 44 benignen Läsionen der Gruppe D1 wurden durch die Mammographie 30 richtig als benigne diagnostiziert, während 14 als maligne eingestuft wurden. Von den 46 malignen Läsionen der Gruppe D1 wurden 42 richtig als maligne erkannt, während 4 als benigne eingestuft wurden. Im Vergleich dazu ergab sich bei der Mammographie von Läsionen der Gruppe D2 eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 93.8 %. Diese Ergebnisse konnten wir wiederum aus den folgenden Befunden ableiten: von den 16 benignen Läsionen der Gruppe D2 wurden durch die Mammographie 15 richtig als benigne erkannt, während eine Läsion als maligne eingestuft wurde. Von einer malignen Läsion der Gruppe D2 wurde eine als richtig maligne erkannt.

Die geschilderten Ergebnisse sind in Tabellen 8 und 9 zusammengefasst.

Tabelle 8: Vergleich der Sensitivität , Spezifität und des Positiven prädiktiven Wertes (PPW) und Negativen prädiktiven Wertes (NPW) der B-Bildsonographie, Mammographie und der Elastographie in der Differenzierung von benignen und malignen Brusttumoren

	B-Bild	Mammographie	Elastographie	
			Auswerter 1	Auswerter 2
Sensitivität (%)	91.8	91.7	77.6	79.6
Spezifität (%)	78	76.3	91.5	84.7
PPW (%)	77.6	75.8	88.4	81.3
NPW (%)	92	91.8	83.1	83.3

Tabelle 9: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der B-Bildsonographie, der Mammographie und der Elastographie jeweils für die Gruppe D1 (ACR Gruppen 1 u. 2) und die Gruppe D2 (ACR Gruppen 3 u. 4)

	B-Bild	Mammographie	Elastographie
Gruppe D1			
Sensitivität (%)	91.5	91.3	82.5
Spezifität (%)	77.6	68.1	87.5
Gruppe D2			
Sensitivität (%)	100	100	100
Spezifität (%)	80	93.8	100

4.6 Magnetresonanztomographie

Wie bereits im Methodenteil erwähnt erhielten nur 16 Patientinnen eine Magnetresonanztomographieuntersuchung der Brust und daher ist dieses Verfahren nicht in die Auswertung mit eingeflossen.

4.7 Die BI-RADS 4 Tumoren in einer separaten Analyse

Um zu überprüfen, ob der Einsatz des Verfahrens der Real-time Elastographie bei sonographisch nicht eindeutigen Befunden (BI-RADS 4 Tumoren) sinnvoll ist, untersuchten wir die Befunde dieser Kategorie gesondert. In dieser separaten Analyse der 17 in der B-Bildsonographie als BI-RADS 4 klassifizierten Läsionen ergaben sich folgende Befunde: von den insgesamt 17 durch die B-Bildsonographie als BI-RADS 4 klassifizierten Tumoren stellten sich in der histologischen Untersuchung 11 (65 %) als benigne heraus. Bei der Elastographie wurden von den als BI-RADS 4 klassifizierten Läsionen vier von 22 (18 %, Auswerter 1) und acht von 32 (25 %, Auswerter 2) histologisch als benigne diagnostiziert.

4.8 Übereinstimmung der Verfahren und Auswerter

Um beurteilen zu können, ob die Real-time Elastographie als Ergänzung zur normalen B-Bildsonographie sinnvoll ist, errechneten wir die Übereinstimmung dieser beiden Methoden. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen B-Bildsonographie und Elastographie mit einem gewichteten Kappa-Wert von 0.67. Die Berechnung erfolgte nach Fleiss.

Die Übereinstimmung zwischen den beiden Auswertern ist wichtig für die Interpretation der Reproduzierbarkeit dieser neuen Methode. Hier zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen Auswerter 1 und 2 in der Interpretation der Elastographie-Bilder (gewichtetes Kappa von 0.73).

Die subjektive Beurteilung tiefer gelegener Herdbefunde der beiden Auswerter zeigt eine gute Übereinstimmung. So urteilten beide Auswerter unabhängig von einander, dass Läsionen, die tiefer als 1 cm gelegen sind, mittels der Elastographie nicht ausreichend zu beurteilen waren.

4.9 Klinische Beispiele der Studie

Um die bisher beschriebenen Ergebnisse der Studie zu veranschaulichen, sollen in diesem letzten Abschnitt des Ergebnisteils zwei klinische Beispiele aus unserem Patientenkollektiv dargestellt und beschrieben werden.

Patientin mit einem Fibroadenom (Patientin A)

Diese Patientin stellte sich mit einem unklaren Tastbefund zur weiteren Abklärung in unserer Spezialsprechstunde vor. Die durchgeführten Untersuchungen und die sich daraus ergebenden Befunde sind im Folgenden bildlich und textlich dargestellt, siehe Abbildungen 10-12. Bei der Patientin konnte der klinische Verdacht auf ein Fibroadenom histologisch gesichert und somit bestätigt werden.

Patientin mit einem Mammakarzinom (Patientin B)

Diese Patientin stellte sich aufgrund eines auswärtig angefertigten auffälligen Mammographiebefundes in unserer Spezialsprechstunde vor. Die durchgeführten Untersuchungen und die sich daraus ergebenden Befunde sind auch von dieser Patientin dargestellt, siehe Abbildungen 13-15. Bei der Patientin konnte der Verdacht auf ein invasiv-duktales Mammakarzinom histologisch gesichert und bestätigt werden. Die Patientin wurde einer adäquaten Therapie zugeführt.

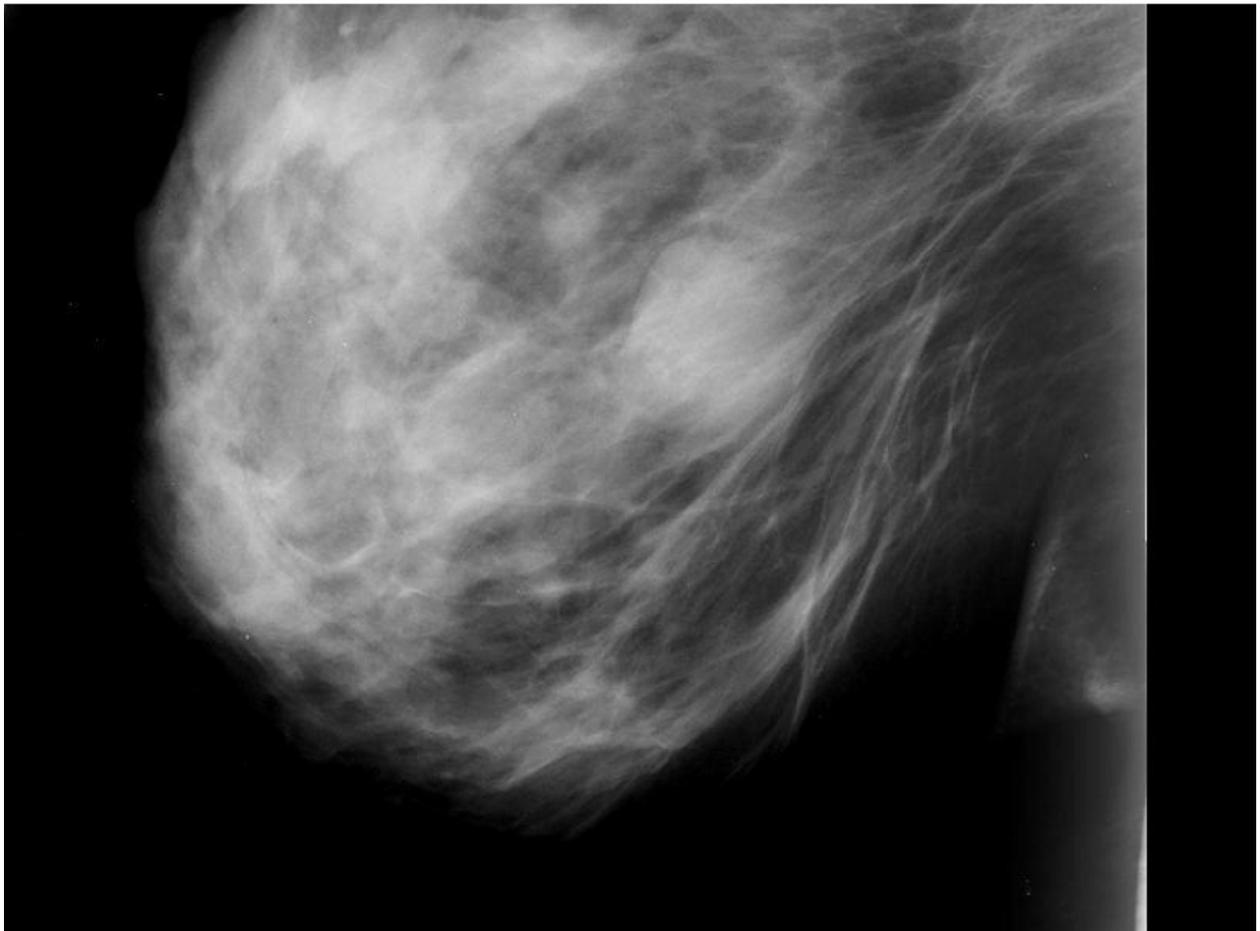


Abbildung 10: Die oblique Mammographie der Patientin A zeigt als Hauptbefund einen glatt berandeten Herdbefund in einem insgesamt dichten Brustdrüsenparenchym, welches nach dem Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS) einem Dichteindex von ACR 3 zuzuordnen ist und weiterhin nach den Beurteilungskategorien nach BI-RADS als Kategorie 2, gutartiger Befund, einzuordnen ist. Verdachtsdiagnose: Fibroadenom.

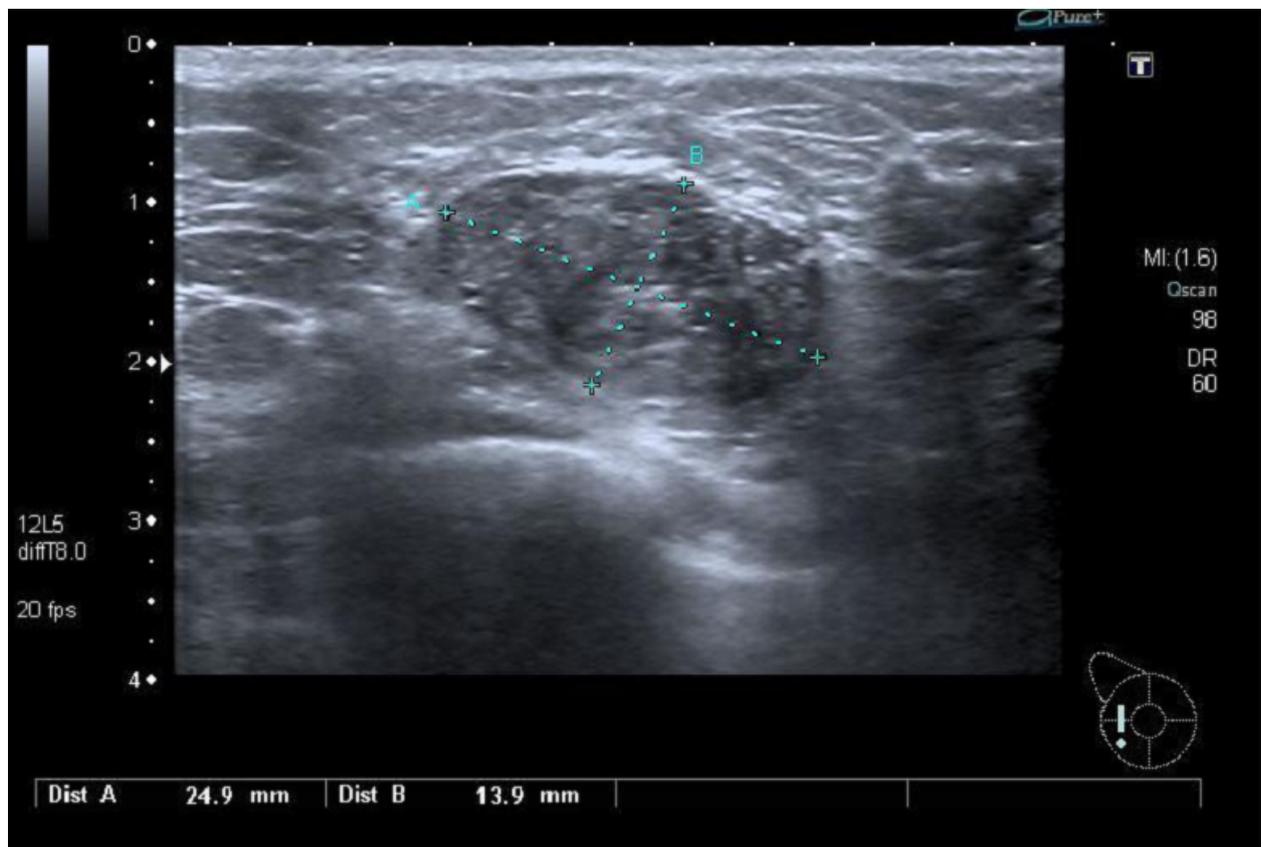


Abbildung 11: Bei der B-Bildsonographie der Patientin A zeigt sich ein 2.5 x 1.4 cm großer, homogener Herdbefund mit glatter Randbegrenzung und dorsaler Schallverstärkung. Auch hier ist ein Dichteindex nach ACR BI-RADS von 2 festzustellen und der Befund lässt sich nach den Beurteilungskategorien nach BI-RADS der Kategorie 3, wahrscheinlich gutartiger Befund, einordnen. Das stanzbiologisch gesicherte Fibroadenom kann nun in die Kategorie 2 eingeordnet werden.

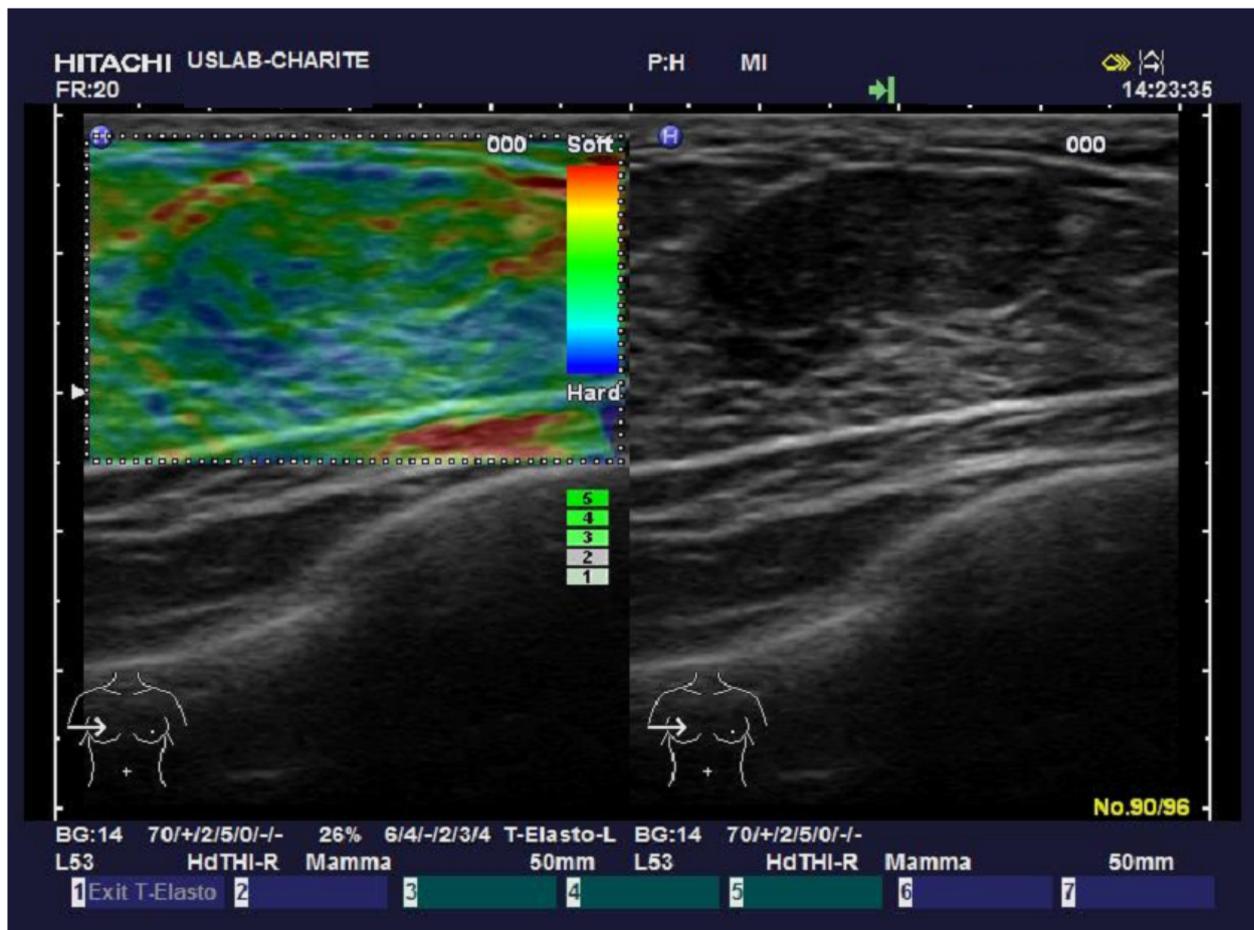


Abbildung 12: Bei der Real-time Elastographie der Patientin A zeigt sich ein Herdbefund, welcher dem Elastographie-Score von 2 zugeordnet werden kann, da sich Elastizität über den meisten Bereichen der Läsion darstellt, farbmarkiert als grüne und rote Bereiche, und nur in einigen Bereichen feste Strukturen, farbmarkiert als blaue Bereiche, zu sehen sind. Auch hier liegt der Verdacht auf ein Fibroadenom nahe.

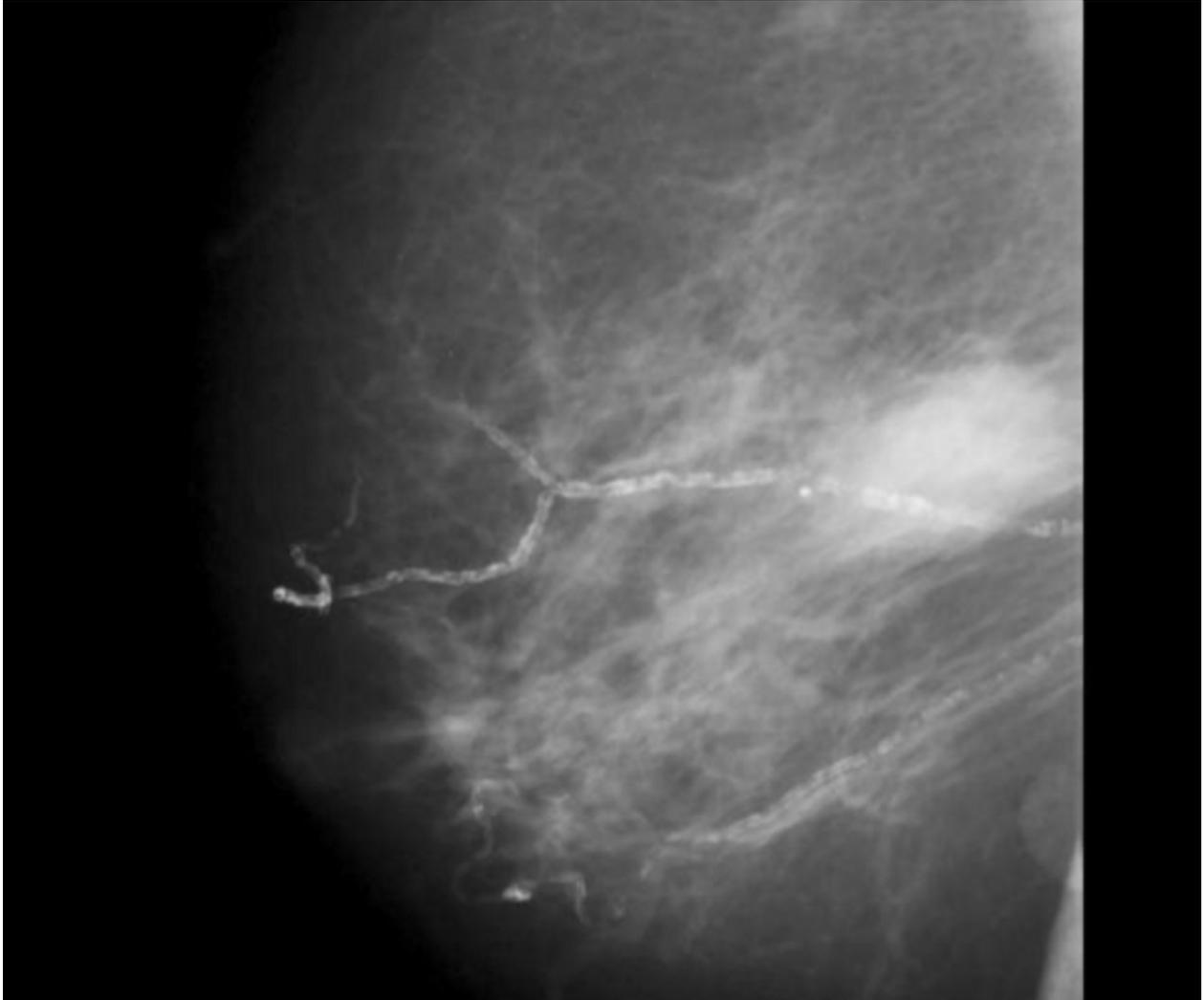


Abbildung 13: Die oblique Mammographie der Patientin B zeigt einen auffälligen, unscharf berandeten Herdbefund in einem insgesamt als involutioniert zu bezeichnenden Brustdrüsengewebe der ACR Dichte 1. Weiterhin ist der Befund nach den Beurteilungskategorien nach BI-RADS der Kategorie 5, hochgradiger Verdacht auf Bösartigkeit, zuzuordnen. Verdachtsdiagnose: Mammakarzinom.

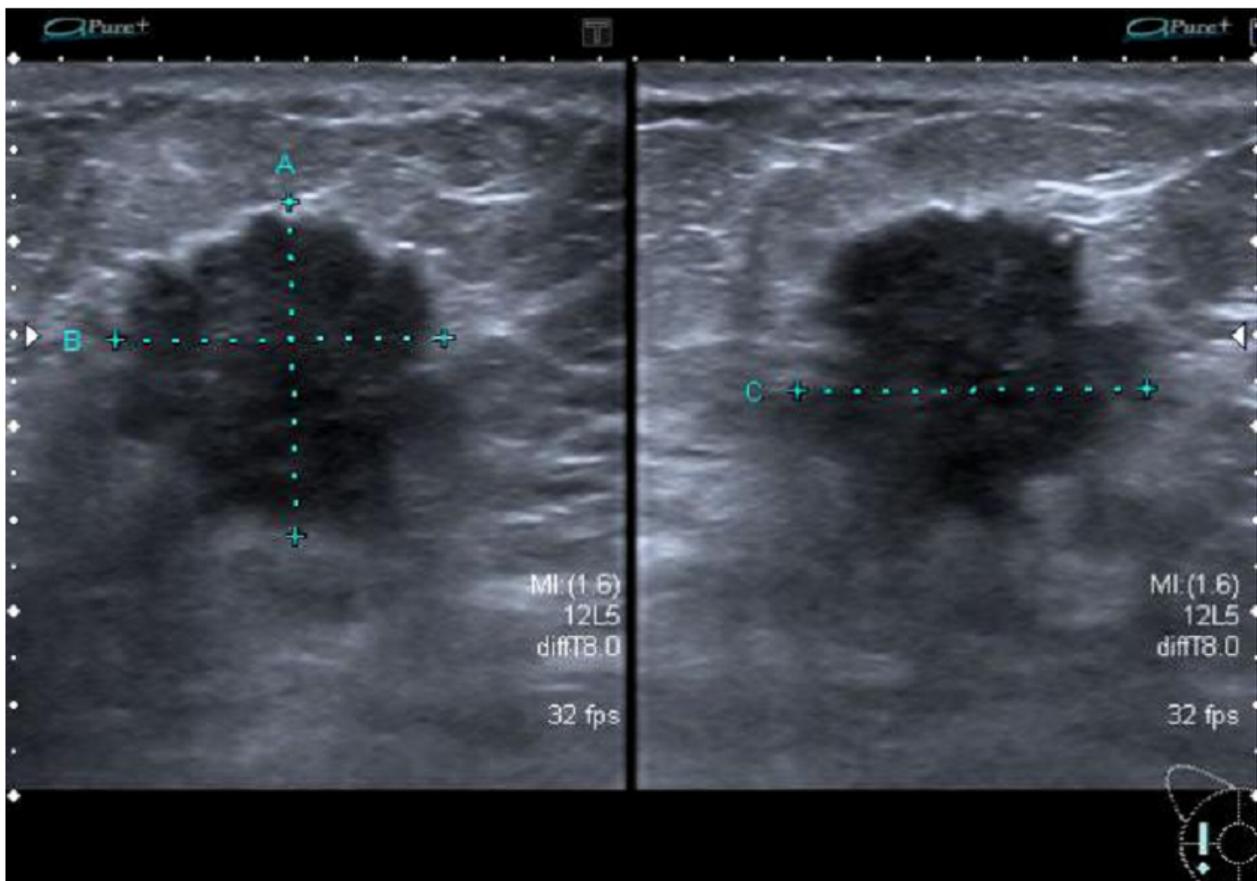


Abbildung 14: Die B-Bildsonographie der Patientin B zeigt einen unscharf begrenzten Herdbefund in involutioniertem Brustdrüsengewebe, einem Dichteindex nach ACR BI-RADS zuzuordnen von 1, weiterhin nach den Beurteilungskategorien nach BI-RADS der Kategorie 5 einzuordnen. Auch hier stellt sich der hochgradige Verdacht auf ein Mammakarzinom.

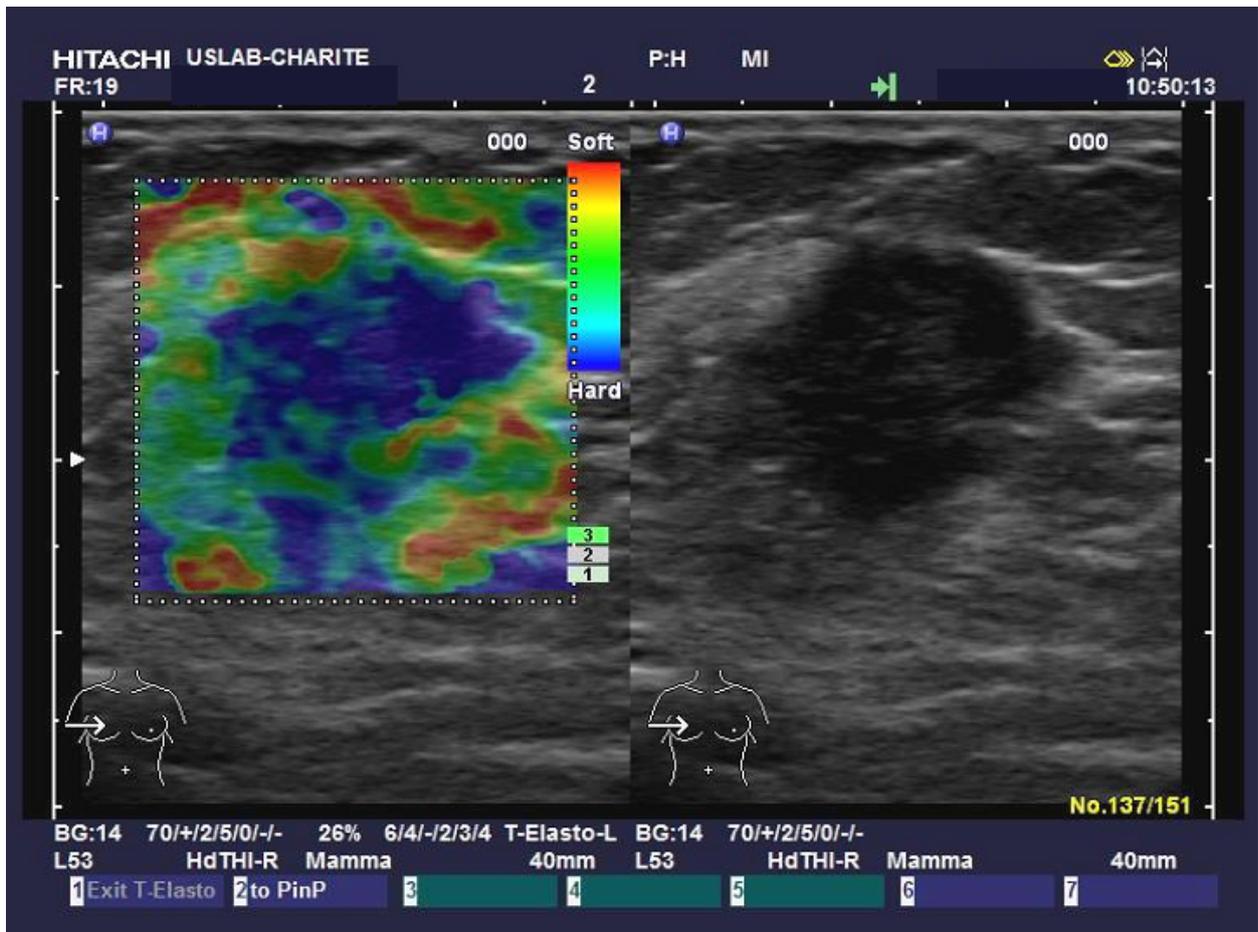


Abbildung 15: Die Untersuchung mittels Real-time Elastographie der Patientin B zeigt einen auffälligen Herdbefund, einzuordnen als Elastographie-Score von 4, da ein Fehlen von Elastizität über der gesamten Läsion zu erkennen ist (blaue Bereiche). Dieser Befund ist ebenfalls als sehr verdächtig für ein Mammakarzinom einzustufen.

5 Diskussion

Das Mammakarzinom ist bis heute bei Frauen die häufigste Krebserkrankung und stellt auch die häufigste Todesursache aufgrund von bösartigen Neubildungen bei der Frau dar. Trotz der bereits etablierten Methoden in der Diagnostik unklarer Herdbefunde der weiblichen Brust ist eine sichere Differenzierung von benignen und malignen Tumoren bisher oft nicht möglich [22]. Die verschiedenen diagnostischen Verfahren wie die Mammographie, die Mammasonographie und die Magnetresonanztomographie der Brust weisen alle ihre Grenzen in der Anwendbarkeit auf und können auch in Kombination leider keine 100%-ige Sicherheit in dieser Hinsicht bieten. Die Methode der Elastographie hat sich auf der Suche nach neuen diagnostischen Möglichkeiten bei der Abschätzung der Dignität von unklaren Mammatumoren etabliert. Grundlage dieses Verfahrens ist, dass Tumorgewebe durch pathophysiologische Prozesse weniger verformbar und elastisch ist als normales Gewebe. Deshalb können durch die Elastizitätsmessung bösartige Tumoren detektiert werden [66].

Unsere Studie war die erste publizierte Studie, in der die Real-time Elastographie in der Diagnostik unklarer Herdbefunde der Brust angewendet wurde.

In der Brustambulanz der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, untersuchten wir 150 Patientinnen mit unklaren Herdbefunden der Brust in einer Spezialsprechstunde. Von diesen 150 Patientinnen wiesen 108 Patientinnen einen Herdbefund in der B-Bildsonographie auf und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studienpatientinnen erhielten eine B-Bildsonographie-Untersuchung mit Power-Doppler-Untersuchung, eine Elastographie-Untersuchung sowie in 107 Fällen eine Mammographie. Für die Mammographie und die Sonographie verwendeten wir die Beurteilungskriterien nach BI-RADS. Bei der Elastographie setzten wir den Elastographie-Score nach Matsumura et al. ein, welchen wir zur besseren Vergleichbarkeit den Beurteilungskriterien nach BI-RADS anpassten, siehe auch Tabelle 4 [109]. Weiterhin verwendeten wir eine standardisierte Farbskala mit roten Farbtönen hinweisend auf hohe Elastizität und blauen Farben hinweisend auf wenig Elastizität. Die Elastographie-Bilder wurden zur Verbesserung der Objektivität von zwei unabhängigen Auswertern beurteilt und die Übereinstimmung wurde untersucht. Die histologische Sicherung der Tumoren diente

als Goldstandard und so wurden alle 108 Herdbefunde histologisch und zytologisch analysiert, woraus sich ein Verhältnis von benignen zu malignen Befunden von 59 zu 49 ergab.

Ziel dieser Studie war es, das Verfahren der Real-time Elastographie als zusätzliche Methode zur B-Bildsonographie und zur Mammographie zu untersuchen und zu überprüfen, ob die Real-time Elastographie die Differenzierung von benignen und malignen Tumoren der Brust verbessert.

Erste Beschreibungen der Untersuchung der Brust mittels Ultraschall stammen aus den 1950-er Jahren von Wild et al. [110]. In den folgenden Jahrzehnten verbesserte sich die Mammasonographie durch die Weiterentwicklung der Geräte sowie der klinischen Anwendung. Beispielsweise konnte eine stetig verbesserte Auflösung durch verschiedenste Modifikationen an den technischen Geräten erzielt werden. Eine höhere Auflösung führt allgemein zu einer akkurateren Diagnosesicherheit und dies verkürzte wiederum die Lernkurve von Untersuchern, die mit den neuen Gerätegenerationen zu arbeiten beginnen [111, 112]. Die Verfügbarkeit von Hochfrequenz, linearer Anordnung und computergestützter Bildgebung haben die Indikationen für den Brustultraschall stark erweitert [112] [113]. Die Digitalisierung des Ultraschalls hat unsere modernen Ultraschallgeräte hervorgebracht. Die am häufigsten angewendete Form der Sonographie zur Untersuchung der Brust ist die B-Bildsonographie [96]. Seit Anfang der 90-er Jahre wird die B-Bildsonographie vermehrt erfolgreich zur Differenzierung von benignen und malignen Brusttumoren, als Ergänzung zur Mammographie, eingesetzt [24]. Als alleiniges Screeningverfahren wird sie allerdings bis heute nicht verwendet und die Mammographie hat hier weiterhin einen großen Stellenwert, u.a. aufgrund der Tatsache, dass bisher die Mammographie das einzige Verfahren ist, mit welchem Mikrokalzifikationen detektiert werden können [114]. Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Beschränkungen der Mammasonographie weiterhin darin liegen, dass für die Umsetzung erfahrene und geschickte Untersucher benötigt werden. Dies liegt u.a. an der Tatsache, dass die Untersuchungstechniken nach wie vor noch nicht so standardisiert sind, wie dies bei der Mammographie der Fall ist [115].

Die Sensitivität der B-Bildsonographie in unserer Studie ist mit einem Wert von 91.8 % ähnlich gut wie in der Vergleichsliteratur, wo sich Sensitivitäten von 71.2 % bis 94 % zeigten [80, 81, 116]. Die Spezifität war mit einem Wert von 78 % vergleichsweise eher mäßig, da sie in anderen Studien im Bereich von 73.2 % bis 83 % liegt [80, 81, 116]. In

den erwähnten Studien wurden ebenfalls die Methode der B-Bildsonographie mit der Elastographie und der Mammographie untersucht. In der Studie von Zhi et al. wurden 296 chinesische Patientinnen mit unklaren Herdbefunden untersucht. Da chinesische Frauen kleinere Mammæ und dichteres Brustdrüsengewebe haben, ist ein Vergleich der Sensitivität und Spezifität (71.2 %, 73.2 %) mit unserer Studie (Sensitivität 91.8 %, Spezifität 78 %) nur eingeschränkt möglich [81, 116]. Da die Mammasonographie eigentlich ein Verfahren ist, welches besonders gut zur Diagnostik bei Patientinnen mit dichtem Brustdrüsengewebe geeignet ist, ist die schlechtere Sensitivität und Spezifität der Studie von Zhi et al. nicht nachzuvollziehen. Eventuell liegen hier Faktoren vor, die zu einem Studien-Bias im Bereich der Messungen geführt haben. Auf einen Artikel zu dieser Thematik von Gerhard et al. über Bias und die Aspekte in der Forschungspraxis kann an dieser Stelle verwiesen werden [117]. Die weiterhin als Vergleich herangezogene Studie unserer Arbeitsgruppe ebenfalls aus dem Jahre 2006 von Thomas et al. wies ein größeres Patientenkollektiv auf und erreichte in der Mammasonographie eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 83 % [80]. Diese Werte haben sich im Vergleich zu den Ergebnissen aus unserer ersten in dieser Arbeit beschriebenen Studie (Sensitivität 91.8 %, Spezifität 78 %) deutlich verbessert [116]. Aufgrund des größeren Patientenkollektivs können diese verbesserten Werte als realistischer eingeschätzt werden. Durch die Verbesserung der Technik des Ultraschalls in den letzten Jahren, können auch in größeren Studien ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten erwartet werden. Mammasonographiestudien an sehr großen Patientenkollektiven, wie dies beispielsweise bei Kolb et al. 2002 durchgeführt wurde, eignen sich ebenfalls als Vergleich zu unserer Studie. Die Mammasonographie erreichte in der Studie von Kolb et al. eine Sensitivität von 75.3 % und eine Spezifität von 96.8 % [27]. Diese Studie wurde an rund 27.000 Patientinnen durchgeführt in den Jahren 1995-2000. Eventuell ist die in dieser Studie etwas geringere Sensitivität ebenfalls darauf zurückzuführen, dass die Ultraschallgeräte in den letzten Jahren noch einmal eine Verbesserung in der Bildqualität erlebt haben. Möglich ist auch eine Verbesserung der Untersuchungstechnik durch die flächendeckende Einführung der klinischen Routineuntersuchung mittels Ultraschall in der Mammadiagnostik.

Als zusätzliche Methode zur herkömmlichen Mammasonographie entwickelte sich in den vergangenen Jahrzehnten die Power-Doppler-Sonographie (PD-Sonographie). Da bösartiges Tumorgewebe im Allgemeinen eine stärkere Vaskularisation aufweist als

gesundes Gewebe, erhoffte man sich eine Verbesserung der Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Befunden durch die Messung der Durchblutung des Gewebes während der Mammasonographie. Nach aktuellen Lehrmeinungen ist jedoch die PD-Sonographie der Brust zur Dignitätseinschätzung von unklaren Herdbefunden der Brust nicht sicher genug und daher zum Einsatz in der Routinediagnostik nicht geeignet [118]. Die in unserer Studie erzielten Ergebnisse der PD-Sonographie zeigten zwar eine vermehrte Durchblutung der malignen Läsionen, doch zeigte sich diese vermehrte Durchblutung in nur 57 % der malignen Befunde, die restlichen Befunde wiesen eine geringe bis gar keine Vaskularisation auf. Von den 59 benignen Befunden wiesen 33 gar keine oder eine geringe Vaskularisation auf, während die restlichen benignen Befunde eine mäßige bis hohe Vaskularisation aufwiesen [116]. Die Power-Doppler-Ergebnisse in der Unterscheidung benigne/maligne waren nicht signifikant ($p > 0.05$). Diese Ergebnisse entsprechen somit den Daten aus der Literatur: eine vermehrte Durchblutung kann zwar bei bösartigen Tumoren teilweise nachgewiesen werden, ist aber zur Dignitätseinschätzung als nicht ausreichend sicher anzusehen. Die Sensitivität in der gängigen Literatur wird mit nur 64 % angegeben [119, 120]. Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Anwendung des Doppler-Ultraschalls keine zusätzlichen Informationen brachte und keinen Einfluss hatte auf die endgültige BI-RADS-Kriterieneinteilung.

Weiterhin entwickelte sich auf der Suche nach weiteren zusätzlichen Methoden zur B-Bildsonographie, wie oben bereits erwähnt, die Elastographie. Die Anfang der 90-er Jahre das erste Mal durch Ophir et al. [69] beschriebene Methode der Darstellung der Elastizität von Gewebe war zunächst auf komplizierte Versuchsaufbauten angewiesen und für die klinische Diagnostik nicht anwendbar [75, 77]. In den folgenden Jahren wurde die Methode weiterentwickelt. Die von Frey et al. beschriebene Real-time Elastographie hat die Anwendung in der routinemäßigen klinischen Diagnostik möglich gemacht, da bei diesem Verfahren keine zusätzlichen Apparaturen zum Standardschallkopf für die Elastographiemessung benötigt werden und das Elastogramm direkt auf das herkömmliche B-Bild gelegt werden kann, wie dies bisher bei der Doppler-Sonographie der Fall war [99]. Die im Rahmen unserer Studie in der Real-time Elastographie erreichten Sensitivitäten von 77.6 % bzw. 79.6 % sind den Angaben aus der Literatur vergleichbar, in welcher die Werte im Bereich von 70.1 % bis 82 % liegen [80, 81, 116]. Besonders mit der Spezifität der Real-time Elastographie

erreichten wir in unserer Studie ein gutes Ergebnis von 91.5 % bzw. 84.7 %, ebenfalls vergleichbar mit den Werten aus der Literatur, in der Werte von 87 % bis 95.7 % angegeben sind [80, 81, 116]. Im Bereich der Real-time Elastographie gibt es bisher wenige veröffentlichte klinische Studien zu dieser Thematik. Wir verglichen unsere Elastographie-Ergebnisse zunächst mit den Daten von Zhi et al. und mit den Ergebnissen von einer Studie unserer Arbeitsgruppe von Thomas et al. ebenfalls aus dem Jahre 2006, welche an 300 Patientinnen durchgeführt wurde. In der Studie von Zhi et al. mit 232 Patientinnen konnte eine Sensitivität der Real-time Elastographie von 70.1 % und eine Spezifität von 95.7 % erzielt werden [81]. Ein Vergleich mit unseren Daten ist in diesem Fall nicht ganz einfach, da die Patientinnen in der Studie von Zhi et al. chinesische Frauen mit einem dichteren Brustdrüsengewebe waren. Die geringere Sensitivität mag eventuell auch auf eine etwas geringere Erfahrung mit der Elastographie zurückzuführen sein. Andererseits war die Spezifität aus der Studie von Zhi et al. von 95.7 % der in unserer Studie erzielten Spezifität von 91.5 % respektive 84.7 % überlegen [81, 116]. In der weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe von Thomas et al. ebenfalls aus dem Jahre 2006 konnte in der Real-time Elastographie eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 87 % erzielt werden [80]. Hier kann aufgrund des größeren Patientenkollektivs von einem verlässlichen und reproduzierbaren Ergebnis ausgegangen werden. Weitere Studien, die unsere Ergebnisse bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der Elastographie erhärten, sollen im Folgenden genannt werden. In einer Studie von Tardivon et al. aus dem Jahr 2007 wurden 122 Mammaläsionen mit der Methode der Elastographie untersucht und es konnten eine Sensitivität von 78.7 % und eine Spezifität von 86.9 % gezeigt werden, vergleichbar mit unseren Ergebnissen [121]. In einer weiteren Studie von Itoh et al. aus dem Jahr 2006 wurden 111 Mammaläsionen mithilfe der Elastographie untersucht und es konnten eine Sensitivität von 86.5 % und eine Spezifität von 89.9 % erreicht werden (bei einem Cut-off Point zwischen 3 und 4) [122]. Giuseppetti et al. konnten im Jahr 2005 in einer Studie an 82 Patientinnen mit der Elastographie eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 89 % erreichen [123]. Die genannten Studien erhärten somit die von uns erzielten Ergebnisse bezüglich der Genauigkeitswerte der Elastographie.

Das Verfahren der Mammographie ist bis heute das anerkannte Screeningverfahren bei Verdacht auf ein Mammakarzinom. Seit ersten Beschreibungen einer Mortalitätsreduktion durch eine randomisierte klinische Studie aus dem Jahre 1985

durch Tabar et al. geht man heutzutage von einer Mortalitätsreduktion durch Einführung des Mammographie-Screenings von bis zu 20 % aus [51, 124]. Daher ist das Verfahren der Mammographie ein fester Bestandteil der Abklärung eines auffälligen Herdbefundes der Brust und wurde auch in unserer Studie selbstverständlich eingesetzt. Wie bereits erwähnt, ist die Mammographie das bisher einzige Verfahren zur Detektion von Mikrokalzifikationen [106]. Zu der oft diskutierten Tatsache, dass durch die Mammographie selbst auch Fälle von Brustkrebs induziert werden können, ist zu sagen, dass nach heutigem Wissen das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei 48.5 geretteten Frauenleben zu einem durch die Röntgenexposition verlorenen Leben liegt [125]. Dennoch ist es mit Sicherheit erstrebenswert, diese Gefahr der Brustkrebsinduktion durch die Entwicklung und Anwendung neuer Röntgenstrahlen freier Techniken, wie beispielsweise der Elastographie, noch weiter zu reduzieren. Mit der Mammographie erzielten wir in unserer Studie eine Sensitivität von 91.7 % und eine Spezifität von 76.3 % [116]. Die Sensitivität ist vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur, hier waren Werte von 72.4 % bis 87 % [80, 81] zu finden. Für die Spezifität finden sich Angaben von 85 % bis 87.1 % [80, 81] und somit ist unser Ergebnis als eher mäßig einzustufen. Diese soeben als Vergleich herangezogenen Studien haben wiederum einen ähnlichen Aufbau, da sie ebenfalls die Real-time Elastographie als neue Methode mit dem Verfahren der B-Bildsonographie und der Mammographie verglichen haben. Wenn man unsere Ergebnisse mit reinen Mammographiestudien vergleicht, sind in großen randomisierten Studien Sensitivitäten von 68-88 % und Spezifitäten von 82-98.5 % beschrieben und auch hier fällt im Vergleich zu unserer Studie (Sensitivität 91.7 %, Spezifität 76.3 %) eine deutlich bessere Spezifität auf. Die Sensitivität unserer Studie ist wiederum vergleichbar mit den Literaturdaten [115].

Nach unseren Ergebnissen zu urteilen, scheint die Real-time Elastographie mit einer Spezifität von 91.5 % respektive 84.7 % der Spezifität der Sonographie mit 78 % und der Mammographie mit 76.3 % überlegen zu sein und somit - in Kombination mit der Sonographie - eine vielversprechende Methode zur Charakterisierung unklarer Herdbefunde der Brust zu sein.

In einer separaten Analyse untersuchten wir die Abhängigkeit der Sensitivität und der Spezifität der verschiedenen Verfahren von der mammographischen Dichte des Brustdrüsengewebes und unterteilten die Patientinnen in Gruppe D1 und D2. Der

Gruppe D1 waren die ACR-Werte 1 und 2 zugeordnet, wohingegen der Gruppe D2 die ACR-Werte 3 und 4 zugeordnet waren. Diese Unterteilung setzten wir ein für die Berechnung der Daten der Sonographie, der Real-time Elastographie sowie der Mammographie.

In der Sonographie ergab sich für die Gruppe D1 eine Sensitivität von 91.5 % und eine Spezifität von 77.6 %. Für die Gruppe D2 ergaben sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 80 %. Dies entspricht den Angaben aus der Vergleichsliteratur: bei einem hohen ACR-Wert steigt die Sensitivität, d.h. bei dichtem Brustdrüsengewebe hat die B-Bildsonographie eine höhere Sensitivität als bei involutioniertem Brustdrüsengewebe [27]. Auch die Spezifität steigt mit der Dichte des Brustdrüsengewebes an, dies ließ sich auch wieder in der folgenden Studie unserer Arbeitsgruppe bestätigen [80].

Bei der Realtime-Elastographie ergab sich für die Gruppe D1 eine Sensitivität von 82.5 % und eine Spezifität von 87.5 %. Hingegen lagen die Sensitivität und Spezifität in der Gruppe D2 jeweils bei 100 %. Die Verbesserung der Spezifität bei dichtem Brustdrüsengewebe findet sich auch in der Vergleichsliteratur, wohingegen die Sensitivität mit Zunahme der Dichte des Brustdrüsengewebes in der Vergleichsliteratur abnimmt [80]. Auch hier sind unsere Ergebnisse wohl wiederholt auf die kleine Fallzahl zurückzuführen und weitere neue Studien mit größeren Patientenzahlen werden nötig sein, um diese Ergebnisse zu prüfen und den Zusammenhang zwischen Dichte des Brustdrüsengewebes und der Sensitivität und Spezifität dieser neuen Methode noch detaillierter zu untersuchen .

Bei der Mammographie ergaben sich für die Gruppe D1 eine Sensitivität von 91.3 % und eine Spezifität von 68.1 %. Für die Gruppe D2 ergaben sich hingegen eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 93.8 %. Normalerweise sinkt die Sensitivität der Mammographie mit der Dichte des Brustdrüsengewebes (= hohes ACR) ab [27], bei unserer Studie war das Gegenteil der Fall. Dies ist damit zu erklären, dass die Sensitivität von 100 % der Gruppe D2 sich aus lediglich einer malignen Läsion ergab, welche durch die Mammographie als richtig positiv diagnostiziert wurde. In einer nachfolgenden Studie unserer Arbeitsgruppe konnte in einer ähnlichen Analyse auf eine größere Fallzahl zurückgegriffen werden und der Abfall der Sensitivität mit Zunahme der Dichte des Brustdrüsengewebes, wie in der Literatur beschrieben, konnte bestätigt werden [80].

In einer weiteren Analyse untersuchten wir die Anwendung der Elastographie bei sonographisch als BI-RADS 4 klassifizierten Tumoren, da diese klinisch oft schwierig zu beurteilen sind. Hier erwies sich die Elastographie als diagnostisch hilfreich, da sie die Rate von falsch positiven Befunden reduzierte.

Die Methode der Real-time Elastographie stellte sich in unserer Studie als einfach anwendbar dar durch die Möglichkeit der Überlagerung des Elastogramms auf das herkömmliche B-Bild-Sonogramm. Die Untersuchung ließ sich ohne großen Zeitaufwand durchführen, vergleichbar mit einer Doppler-Untersuchung. Auch die Integration in die klinische Routinediagnostik war ausgezeichnet.

In unserer Studie zeigten sich jedoch auch gewisse Grenzen in der Anwendbarkeit dieser neuen Methode. So bemängelten beide Auswerter unabhängig von einander bei den Untersuchungen, dass Läsionen, die tiefer gelegen waren als 1 cm, mit der Elastographie nicht richtig zu beurteilen waren. Auch sollte es in nachfolgenden Studien eine weitere Standardisierung in der Anwendung geben. So sollten die Patienten regelmäßig in gleicher Weise gelagert werden, der aufgewendete Druck sollte standardisiert werden und auch die subjektive Beurteilung der Elastographie-Bilder sollte standardisiert werden [78]. Weiterhin besteht eine Problematik der Messung der Elastizität noch immer darin, dass durch eine mögliche Bewegung der Patientin während der Untersuchung, beispielsweise durch die Atemexkursion, der Bereich der Elastizitätsmessung verändert werden kann und dadurch Fehler in der Elastizitätsmessung entstehen können. Beispielsweise kann durch eine seitliche Verschiebung hartes Gewebe versehentlich als weiches Gewebe bewertet werden und der Befund könnte somit fälschlicherweise als falsch negativ eingestuft werden. Weiterhin ist zu bemerken, dass es sich bei dem Patientenkollektiv dieser Studie um ein Kollektiv mit einem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom gehandelt hat. Dies ist darin begründet, dass wir die Patientinnen aus einer Spezialsprechstunde rekrutiert haben, in die sie aufgrund von verschiedenen Fragestellungen überwiesen wurden.

Nach unseren klinischen Ergebnissen zu urteilen, scheint die Realtime-Elastographie somit eine neue, vielversprechende Methode zu sein, um maligne von benignen Brustgewebsveränderungen zu unterscheiden. Die Realtime-Elastographie scheint nützlich zu sein für die Differenzierung uneindeutigen Befunden der BI-RADS Kategorie

4. Sie verbessert somit die Differenzierung von benignen und malignen Herdbefunden der Brust als Ergänzung zur B-Bildsonographie. In Zukunft wird sie eventuell dazu beitragen können, die aktuell noch hohe Rate an falsch positiven Befunden zu reduzieren und damit unnötige Biopsien zu vermeiden, stellt dies für die betroffenen Frauen doch eine enorme psychische Belastung dar.

Doch um diese klinischen Ergebnisse weiter zu objektivieren, sind noch weitere Studien mit größeren Fallzahlen nötig. Einige größere Studien folgten dieser Untersuchung bereits und es konnten die hier vorgestellten Ergebnisse größtenteils bestätigt werden. So schloss sich an diese Studie eine weitere Untersuchung unserer Arbeitsgruppe an 300 Patientinnen mit unklaren Herdbefunden der Brust an, welche sich ebenfalls mit dem Einsatz der Mammographie, der Sonographie und der Real-time Elastographie beschäftigte [80]. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Real-time Elastographie eine höhere Spezifität bei gleichzeitig geringerer Sensitivität im Vergleich zur B-Bildsonographie aufweist. Dies bestätigte sich auch in anderen aktuellen Studien, beispielsweise in der Studie von Zhi et al 2007 [81], in welcher 232 Patientinnen mit unklaren Herdbefunden ebenfalls mit der Elastographie, der Sonographie und der Mammographie untersucht wurden. In beiden erwähnten Studien wird darauf hingewiesen, dass es in Zukunft vielleicht möglich sein wird, mit der Elastographie die Rate an unnötigen Biopsien reduzieren zu können. Ob dies so ist, wird sich erst in Jahren herausstellen, wenn die Elastographie in der klinischen Routinediagnostik angewendet werden sollte. Erst dann wird es möglich sein, Langzeitergebnisse dieser neuen Methode zu erhalten.

Die Real-time Elastographie ist ein Verfahren, welches neben der Anwendung in der Mammadiagnostik auch in anderen Bereichen der Medizin Verwendung findet. Die erste Anwendung der Sono-Elastographie erfolgte in der Diagnostik des Prostatakarzinoms an Exzidaten 1995 durch Rubens et al. [126]. Die hierbei erreichten Sensitivitäten von 85 % konnten jedoch in der klinischen Anwendung nicht reproduziert werden. Mit der statischen Elastographie bei Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom konnten in einer darauf folgenden Studie Sensitivitäten von 76 % und Spezifitäten von 84 % erreicht werden [127]. Lorenz et al. erweiterten hierbei die Methode der Elastographie auf das Verfahren der Gewebe-Doppler-Bildgebung (TDI), siehe unten. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die intravaskuläre Sonoelastographie. Erste Untersuchungen an Patienten konnten eine Unterscheidung von nicht kalzifizierten und kalzifizierten

Plaques an Koronararterien zeigen [128]. Als nicht-invasive Methode wird die Elastographie aktuell auch in der Diagnostik von Stenosen der Arteria carotis zur Infarktprävention erprobt [83]. Durch die soeben genannten Beispiele wird die vielseitige Anwendbarkeit der Methode der Elastographie in der medizinischen Diagnostik neben der Mammadiagnostik deutlich.

Eine weitere Möglichkeit der Anwendung der Elastographie stellt die MR-Elastographie dar, welche sich zeitlich nach der sog. Sono-Elastographie entwickelte. Vorteil der MR-Elastographie im Vergleich zur Sono-Elastographie ist die Messung der Elastizität in allen drei Raumrichtungen [85]. In einer Studie von Knight et al., welche das Verfahren der dynamischen MR-Elastographie untersuchte, erfolgten erste Messungen der Elastizität des Brustdrüsengewebes bei Patientinnen mit gesicherten Mammakarzinomen im Vergleich zu gesunden Probandinnen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Tumoren signifikant härter als das umliegende Gewebe darstellten [129]. Dies konnte auch in einer nachfolgenden Studie von Lorenzen et al. bestätigt werden [130]. Größere klinische Studien stehen sowohl für die dynamische als auch für die statische MR-Elastographie noch aus und es besteht auch hier akuter Forschungsbedarf.

Die Verfahren der Gewebe-Doppler-Bildgebung (Tissue-Doppler-Imaging - TDI) sowie des Strain-Imaging sind weitere Untersuchungsverfahren, welche sich aus der Elastographie entwickelt haben. Erste Forschungsergebnisse aus unserer Arbeitsgruppe aus dem Jahre 2007 konnten eine Verbesserung der Sensitivität in der klinischen Diagnostik unklarer Herdbefunde der weiblichen Brust im Vergleich zur alleinigen Anwendung der B-Bildsonographie zeigen [91]. Dies traf besonders für die Differenzierung von Tumoren der BI-RADS Kategorien 2-3 und für Tumoren der Kategorie 4 zu.

Die unterschiedlichen elastographischen Verfahren stellen somit Untersuchungstechniken dar, die in den verschiedensten Bereichen der medizinischen Diagnostik angewendet werden können. Die Elastographie ist nicht invasiv, leicht anwendbar und kommt ohne die Applikation schädigender Röntgenstrahlen aus. In der Mammadiagnostik stellt sie eine viel versprechende neue Methode dar, die bisher vor allem in Kombination mit der B-Bildsonographie angewendet wird. Große randomisierte Studien werden u.a. in der Mammadiagnostik benötigt und die Ergebnisse können mit Spannung erwartet werden.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Real-time Elastographie, ein neues Verfahren zur Einschätzung der Gewebeelastizität, an 108 Patientinnen mit unklaren Herdbefunden der Brust untersucht.

Mit diesem neuen Verfahren wurden Tumorgewebe und normales Gewebe differenziert durch die Elastizitätsmessung, basierend auf der Annahme, dass eine Korrelation zwischen den Gewebeeigenschaften und der Elastizität besteht. Wir verwendeten die sog. 3D-Finite-Elemente-Methode (3D-FEM). Hierbei erfolgte eine Farbcodierung der Informationen der Elastographie-Messung und eine direkte Überlagerung dieser Informationen auf das herkömmliche B-Bild.

Ziel der Studie war es, zu prüfen, ob der Einsatz der Real-time Elastographie die Differenzierung und Charakterisierung unklarer Herdbefunde der Brust im Vergleich zur B-Bildsonographie und zur Mammographie verbessert. Dazu erhielten alle Studienpatientinnen eine B-Bildsonographie, eine Power-Doppler-Untersuchung, eine Elastographie-Untersuchung sowie eine Mammographieuntersuchung. Zur Verbesserung der Objektivität wurden die Elastographie-Bilder zweibefundet. Die angewendeten Methoden wurden miteinander verglichen, indem wir die Sensitivität und Spezifität der Elastographie ermittelten und mit der Sensitivität und Spezifität der Mammographie und der B-Bildsonographie verglichen. Als Goldstandard zur Berechnung der Daten dienten die histologischen Ergebnisse. Des Weiteren untersuchten wir in der Studie, ob die Mammaläsionen ebenfalls mittels der bestehenden BI-RADS Kriterien eingeteilt werden können und ob das Verfahren der Real-time Elastographie Untersucher unabhängig ist. Auch erfolgte eine separate Analyse speziell für BI-RADS 4 Tumoren sowie eine differenzierte Betrachtung der Sensitivität und Spezifität einerseits für dichtes Brustdrüsengewebe und andererseits für wenig dichtes Brustdrüsengewebe.

Die histologischen Ergebnisse zeigten ein Verhältnis von 59 benignen zu 49 malignen Läsionen der Brust. Bei der Elastographie ergab sich eine Sensitivität von 77.6 % bzw. 79.6 % und eine Spezifität von 91.5 % bzw. 84.7 %, abhängig vom jeweiligen Auswerter. Die B-Bildsonographie wies hingegen eine Sensitivität von 91.8 % und eine

Spezifität von 78 % auf. Die Mammographie ergab eine Sensitivität von 91.7 % und eine Spezifität von 76.3 %. Die Spezifität der Elastographie war mit 100 % am höchsten bei Patientinnen mit dichtem Brustdrüsengewebe. Die Übereinstimmung zwischen Elastographie und B-Bildsonographie war gut, es ergab sich ein gewichtetes Kappa von 0.67. Weiterhin zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Auswertern in der Interpretation der Elastographie-Bilder (gewichtetes Kappa von 0,73). Durch die Angleichung des Ueno-Scores an die BI-RADS Kriterien innerhalb der Studie konnten die Mammaläsionen durch die Elastographie ebenfalls in die bestehenden BI-RADS Kategorien eingeteilt werden.

Grenzen in der Anwendbarkeit der Elastographie zeigten sich in der noch fehlenden Standardisierung dieser Methode.

Nach unseren klinischen Ergebnissen zu urteilen verbessert die Real-time Elastographie als neue und vielversprechende Methode die Differenzierung von benignen und malignen Mammaläsionen im Vergleich zur B-Bildsonographie und zur Mammographie. Diese Verbesserung der Differenzierung trifft insbesondere in Kombination mit der B-Bildsonographie für uneindeutige Befunde der BI-RADS Kategorie 4 zu.

7 Literaturverzeichnis

1. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
2. *Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends*. 6. Auflage, 2008. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
3. Althuis, M.D., et al., *Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(2): p. 405-12.
4. Ravdin, P.M., et al., *The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States*. N Engl J Med, 2007. **356**(16): p. 1670-4.
5. Katalinic, A. and R. Rawal, *Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **107**(3): p. 427-30.
6. Hampl, M., et al., *[Molecular genetics of hereditary breast carcinoma]*. Zentralbl Chir, 1997. **122**(2): p. 67-73.
7. Miki, Y., et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*. Science, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
8. Wooster, R., et al., *Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13*. Science, 1994. **265**(5181): p. 2088-90.
9. Peto, J., *Cancer epidemiology in the last century and the next decade*. Nature, 2001. **411**(6835): p. 390-5.
10. Favero, A. and S. Franceschi, *[Overweight and risk of breast tumor in Italy]*. Epidemiol Prev, 1998. **22**(3): p. 171-4.
11. Smith-Warner, S.A., et al., *Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies*. Jama, 1998. **279**(7): p. 535-40.
12. Adami, H.O., R. Bergstrom, and J. Hansen, *Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study*. Cancer, 1985. **55**(3): p. 643-7.
13. Giannopoulou, I., et al., *The prognostic value of the topographic distribution of uPAR expression in invasive breast carcinomas*. Cancer Lett, 2007. **246**(1-2): p. 262-7.
14. Bocker, W., *[WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]*. Verh Dtsch Ges Pathol, 2002. **86**: p. 116-9.
15. *The World Health Organization. Histological typing of breast tumors*. Neoplasma, 1983. **30**(1): p. 113-23.
16. Kreienberg, R., et al., *Morphologische Grundlagen*, in *Management des Mammkarzinoms*. 2006, Springer: Heidelberg. p. 168-175.
17. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology, 1991. **19**(5): p. 403-10.
18. Bässler, R., et al., *Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom*. Pathologe 1992. **13**: p. 130-134.
19. Nabholz, J.M., et al., *HER2-positive breast cancer: update on Breast Cancer International Research Group trials*. Clin Breast Cancer, 2002. **3 Suppl 2**: p. S75-9.

20. Fitzgibbons, P.L., et al., *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med, 2000. **124**(7): p. 966-78.
21. Miller, J.W., et al., *Mammography use from 2000 to 2006: state-level trends with corresponding breast cancer incidence rates*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(2): p. 352-60.
22. Schulz-Wendtland, R. and H.P. Sinn, *[Radiological diagnosis of mammary carcinomas. I: pathology and x-ray mammography]*. Radiologe, 2004. **44**(5): p. 517-38; quiz 539-40.
23. Yang, W. and P.J. Dempsey, *Diagnostic breast ultrasound: current status and future directions*. Radiol Clin North Am, 2007. **45**(5): p. 845-61, vii.
24. Jackson, V.P., H.E. Reynolds, and D.R. Hawes, *Sonography of the breast*. Semin Ultrasound CT MR, 1996. **17**(5): p. 460-75.
25. Cosmacini, P., et al., *Ultrasonographic evaluation of palpable breast masses: analysis of 134 cases*. Tumori, 1990. **76**(5): p. 495-8.
26. Irwig, L., N. Houssami, and C. van Vliet, *New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy*. Br J Cancer, 2004. **90**(11): p. 2118-22.
27. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *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, 2002. **225**(1): p. 165-75.
28. Madjar, H., et al., *[BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound]*. Ultraschall Med, 2006. **27**(4): p. 374-9.
29. Jackson, V.P., *The current role of ultrasonography in breast imaging*. Radiol Clin North Am, 1995. **33**(6): p. 1161-70.
30. Janes, R.H. and M.S. Bouton, *Initial 300 consecutive stereotactic core-needle breast biopsies by a surgical group*. Am J Surg, 1994. **168**(6): p. 533-6; discussion 536-7.
31. Kopans, D.B., *Review of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions*. Radiology, 1993. **189**(3): p. 665-6.
32. Meyer, J.E., et al., *Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device*. Radiology, 1997. **204**(2): p. 575-6.
33. Schulz, K.D., *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. 2003, München-Wien-New York: W. Zuckerschwerdt Verlag.
34. Verkooijen, H.M., *Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation*. Int J Cancer, 2002. **99**(6): p. 853-9.
35. Jackman, R.J., et al., *Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia*. Radiology, 1994. **193**(1): p. 91-5.
36. Mikhail, R.A., et al., *Stereotactic core needle biopsy of mammographic breast lesions as a viable alternative to surgical biopsy*. Ann Surg Oncol, 1994. **1**(5): p. 363-7.
37. Brem, R.F., et al., *Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy*. AJR Am J Roentgenol, 1999. **172**(5): p. 1405-7.

38. Burbank, F., *Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy*. *Radiology*, 1997. **202**(3): p. 843-7.
39. Damascelli, B., et al., *Stereotactic excisional breast biopsy performed by interventional radiologists using the advanced breast biopsy instrumentation system*. *Br J Radiol*, 1998. **71**(850): p. 1003-11.
40. Azavedo, E., G. Svane, and G. Auer, *Stereotactic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions*. *Lancet*, 1989. **1**(8646): p. 1033-6.
41. Dempsey, P.J. and E. Rubin, *The roles of needle biopsy and periodic follow-up in the evaluation and diagnosis of breast lesions*. *Semin Roentgenol*, 1993. **28**(3): p. 252-8.
42. Dent, D.M., et al., *Stereotaxic localisation and aspiration cytology of impalpable breast lesions*. *Clin Radiol*, 1989. **40**(4): p. 380-2.
43. Dowlatshahi, K., et al., *Nonpalpable breast lesions: findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology*. *Radiology*, 1991. **181**(3): p. 745-50.
44. Delorme, S. and J. Debus, *Mamma*, in *Sonographie*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 364.
45. Madjar, H., et al., *Color Doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions*. *Gynecol Oncol*, 1997. **64**(3): p. 392-403.
46. Kreienberg, R., et al., *Bildgebende Verfahren: Früherkennung und Diagnostik, in Management des Mammakarzinoms*. 2006, Springer: Heidelberg. p. 138-141.
47. Dronkers, D.J., et al., *Radiologische Mammadiagnostik*. 1999, Stuttgart New York: Thieme.
48. Kreienberg, R., et al., *Bildgebende Verfahren: Früherkennung und Diagnostik, in Management des Mammakarzinoms*. 2006, Springer: Heidelberg. p. 130.
49. Perry, N.M., et al., *Commission of the European Communities: European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening*. 2001, Office for official publications of the European Communities, 3rd edn CEC: Luxembourg.
50. *American College of Radiology (ACR) Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS). Breast imaging Atlas*. 2003: Reston.VA.
51. Gotzsche, P.C. and M. Nielsen, *Screening for breast cancer with mammography*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD001877.
52. Andersson, I., et al., *Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial*. *Bmj*, 1988. **297**(6654): p. 943-8.
53. Bjurstam, N., et al., *The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization*. *Cancer*, 1997. **80**(11): p. 2091-9.
54. Olsen, O. and P.C. Gotzsche, *[There is something wrong in the studies of mammography! No support for the conclusions on benefits of breast cancer screening]*. *Lakartidningen*, 2000. **97**(4): p. 286-7.
55. Nystrom, L., et al., *Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials*. *Lancet*, 2002. **359**(9310): p. 909-19.
56. Albert, U.S., et al., *[Guideline for the Early Detection of Breast Cancer in Germany 2008 : Recommendations from the short version.]*. *Chirurg*, 2008. **79**(6): p. 589-594.
57. Schmutzler, R., et al., *[Counselling, genetic testing and prevention in women with hereditary breast- and ovarian cancer. Interdisciplinary recommendations of the*

- consortium "Hereditary Breast- and Ovarian Cancer" of the German Cancer AiD]. Zentralbl Gynakol, 2003. **125**(12): p. 494-506.
58. Heywang, S.H., et al., *MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA*. J Comput Assist Tomogr, 1986. **10**(2): p. 199-204.
 59. Gundry, K.R., *The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer*. Oncology (Williston Park), 2005. **19**(2): p. 159-69; discussion 170, 173-4, 177.
 60. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., *International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions*. Eur Radiol, 2001. **11**(4): p. 531-46.
 61. Leach, M.O., et al., *Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS)*. Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1769-78.
 62. Warner, E., et al., *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination*. Jama, 2004. **292**(11): p. 1317-25.
 63. Mumtaz, H., et al., *Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging*. AJR Am J Roentgenol, 1997. **169**(2): p. 417-24.
 64. Buchanan, C.L., et al., *Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(12): p. 1045-53.
 65. Esserman, L., D. Wolverton, and N. Hylton, *Magnetic resonance imaging for primary breast cancer management: current role and new applications*. Endocr Relat Cancer, 2002. **9**(2): p. 141-53.
 66. Kallel, F., et al., *Elastographic imaging of low-contrast elastic modulus distributions in tissue*. Ultrasound Med Biol, 1998. **24**(3): p. 409-25.
 67. Konofagou, E. and J. Ophir, *A new elastographic method for estimation and imaging of lateral displacements, lateral strains, corrected axial strains and Poisson's ratios in tissues*. Ultrasound Med Biol, 1998. **24**(8): p. 1183-99.
 68. Krouskop, T.A., et al., *Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression*. Ultrason Imaging, 1998. **20**(4): p. 260-74.
 69. Ophir, J., et al., *Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues*. Ultrason Imaging, 1991. **13**(2): p. 111-34.
 70. Garra, B.S., et al., *Elastography of breast lesions: initial clinical results*. Radiology, 1997. **202**(1): p. 79-86.
 71. Konofagou, E.E., *Quo vadis elasticity imaging?* Ultrasonics, 2004. **42**(1-9): p. 331-6.
 72. Ueno, E. and I. P. *Clinical application of US elastography in the diagnosis of breast disease*. European Congress of Radiology. 2004. Vienna.
 73. Levinson, S.F., M. Shinagawa, and T. Sato, *Sonoelastic determination of human skeletal muscle elasticity*. J Biomech, 1995. **28**(10): p. 1145-54.
 74. Sandrin, L., et al., *Shear modulus imaging with 2-D transient elastography*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2002. **49**(4): p. 426-35.
 75. Cespedes, I. and J. Ophir, *Reduction of image noise in elastography*. Ultrason Imaging, 1993. **15**(2): p. 89-102.
 76. Lorenz, A., et al., *[A new measuring system for processing ultrasound multi-compression elastograph images of the prostate]*. Biomed Tech (Berl), 1998. **43** Suppl: p. 72-3.

77. Bercoff, J., et al., *In vivo breast tumor detection using transient elastography*. *Ultrasound Med Biol*, 2003. **29**(10): p. 1387-96.
78. Hiltawsky, K.M., et al., *Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results*. *Ultrasound Med Biol*, 2001. **27**(11): p. 1461-9.
79. Varghese, T. and H. Shi, *Elastographic imaging of thermal lesions in liver in-vivo using diaphragmatic stimuli*. *Ultrason Imaging*, 2004. **26**(1): p. 18-28.
80. Thomas, A., et al., *Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions?* *Acad Radiol*, 2006. **13**(12): p. 1496-504.
81. Zhi, H., et al., *Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions*. *J Ultrasound Med*, 2007. **26**(6): p. 807-15.
82. Zhu, Q.L., et al., *Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions*. *Ultrasound Med Biol*, 2008. **34**(8): p. 1232-8.
83. Cloutier, G., et al., *Noninvasive vascular ultrasound elastography of carotid arteries for stroke prevention*. *J Acoust Soc Am*, 2008. **123**(5): p. 3002.
84. Muthupillai, R., et al., *Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves*. *Science*, 1995. **269**(5232): p. 1854-7.
85. Lorenzen, J., R. Sinkus, and G. Adam, *[Elastography: Quantitative imaging modality of the elastic tissue properties]*. *Rofo*, 2003. **175**(5): p. 623-30.
86. Plewes, D.B., et al., *Visualizing tissue compliance with MR imaging*. *J Magn Reson Imaging*, 1995. **5**(6): p. 733-8.
87. Kruse, S., et al. *Palpation of the brain using magnetic resonance elastography*. *7th Scientific Meeting*. 1999. Philadelphia: PA.
88. Lawrence, A., et al. *Palpation breast cancer by magnetic resonance elastography*. *7th Scientific Meeting*. 1999. Philadelphia: PA.
89. Dresner, M.A., et al., *Magnetic resonance elastography of skeletal muscle*. *J Magn Reson Imaging*, 2001. **13**(2): p. 269-76.
90. Kruse, S.A., et al., *Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results*. *Phys Med Biol*, 2000. **45**(6): p. 1579-90.
91. Thomas, A., et al., *Tissue Doppler and strain imaging for evaluating tissue elasticity of breast lesions*. *Acad Radiol*, 2007. **14**(5): p. 522-9.
92. Delorme, S. and J. Debus, *Physikalische Grundlagen*, in *Sonographie*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 11-18.
93. Delorme, S. and J. Debus, *Physikalische Grundlagen*, in *Sonographie*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 5.
94. Delorme, S. and J. Debus, *Physikalische Grundlagen*, in *Sonographie*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 20-22.
95. Drukker, K., M.L. Giger, and E.B. Mendelson, *Computerized analysis of shadowing on breast ultrasound for improved lesion detection*. *Med Phys*, 2003. **30**(7): p. 1833-42.
96. Delorme, S. and J. Debus, *Mamma*, in *Sonographie*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 206-211.
97. Delorme, S. and J. Debus, *Schnupperkurs Dopplersonographie*, in *Sonographie*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 224.
98. Delorme, S. and J. Debus, *Schnupperkurs Dopplersonographie*, in *Sonographie*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 228-230.
99. Frey, H., *Realtime-Elastographie: Ein neues sonographisches Verfahren für die Darstellung der Gewebeelastizität*. *Radiologe*, 2003. **43**: p. 850-855.

100. Nitta, N., et al., *Tissue elasticity imaging based on combined autocorrelation method and 3D tissue model*. *Ultrasonic Symp.* 1998. p. 1447-1450.
101. *Finite Elemente Analyse für Ingenieure*, Munich: Hanser.
102. Yamakawa, M. and T. Shiina, *Tissue Elasticity Reconstruction Based on 3-Dimensional Finite-Element Model*. *Jpn J Appl Phys*, 1999. **38**: p. 3393-3398.
103. Yamakawa, M. and T. Shiina, *Evaluation of a method for ultrasonic elastic imaging using 3-D tissue model*. *J Acoust Soc Am*, 1998. **97**: p. 923-924.
104. Shiina, T., M.M. Doyley, and J.C. Bamber, *Strain imaging combined RF and envelope autocorrelation processing*. *Proc IEEE Ultrasonic Symp.* 1996. **2**: p. 1331-1336.
105. Stauber, M. and T. Weyerstahl, *Erkrankungen der Mamma*, in *Gynäkologie und Geburtshilfe Duale Reihe*. 2007, Thieme: Stuttgart. p. 350.
106. Stauber, M. and T. Weyerstahl, *Erkrankungen der Mamma*, in *Gynäkologie und Geburtshilfe Duale Reihe*. 2007, Thieme: Stuttgart. p. 351.
107. Biederer, J., *[Magnetic resonance imaging: technical aspects and recent developments]*. *Med Klin (Munich)*, 2005. **100**(1): p. 62-72.
108. Kreienberg, R., et al., *Bildgebende Verfahren: Früherkennung und Diagnostik, in Management des Mammakarzinoms*. 2006, Springer: Heidelberg. p. 142-143.
109. Matsumura, T., et al. *Preliminary evaluation of breast disease diagnosis based on real-time elasticity imaging*. *Proceedings of the Third International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*. Lake Windermere: Columbia, United Kingdom, October 17-20, 2004; 023.
110. Wild, J.J. and J.M. Reid, *Echographic visualization of lesions of the living intact human breast*. *Cancer Res*, 1954. **14**(4): p. 277-82.
111. DeLand, F.H., *A modified technique of ultrasonography for the detection and differential diagnosis of breast lesions*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1969. **105**(2): p. 446-52.
112. Dempsey, P.J., *The importance of resolution in the clinical application of breast sonography*. *Ultrasound Med Biol*, 1988. **14 Suppl 1**: p. 43-8.
113. McSweeney, M.B. and C.H. Murphy, *Whole-breast sonography*. *Radiol Clin North Am*, 1985. **23**(1): p. 157-67.
114. Gordon, P.B. and S.L. Goldenberg, *Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review*. *Cancer*, 1995. **76**(4): p. 626-30.
115. Elmore, J.G., et al., *Screening for breast cancer*. *Jama*, 2005. **293**(10): p. 1245-56.
116. Thomas, A., et al., *Real-time elastography--an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **28**(3): p. 335-40.
117. Gerhard, T., *Bias: considerations for research practice*. *Am J Health Syst Pharm*, 2008. **65**(22): p. 2159-68.
118. Raza, S. and J.K. Baum, *Solid breast lesions: evaluation with power Doppler US*. *Radiology*, 1997. **203**(1): p. 164-8.
119. Kook, S.H., et al., *Evaluation of solid breast lesions with power Doppler sonography*. *J Clin Ultrasound*, 1999. **27**(5): p. 231-7.
120. Mehta, T.S., S. Raza, and J.K. Baum, *Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma*. *Semin Ultrasound CT MR*, 2000. **21**(4): p. 297-307.
121. Tardivon, A., et al., *[Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions]*. *J Radiol*, 2007. **88**(5 Pt 1): p. 657-62.

122. Itoh, A., et al., *Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis*. Radiology, 2006. **239**(2): p. 341-50.
123. Giuseppetti, G.M., et al., *Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report*. Radiol Med, 2005. **110**(1-2): p. 69-76.
124. Tabar, L., et al., *Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare*. Lancet, 1985. **1**(8433): p. 829-32.
125. Feig, S.A. and R.E. Hendrick, *Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997(22): p. 119-24.
126. Rubens, D.J., et al., *Sonoelasticity imaging of prostate cancer: in vitro results*. Radiology, 1995. **195**(2): p. 379-83.
127. Lorenz, A., et al., *[Ultrasound elastography of the prostate. A new technique for tumor detection]*. Ultraschall Med, 2000. **21**(1): p. 8-15.
128. de Korte, C.L., et al., *Morphological and mechanical information of coronary arteries obtained with intravascular elastography; feasibility study in vivo*. Eur Heart J, 2002. **23**(5): p. 405-13.
129. McKnight, A.L., et al., *MR elastography of breast cancer: preliminary results*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(6): p. 1411-7.
130. Lorenzen, J., et al., *MR elastography of the breast: preliminary clinical results*. Rofo, 2002. **174**(7): p. 830-4.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meiner Betreuerin und Doktormutter Frau PD Dr. Anke Thomas, Oberärztin an der Klinik für Geburtsmedizin am Campus Charité Mitte, für die sehr gute Betreuung bedanken. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn PD Thomas Fischer aus dem Institut für Radiologie am Campus Charité Mitte für die ebenfalls sehr gute Betreuung bedanken.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung möchte ich mich gerne bei Herrn Dr. Slowinski bedanken.

Ein weiterer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg mit allen Kräften unterstützt haben.

Mein Dank gilt auch meinem Freund Georg, der mich mit seiner ruhigen Art bei der Bearbeitung dieser Doktorarbeit immer wieder ermutigt und unterstützt hat.

Ein letzter Dank gilt natürlich den Patienten. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

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

Erklärung an Eides statt

Ich, Julia Holst, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Erste Ergebnisse der Real-time Elastographie zur Einschätzung der Dignität unklarer Herdbefunde der weiblichen Brust“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Abkürzungen

ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting And Data System
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
et al.	et alii
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MR-Elastographie	Magnetresonanz-Elastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRM	Magnetresonanzmammographie
KM	Kontrastmittel
KM-MRM	Kontrastmittel-Magnetresonanzmammographie
PD	Power-Doppler
PD-Sonographie	Power-Doppler-Sonographie
SE	Sono-Elastographie
TDI	Gewebe-Doppler-Bildgebung, Tissue-Doppler-Imaging

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:	Seite
1: Inzidenz des Mammakarzinoms	6
2: Gelatinemodell zur Bestimmung der Gewebeelastizität	25
3. Vergleich von Elastogramm und B-Bildsonographie (Fibroadenom)	28
4. Vergleich von Elastogramm und B-Bildsonographie (Mammakarzinom)	29
5. Maligne histologische Befunde	33
6. Befunde der Sonographie nach BI-RADS	35
7. Zuordnung gemäß Ueno-Score Elastographie (Auswerter 1)	38
8. Zuordnung gemäß Ueno-Score Elastographie (Auswerter 2)	39
9. Mammographische Einteilung der Befunde gemäß ACR	40
10. Mammographie Patientin A	44
11. B-Bildsonographie Patientin A	45
12. Elastographie Patientin A	46
13. Mammographie Patientin B	47
14. B-Bildsonographie Patientin B	48
15. Elastographie Patientin B	49
Tabellen	Seite
1. Beurteilungskategorien nach BI-RADS	11
2. Ein- und Ausschlusskriterien	19
3. Einteilung nach ACR Gruppen D1 und D2	22
4. Angleichung des Ueno-Scores an das BI-RADS System	30
5. Vierfeldertafel mit Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW	31
6. Histologische Befunde	34
7. Power-Doppler-Score mit Ergebnissen im Goldstandard	37
8. Vergleich von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW aller Bildgebungen	41
9. Vergleich von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW aller Bildgebungen jeweils für Gruppe D1 und Gruppe D2	42