

Aus dem Charité Centrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit  
Perinatalmedizin und Humangenetik, Klinik für Geburtshilfe/CCM

Leiter: Prof. Dr. med. R. Bollmann

## **Habilitationsschrift**

### **Das Mammakarzinom: Neue sonographische Techniken zur Dignitätseinschätzung von Herdläsionen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Anke Thomas

geboren am 24.02.1069 in Wolfsburg

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

Lehrbefähigung: 11.02.2008

1. Gutachter: Prof. Dr. C. Sohn

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c.mul. W. Schmidt

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	4
1.1 Etablierte Diagnostik des Mammakarzinoms	5
1.2 Einsatz der Mammasonographie zur Charakterisierung von Herdläsionen	7
1.3 Technische Innovationen in der Mammasonographie	9
<b>2. Fragestellung</b>	14
<b>3. Steigerung der Bildqualität durch 3D- Sonographie und Compound Scan</b>	18
<b>4. Dignitätseinschätzung von Herdläsionen anhand charakteristischer gewebeelastischen Eigenschaften</b>	55
<b>5. Diskussion</b>	89
5.1 3D Sonographie und Compound Scan	89
5.1.1 Dreidimensionale Sonographie	89
5.1.2 Frequenzcompounding	97
5.2. Elastographie	103
5.2.1 Real-time Elastographie	103
5.2.2 Strain imaging	114
<b>6. Zusammenfassung</b>	122

<b>7.</b>	<b>Literatur</b>	125
7.1	Eigene Artikel	125
7.2	Allgemeines Literaturverzeichnis	125
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	139
<b>9.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	140

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACR	American College of Radiology
AQ	Fläche B-Bild / Fläche TDI
BI-RADS	Breast Imaging of Radiology and Data System
CCDUS	Color Coded Duplex Ultrasound (Farbkodierte Duplexsonographie)
DFS	Disease Free Survival (erkrankungsfreies Überleben)
FC	Frequenz-Compounding, Frequenzcompound-Technik
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Power Doppler
SF	Strain Factor (Dehnungsfaktor) 0,13 / max. Strainwert innerhalb der ROI
ST	Strain Field (Dehnungsfeld)
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler)
THI	Tissue Harmonic Imaging
TSI	Tissue Strain Imaging
US	Ultraschall

## 6. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom mit einer steigenden Inzidenz weltweit und dem daraus hohen gesundheitsökonomischen Stellenwert, benötigt eine frühe und sichere Diagnostik zum Wohle der Patientinnen als auch des Sozialsystems. Grundlage dieser Arbeit war es, die Mammasonographie als Methode zur Dignitätseinschätzung von Herdläsionen durch den Einsatz neuer innovativer Techniken zu verbessern. Sowohl das 3D als auch das FC waren Verfahren, welche wir zur Steigerung der Bildqualität und diagnostischen Sicherheit anhand definierter Kriterien (BI-RADS) bei der Läsionsbeurteilung untersuchten. Zur prospektiven Analyse der 3D-Daten wurden zunächst 156 Frauen einer Spezialsprechstunde untersucht, wobei in 92 Fällen eine histologische Sicherung erfolgte. Die diagnostische Wertigkeit des 3D entsprach in diesem Patientengut (31 benigne und 61 maligne Fälle) der Wertigkeit der 2D Technik mit einer Korrektorklassifikationsrate von 82-84%. Wichtige Kriterien zur Dignitätsbeurteilung von Herdläsionen wurden mittels Formblattes evaluiert, dabei zeigten sich Unterschiede in der Wichtung und notwendigen Anzahl von Einzelkriterien zwischen beiden Verfahren bei guter Übereinstimmung der Begutachter, so war im 2D der Umgebungseinfluss (OR 47,8) und im 3D die Randbegrenzung (OR 36,4) bedeutsam. Das 3D war als nützliches klinisches Zusatzverfahren einzuschätzen, wobei insbesondere die koronale Ebene die gezielte Nachbearbeitung und die intraoperative Präparatesonographie ermöglicht. Die 3D Rekonstruktion der Gefäßbäume wurde von den Untersuchern als vorteilhaft gegenüber der 2D-Power Dopplersonographie beschrieben. Bei dem Vergleich zwischen dem FC und THI, zwei Methoden zur gezielten Verbesserung der Bildqualität, zeigte sich eine klare subjektiv Verbesserung der Bildqualität durch das FC in der retrospektiven Analyse an 60 histologisch gesicherten Herdläsionen (39 maligne und 21 benigne Befunde). Beim Einsatz des FC kam es zur Reduktion von

Speckleartefakten, was den Bildeindruck homogener gestaltete, aber den routinierten Anwender aufgrund der fehlenden Körnigkeit zu einer Fehlinterpretationen führen kann. Dies lies sich in unserer Arbeit lediglich für das dorsale Schallverhalten beschreiben, bei den übrigen in der Studie eingesetzten Kriterien zur Herdbeurteilung (irreguläre Randbegrenzung, Vorhandensein von Spicula, echoreicher Halo, Architekturstörung) wurde die FC-Methode übereinstimmend als vorteilhaft beschrieben. Die Sensitivität (THI: 98%; FC: 100%) und Spezifität (THI: 74%; FC: 76%) der Verfahren war vergleichbar. Dies bestätigte die durchgeführte AUC-Analyse (THI: 0,945, FC: 0,969,  $p > 0,05$ ).

Seit Jahrzehnten wird an der Darstellung der Gewebeelastizität geforscht, um die Dignitätseinschätzung von Tumoren zu verbessern. Beim erstmaligen Einsatz der Darstellung der Kompressivität von Mammatumoren in Echtzeit (real-time) zeigte sich sowohl an 108 als auch an 300 prospektiv untersuchten Patientinnen ein deutlicher Vorteil in der Differenzierung von Herdläsionen (Spezifität: 91,5% und 87%). Beide Studien ergaben eine gute Übereinstimmung der Begutachter (weighted kappa 0,73), so dass die standardisierte Bewertung der Herdbefunde in Korrelation zur BI-RADS Klassifikation möglich wurde. Besonders im Bereich der BI-RADS Kategorie 3 war der Einsatz der Elastographie hilfreich, benigne Befunde wurden als sicher benigne identifiziert (Spezifität bis 92%). Bei der Unterscheidung zwischen involutiertem und dichtem Drüsengewebe war die Elastographie der Mammographie in Sensitivität und Spezifität (beide Verfahren bis 80%) vergleichbar und signifikant besser in ihrer Spezifität als das B-Bild (69%). Um einen Vergleich der Elastographie mit dem konventionellen B-Bild und der Mammographie zu ermöglichen, wurden im Rahmen dieser Studie die BI-RADS Klassifikation und der elastographische Ueno Score angeglichen, was sich als praktikabel zeigte. Im klinischen Alltag Bedarf die Anwendung der Elastographie keinen zeitlichen Mehraufwand und ist einfach und

valide anwendbar. Neben der Methode der real-time Elastographie untersuchten wir ein offline Verfahren zur Darstellung der Gewebsdehnung. Dieses „Strain imaging“ berücksichtigt das Dopplersignal und die Veränderung des Dehnungsfeldes (Strain) unter von außen standardisiert einwirkender Kompression. In einer prospektiven Analyse von 50, wiederum histologisch gesicherten Herdläsionen, konnten Dehnungsveränderungen sowohl farblich dargestellt als auch quantitativ beschrieben werden. Insgesamt zwei grundlegende Verfahren, das tissue doppler imaging (TDI) und das tissue strain imaging (TSI) wurden mit der Mammographie und dem konventionellen B-Bild anhand der BI-RADS Klassifikation verglichen. Nutzt man zur Darstellung der Gewebeelastizität das Dopplersignal aus (TDI), so konnte durch die Berechnung eines Flächenquotienten im Vergleich mit dem B-Bild signifikant zwischen benignen und malignen Befunden unterschieden werden ( $p=0,00008$ ). Vorteil dieser Methode war der kostengünstige Einsatz, da prinzipiell jedes Unterklassegerät über ein Doppler mode verfügt. Bei Messung der Gewebeelastizität anhand des zeitlichen Aufbaus des Dehnungsfeldes (TSI) konnte in Anlehnung an die Ergebnisse der real-time Elastographie die Verbesserung der Spezifität gegenüber der B-Bildsonographie (68%) bei Einsatz dieser Methode des TSI (80%) gezeigt werden. Besonders nutzbringend war der Einsatz des TSI in der BI-RADS-Kategorie 3 und 4, wobei die hohe falsch positiv Rate der Mammographie durch Einsatz des TSI verbessert wurde. Obwohl die Methode des TSI vergleichbare Resultate wie die real-time Elastographie lieferte, muss der zeitliche Mehraufwand (5 bis 10 min) bei dieser Methode durch offline Datenanalyse berücksichtigt werden. Zusammenfassend verbesserten Methoden wie 3D und FC die Bildqualität und Darstellbarkeit eines Herdes, während Methoden zur Abbildung der Gewebeelastizität einen viel versprechenden Ansatz zur Differenzierung von benignen und malignen Läsionen in der Mammasonographie darstellen.

## 8. Danksagung

Wem solle ich mehr danken, als den Menschen, die mich das erste Mal erblickten, den Weg mit mir gegangen sind, ohne Klage ob dieser zu steinig, zu steil, zu rutschig oder gar zu einsam war. Ich verneige mich voll Dankbarkeit tief vor meinen Eltern, Frau Regina Thomas und Siegfried Thomas, deren warmer Stimmenklang an meine Ohren drängt, der ausgefüllt mit Zuversicht, Wärme, Schutz, Geborgenheit und Ruhe meinem Innersten mein Ganzes, gelassen und gewitzt, harmonisch die Töne klingen lässt. Nicht zu vergessen all das gesprochenen Wort von meinem Thom, der in wechselnder Position als Mentors, in seiner Gesamtheit als „moderner Mann“, nur aus Geduld, Güte und unendlicher Kraft meine Wildheit zu strukturieren vermag. Mein unendlicher Dank geht an ihn, da ich mit niemandem jemals so konstruktiv, so voll Spaß der Wissenschaft begegnet bin.

Mein Dank geht an meine Professoren, Herr Prof. R. Bollmann, Herrn Prof. A. Schneider und Herrn Prof. W. Lichtenegger, die mir alle Freiheiten gelassen haben, um diesen Weg gehen zu können.

Vergessen möchte ich nicht die Freunde, die mich oft entbehren mussten und die Kollegen, ohne deren Hilfe eine Arbeit nie zu Ende geht.

Das Wasser trifft auf den Stein und verlässt den Stein

In keinem Moment konkurriert der Nutzen mit der Veränderung.



## ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift