

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist das häufigste bösartige Tumorgeschehen weltweit. Nach Angaben der International Association of Research on Cancer (IARC) erkranken über 1 Millionen Frauen jährlich am Mammakarzinom, verbunden mit einer Mortalitätsrate von 410.000 (1-3). Auch in Deutschland steht das Mammakarzinom an erster Stelle in der Rangfolge der Krebsinzidenz mit etwa 55.000 Neuerkrankungen pro Jahr und gilt als häufigste krebsbedingte Todesursache mit 18.000 Frauen pro Jahr (4-6). Damit liegt das mittlere Lebenszeitrisko bei 9-10%.

Die Wahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom zu erkranken steigt, in Abhängigkeit des Lebensalters, an (7, s. Tab. 1). Das heißt, das Risiko einer 50jährigen Frau für die nächsten 20 Jahre liegt bei etwa 4,3%.

Lebensalter	Wahrscheinlichkeit für eine Frau in Deutschland, an einem Mammakarzinom zu erkranken		
	nächste 10 Jahre	nächste 20 Jahre	restliche Lebenszeit
30 Jahre	0,4%	1,4%	9,2%
40 Jahre	1%	3,1%	8,8%
50 Jahre	2,1%	4,3%	7,8%
60 Jahre	2,3%	4,5%	5,7%

Tabl.1: Brustkrebsrisiko in Deutschland (7)

Folglich nimmt das Mammakarzinom auch gesundheitsökonomisch einen nicht zu unterschätzenden Stellenwert ein. Das Ziel, das Karzinom in einem prognostisch günstigen Stadium zu erfassen, führt langfristig nicht nur zu einer Kostenreduktion, es ermöglicht zusätzlich die Verbesserung des krankheitsfreien- (DFS) und Gesamtüberlebens (OS). Die relative 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt, gemittelt über

alle Tumorstadien, aktuell 79% (4). Aus zahlreichen Studien ist die Korrelation zwischen den Prognoseparametern (TNM-Status, Morphologie, Hormonrezeptorstatus, Her/2 neu, uPA, PAi-1) und dem OS bekannt (8-10). In Ländern wie den USA und England konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung einer Früherkennung die Mortalitätsrate deutlich bis zu 20% gesenkt werden konnte (2, 11). Um diese Früherkennung zu gewährleisten, stehen neben Inspektion und Palpation mehrere diagnostische Standard-Verfahren zur Verfügung, wie der Ultraschall, die Mammographie und bei speziellen Indikationen auch die Kernspintomographie.

1.1 Etablierte Diagnostik des Mammakarzinoms

Standardverfahren in der Mammadiagnostik ist die Mammographie. Die Reduktion der Brustkrebsmortalität durch den Einsatz der Mammographie als Einzelmethode gilt als bewiesen (3, 13, 14). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass ein Mammographie-Screening zu einer Mortalitätsreduktion von durchschnittlich 20% bis maximal 70% führen kann (15-17). Bisher hat keine andere diagnostische oder therapeutische Maßnahme zu einer derartigen Senkung der Mortalität geführt, wobei andere Standardverfahren, wie beispielsweise die Sonographie, nicht Gegenstand großer randomisierter Studien zum Thema Screening waren. Was aus den genannten Studien hervorgeht ist, dass neben einer guten Ausbildung und einer guten Bildqualität, die Reduktion der Mortalität insbesondere in der Altersgruppe zwischen 50-69 Jahren als wirksam angesehen wurde. Durch eine Veröffentlichung von Gøtsche und Olsen wurde die Mortalitätsreduktion der großen bekannten Studien in Frage gestellt, was zu internationalen und nationalen Diskussionen führte, die bis heute anhalten (18). Sie sahen in den Studien methodische Fehler, die

beweisend waren, dass sich die Mammographie nicht als Screeningmethode eignet. Diese Kritik führte zu einer Reanalyse durch die IARC der WHO, in der die Kritikpunkte als nicht haltbar bewertet wurden (19) und somit nach wie vor von einer 20%igen Mortalitätsreduktion durch die Mammographie auszugehen ist.

Für jüngeren Altersklassen zwischen 40-49 Jahren ist ebenfalls eine Reduktion der Mortalität von 10-20% nachgewiesen, die Kosten-Nutzen-Analyse fällt hier geringer aus, als bei Frauen über 50 Jahren (14, 20, 21), wobei sich diese Ergebnisse auf die Nachuntersuchung der bisherigen Screening-Populationen stützen. Aktuell werden zwei laufende randomisierte Studien (UK Trial 40-47, UICC Trial) durchgeführt, um prospektiv die jüngeren Altergruppen zu untersuchen und den potentiellen Nutzen abzuschätzen. Folglich gibt es kontroverse Empfehlungen für Frauen zwischen dem 40-50 Lebensjahr, die bisher oft im Rahmen des so genannten „Grau-Screenings“ in Deutschland alle 12-24 Monate eine Mammographie erhalten (22; 23). Aus diesen Diskussionen kam es unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Erarbeitung einer S3 Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (24), wobei wiederum keine klaren Empfehlungen für die Altersgruppe der unter 50jährigen Frauen gegeben wurden.

Ein Mammographie Screening für jüngere Frauen (unter 40 Jahren) ist nur bei erhöhtem Erkrankungsrisiko für Mamma- und/oder Ovarialkarzinom indiziert (25). 5-10% aller Mammakarzinome sind hereditär bedingt, wobei die autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation im BRCA1/2 Gen (Chromosom 17q21; Chromosom 13q12) am häufigsten nachzuweisen ist (26, 27). Hier gibt es spezielle Vorsorgeprogramme, in welche die Frauen ab dem 25. Lebensjahr eingebunden werden. Ab dem 30. Lebensjahr werden Mammographien im Intervall von 12

Monaten durchgeführt, denn das Risiko durch die Strahlenexposition Brustkrebs auszulösen, nimmt kontinuierlich ab (28-31).

Die Mammographie gilt nach S3 Leitlinie zurzeit als wirksam anerkannte Methode (Evidenzelevel I, Empfehlungsgrad 1), bei einer Sensitivität von durchschnittlich 90% (24). Jedoch ist bekannt, dass 10-25% der Karzinome nicht in der Mammographie diagnostiziert werden (34, 35), da die Sensitivität in Abhängigkeit des Alters und der Parenchymdichte auf 40% absinken kann (36, 37). Auch der Einsatz der digitalen Mammographie im Vergleich zur konventionellen Mammographie wurde bisher als Erfolg versprechende Methode angesehen, zeigte aber auf dem diesjährigen RSNA keinen eindeutigen Benefit gegenüber der konventionellen Mammographie (32, 33).

Die diagnostische Treffsicherheit kann durch Zusatzuntersuchungen, wie das Magnetresonanztomogramm (MRT) verbessert werden (13, 38). Bei zwar hoher Sensitivität aber gleichzeitig mäßiger Spezifität ergibt sich eine hohe falsch positiv Rate, so dass eine strenge Indikationsstellung erfolgen sollte.

Eine weitere Zusatzuntersuchung ist die Mammasonographie, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

1.2 Einsatz der Mammasonographie zur Charakterisierung von Herdläsionen

Der Einsatz der Mammasonographie gilt nach den S3-Leitlinien zur Früherkennung als das komplementäre Diagnostikum zur Mammographie bei unklaren Herdbefunden (24). Die Sonographie dient der Differenzierung zwischen zystischen, soliden benignen oder malignen Herdbefunden (39, 40). Besonderen Stellenwert hat der Ultraschall zur Abklärung von Herdbefunden bei jungen Frauen, in Schwangerschaft und Stillzeit, sowie bei Hochrisikopatientinnen unter 30

Lebensjahren, wo zunächst eine Strahlenexposition vermieden werden sollte (29, 41, 42). Insbesondere bei dichter Brustdrüse ist der Vorteil der Sonographie gegenüber der Mammographie bzw. der Einsatz beider Verfahren nachweislich belegt (13, 43-47). Die Mammographie zeigt bei dichter Brustdrüse eine signifikante Sensitivitätsabnahme auf nur 48%, wobei die Kombination der Mammographie mit dem US eine Sensitivität bis zu 97% erzielen kann (47). In einer ersten prospektiv doppelblinden Studie konnte die diagnostische Wertigkeit des US im Vergleich zur Mammographie bei asymptomatischen Frauen bestärkt werden (48). Jedoch bleibt der Ultraschall aufgrund der wenigen prospektiven Studien und der fehlenden Qualitätssicherung (Evidenzlevel III, Empfehlungsgrad 3) eine reine Zusatzmethode zur Mammographie (24).

Äquivalent zur Mammographie gibt es für die Mammasonographie seit 2003 eine einheitliche Befunddokumentation mit verbindlichen Kriterien. Diese international verbindlichen Kriterien des American College of Radiology (ACR) beziehen sich zum einen auf eine vierstufige Einteilung der Brustdrüsendichte und zum anderen eine siebenstufige Dignitätseinschätzung der Brustdrüse (49). Bei der Parenchymdichte wird definitionsgemäß der Anteil des Parenchyms am gesamten Brustvolumen (ACR I-ACR IV) eingeteilt. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, erfolgt die Charakterisierung von mammasonographischen Herdläsionen nach den BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Kriterien. Analog dazu entstanden im Rahmen der deutschen Arbeitsgruppe Mammasonographie der DEGUM die ACR-BI-RADS-US-analogen Dignitätskriterien (50).

Die histologische Abklärung eines Herdbefundes (BI-RADS 4, 5) unter sonographischer Sicht erfolgt mittels Hochgeschwindigkeitsstanze, wobei in der Regel eine 14G Nadel verwendet wird. Es sollten bei dieser minimal invasiven

Intervention bis zu 5 Biopsate gewonnen werden (51, 52). Die technische Qualitätssicherung (wie viel Stenzen, Dokumentation, etc.) ist ebenfalls ein fester Bestandteil im Atlas des ACR (49).

Nach erfolgter histologischer Sicherung kann mit der Patientin die anschließende Therapie ausführlich besprochen werden.

BI-RADS-Kategorie	Beurteilung	Therapeutische Konsequenz
0	Unvollständig	Weitere Bildgebung zur Gesamtbeurteilung notwendig
1	Unauffällig, Normalbefund	Keine
2	Gutartig	Keine
3	Wahrscheinlich gutartig (Karzinomwahrscheinlichkeit 2 %)	Kurzfristige Verlaufskontrolle in 6 Monaten
4	Suspekter Befund (Karzinomwahrscheinlichkeit $\geq 2-95$ %)	Histologische Sicherung
5	Wahrscheinlich maligne (Karzinomwahrscheinlichkeit ≥ 95 %)	Histologische Sicherung
6	Maligne	Histologisch gesichert

Tabl. 2: Beurteilungskategorien nach BI-RADS

Im Folgenden werden neue Technologien beschrieben, die zukünftig das Indikationsspektrum der Mammasonographie erweitern könnten.

1.3 Technische Innovationen in der Mammasonographie

Verfahren zur Verbesserung der Bildqualität. Für die sonographische Diagnostik wurden in den letzten 10 Jahren verschiedene Techniken zur Steigerung der Bildqualität eingeführt. Die verbesserte Bildqualität wurde dabei insbesondere durch

Minimierung des Bildrauschens und eine verbesserte Lateralauflösung erzielt. Die wohl bedeutendste technische Weiterentwicklung des fundamentalen B-Bildes war dabei in der so genannten harmonischen Bildgebung zu sehen. Zur Bilderzeugung wird bei dieser Untersuchungstechnik nicht das ausgesendete fundamentale Echo genutzt, sondern ausschließlich der nicht lineare Schwingungsanteil des Gewebes (53). Frequenzselektiv werden also die so genannten harmonischen Oberwellen zur Bilderzeugung verwendet (54-58).

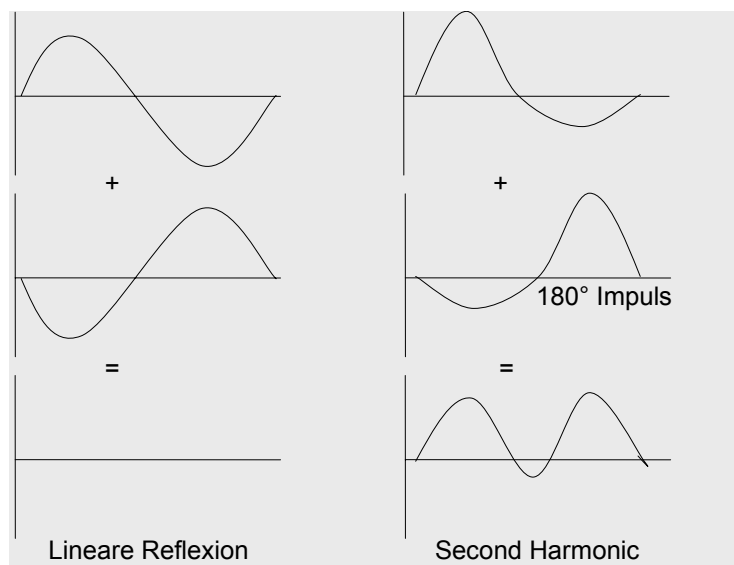


Abb. 1: Phaseninversionsprinzip – Grundlage für Tissue Harmonic Imaging

Eine Weiterentwicklung dieser Technik stellt die Phaseninversion dar. Es werden bei dieser Technik zwei um 180 Grad phasenversetzte Schallimpulse ausgesendet. Die sich exakt spiegelbildlich zueinander verhaltenen linearen Signale löschen sich aus, so dass zur Bilderzeugung nur die sich nicht spiegelbildlich zueinander verhaltenen „Ober“-Wellen des Gewebes beitragen. Da sich die Anteile der stärksten ersten Oberschwingung zur Bilderzeugung nutzen lassen, spricht man vom „Second Harmonic Imaging“, (Abb. 1). Nachteile des THI zeigten sich in der Reduktion der

Bildwiederholrate, in der verminderten Eindringtiefe und in einer nur geringen Steigerung der Bildqualität bei oberflächlichen Strukturen (z.B. Mammasonographie), da sich in diesem Bereich die nicht linearen Schwingungsanteile noch nicht vollständig aufgebaut haben.

Eine weitere Entwicklung zur Steigerung der Bildqualität war die Einführung des so genannten Frequenz- und räumlichen Compoundings (FC). Das FC beruht auf einer simultanen Summation räumlicher und frequenzabhängiger Ultraschallsignale zu einem Bild in Echtzeit. Dabei werden beim räumlichen Compounding die Echosignale mittels hochmoderner Schallsonden aus verschiedenen Richtungen in Echtzeit aufgenommen und durch digitale Nachverarbeitung ein ortsrichtiges Gesamtbild berechnet. Beim simultan durchgeführten FC tragen unterschiedliche Frequenzen (fundamentale Signale und harmonische Signale) zur Bilderzeugung durch Summation der Einzelfrequenzen bei. Dies führt letztlich zu einer höheren Bildschärfe, zu einer besseren Detailauflösung und zu einer deutlichen Specklereduktion. Unter Speckle versteht man hierbei inhärent auftretende Artefakte, die vor allem die räumliche und Kontrastauflösung negativ beeinträchtigen. Jedem Untersucher sind diese Artefakte als grobkörnige Struktur (z.B. typisches Echomuster des Leberparenchyms) vertraut, was jedoch in hohem Maße als Artefakt (Speckle) zu verstehen ist.

Dreidimensionale Mammasonographie. Neben Verfahren zur Steigerung der Bildqualität, wurde die sonographische Darstellung dreidimensionaler Strukturen intensiv erforscht. Seit den 80iger Jahren beginnt die Entwicklung der räumlichen Darstellung von Organstrukturen, indem aus zwei Schnittebenen die „Dritte Dimension“ berechnet wird. Diese anfänglichen Multiplanar-Scanner wurden in einer bestimmten Zeit mit einer definierten Scan-Länge über die zu betrachtende

Struktur geführt und aus den gewonnenen Daten ein Volumenblock berechnet. In den 90iger Jahren wurde die Methode durch den so genannten rendering mode verbessert, so dass Strukturen, wie beispielsweise der kindliche Kopf im Mutterleib, verfeinert dargestellt werden konnten (59). Eine weitere Entwicklung stellten Schallkopftechnologien dar, bei denen der Ultraschallstrahl nicht mechanisch, sondern elektronisch geschwenkt wurde (motion-sensing system). Wenige Publikationen beschäftigen sich bisher mit dem Vergleich der 3D Sonographie mit dem konventionellen 2D Verfahren bei der Dignitätsbeurteilung mammasonographischer Herdbefunde. Erste Ergebnisse zeigten hier keinen eindeutigen Vorteil eines Verfahrens in Bezug auf die Sensitivität (92% 2D versus 97% 3D) und Spezifität (81% 2D versus 72% 3D), (60-62). Aufgrund der Möglichkeit des Abspeicherns eines kompletten 3D Datensatzes kann jedoch in der gezielten Bildnachverarbeitung jede beliebigen Schnittebene rekonstruiert werden, was wiederum zur Standardisierung der Methode führte. Die Kopplung dieser Systeme mit der Mammographie stellt einen weiteren interessanten Forschungsansatz dar (63, 64).

Elastographie. Eine wichtige Gewebeeigenschaft ist seine Verformbarkeit oder Eigenelastizität, die durch pathophysiologische Prozesse verändert werden kann. Insbesondere Alterungsprozesse, das Auftreten von akuten und chronischen Entzündungen oder maligne Prozesse beeinflussen die elastischen Eigenschaften des Gewebes nachhaltig. Unter der Gewebselastizität ist im physikalischen Sinne das Verhältnis des Druckes zur erzielten relativen Längenänderung (Dehnung) zu verstehen (65, 66). In den letzten 20 Jahren wurden und werden sonographische und magnetresonanztomographische Verfahren entwickelt, die diese Veränderungen abbilden sollen (67-70). Zahlreiche experimentelle Untersuchungen wurden zunächst

in vivo (71, 72) durchgeführt, in vitro Tests (73) der neunten Methode existierten bislang nur wenige, was auf die zunächst umfangreiche technische Ausrüstung zurückzuführen war. Gewebeelastizitäten können grundlegend aus Dehnungs- und Belastungswerten der untersuchten Gewebestrukturen abgeleitet werden. Während die Dehnungswerte unmittelbar aus den hochfrequenten Echosignalen berechnet werden, können die Belastungswerte nicht direkt aus Messungen im Gewebe ermittelt werden.

Grundlage erster Ansätze zur Anwendung der Elastographie beim Mammakarzinom war das Wissen um den Einsatz der Palpation bei Herdbefunden zur Einschätzung der Gewebehärte, wobei ein maligner Befund sich durch eine besondere „Härte“ auszeichnet. Die fehlende Komprimierbarkeit eines Herdbefundes ist als wichtiges Malignitätskriterium bekannt, zeigt ein Tumor keine Verformbarkeit, so resultiert ein 31% höheres Malignomrisiko (74). Aufgrund der Weiterentwicklung der Elastographie bis zur heutigen Berechnung der Elastizitätswerte in Echtzeit, wurde der Einsatz der Methode in der klinischen Routine möglich. Verschiedene Organsysteme und Fragestellungen zur elastischen Gewebsveränderung werden aktuell intensiv erforscht (75). Arbeiten zur Evaluation der Elastographie zur Differenzierung von mammasonographischen Herdläsionen existierten bislang nicht, die im Rahmen der vorliegenden Habilitationsschrift vorgestellten Publikationen stellen somit eine erste Datengrundlage zur Beurteilung dieses neuen Ansatzes im Vergleich zur etablierten Diagnostik dar.