

**Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener**

**Dignitätskriterien der Mammasonographie unter
Anwendung des Real-Time Compound-Images in
Kombination mit dem XRES Adaptive Image Processing**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Lisa Charlotte Rössner
aus Tübingen**

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. O. Kagan

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Bauer

Gewidmet meinen Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Mammakarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	1
1.1.1 Prävention, Screening	4
1.1.2 Diagnose und Staging	5
1.1.3 Histologische Klassifikation	9
1.1.4 Lokalisation, Ausbreitung und Metastasierung:	13
1.1.5 Therapie	13
1.2 Gutartige Veränderungen der Mamma.....	15
1.3 Sonomorphologische Differenzierung von Mammabefunden und gerätetechnische Weiterentwicklung	17
1.4 Dignitätskriterien	20
1.5 Die BI-RADS-Klassifikation	22
1.6 Brustdichte	23
1.7 Fragestellung	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Patientenkollektiv	25
2.2 Sonographiegeräte.....	25
2.3 Datenerfassung und Befunderstellung	26
2.4 Statistische Methoden.....	29
3 Ergebnisse	31
3.1 Alter und Geschlecht der Patienten.....	31
3.2 Biopsiemethoden	32
3.3 Histologische Ergebnisse.....	33
3.4 Die Beurteilung der Befunde nach BI-RADS.....	36

3.5	Positive und negative Vorhersagewerte, Sensitivität und FPR der BI-RADS-Klassifikation	39
3.6	Vergleich der malignen und benignen Befunde hinsichtlich ihrer Dignitätskriterien	40
3.7	Univariate logistische Regressionsanalyse der einzelnen Gruppen...	45
3.8	Multivariate logistische Regressionsanalyse	46
3.9	ROC-Kurvenanalyse aus dem multiplen Regressionsmodell.....	47
3.10	Fixierte Falsch-Positiv-Raten	49
4	Diskussion	50
4.1	Fragestellung	50
4.2	Methodik	51
4.3	Ergebnisse	52
4.3.1	Histologische Ergebnisse.....	52
4.3.2	Beurteilung der Befunde nach BI-RADS, PPV und NPV, Sensitivität und FPR der BI-RADS-Klassifikation	54
4.3.3	Die Dignitätskriterien der Mammasonographie in Bezug auf die Prädiktion von Malignität	57
4.3.4	Die Anwendung der Dignitätskriterien bei den unterschiedlichen histologischen Befunde.....	62
4.3.5	ROC-Kurvenanalyse und fixierte Falsch-Positiv-Raten	63
4.3.6	Vergleich der BI-RADS-Klassifikation mit dem Regressionsmodell.....	64
4.3.7	Compound Imaging und Adaptive Imaging Processing XRES	66
4.4	Stärken und Schwächen der Studie	68
4.5	Schlussfolgerung.....	70
5	Zusammenfassung	71
6	Abbildungen und Tabellen.....	74

7	Abkürzungsverzeichnis	76
8	Literaturverzeichnis	77
9	Publikationen	87
10	Danksagung	88
11	Lebenslauf	89

1 Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in den westlichen Industrieländern. Nach Schätzungen des Robert-Koch Institutes treten in Deutschland ca. 57.000 Neuerkrankungen pro Jahr auf [24, 44]. Jede achte bis zehnte Frau ist im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert. Das Mammakarzinom macht mehr als ein Viertel aller Krebserkrankungen der Frau aus (26,8%) und ist mit einer Mortalitätsrate von 26,8 ein bedeutendes Thema in der Onkologie. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird derzeit auf ca. 81% geschätzt [81, 24].

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 63 Jahre und liegt damit 6 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter der Krebserkrankungen im Allgemeinen [24]. Dabei weist die Inzidenz eine deutliche Abhängigkeit vom Alter der Erkrankten auf. So betrug beispielsweise die Anzahl an Neuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2004 bei den Patientinnen im Alter zwischen 35 und 40 Jahren 53/100.000, während die Inzidenz im selben Jahr bei den Patientinnen im Alter zwischen 65 und 70 Jahren mit 303,2/100.000 fast das Sechsfache betrug [24, 44]. Der Inzidenzverlauf zeigt seit den 1970er Jahren eine deutliche Zunahme. Somit hat sich die Brustkrebshäufigkeit in den letzten 30 Jahren ungefähr verdoppelt. In den 1970er Jahren erkrankten nach Schätzungen der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland e.V. ungefähr 60 von 100.000 Frauen an Brustkrebs. Im Jahr 2002 betrug die Inzidenz bereits 130/100.000 Frauen. Das ergibt einen Anstieg von ungefähr 2,5% pro Jahr. Wobei jedoch seit 1995 ein Rückgang der Mortalitätsrate in den entwickelten Ländern verzeichnet werden konnte [44].

Dennoch ist das Mammakarzinom die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland. Beispielsweise mussten im Jahr 2002 17780 Todesfälle in Deutschland durch Brustkrebs registriert werden [81].

Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind hormonelle Faktoren wie beispielsweise eine frühe Menarche, der späte Eintritt in das Klimakterium, die Einnahme von östrogen- und progesteronhaltigen Ovulationshemmern, sowie die Hormonersatztherapie (insbesondere die Kombination aus Östrogenen und Progesteron) bei Beschwerden im Klimakterium oder der Postmenopause. Des Weiteren werden Kinderlosigkeit, ein höheres Alter bei der ersten Geburt, Adipositas und Bewegungsmangel sowie regelmäßiger Alkohol- und Nikotinkonsum mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert [24, 72]. Rund 5-10 % der Brustkrebserkrankungen sind erblich bedingt, wobei nur in seltenen Fällen eine definierte Mutation zu finden ist [81]. Längst nicht alle Genveränderungen in Zusammenhang mit Brustkrebs sind bekannt. Ein Beispiel für einen genetischen Risikofaktor stellt das Breast-Cancer-Gen BRCA1 und BRCA2 dar [12, 24]. Generell besteht bei einer Frau mit familiärer Belastung durch Mutter oder Schwester sowie bei Frauen mit einem bereits therapierten Mammakarzinom oder anderen malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte ein erhöhtes Risiko. Dies gilt ebenso für Frauen mit atypischer duktaler oder lobulärer Hyperplasie in der Eigenanamnese [29]. Außerdem gilt das Alter als weiterer wichtiger populationsbezogener Risikofaktor, da mit höherem Alter das Risiko für eine Frau, an Brustkrebs zu erkranken beträchtlich ansteigt (in Deutschland treten 79% der Erkrankungen nach dem 50. Lebensjahr auf) [81]. In Tabelle 1 sind die Risikofaktoren bewertet nach dem relativen Risiko sowie dem Evidenzlevel noch einmal dargestellt:

Tabelle 1: Risikofaktoren bewertet nach dem relativen Risiko sowie dem Evidenzlevel [81]

Risikofaktoren	Relatives Risiko	Evidenzlevel (Literatur)
Menarche < 11. Lebensjahr	3	3a [83]
Menopause > 54. Lebensjahr	2	3a [68]
Erste Entbindung > 40. Lebensjahr	3	2b [60]
Familiäre Belastung- Verwandte ersten Grades	2	2a [17]
Familiäre Belastung- Hochrisiko	4-10	2a [17]
Vorangegangene benigne Brusterkrankungen ohne Atypien	1,5-2	3a [53]
Atypisch duktales Hyperplasie (ADH)	2-4	2b [23]
DCIS Prämenopausal (sinkend nach 10 Jahren)	4	2b [53]
Brustkrebs kontralateral	2,8-5,9	3a [2]
Gewebsdichte postmenopausal (ACR Grad IV)	3,8-5,2	2b [84]
Körpergewicht >30 BMI Prämenopausal	0,7-2,9	3b [16]
Körpergewicht >30 BMI Postmenopausal	1,9-2	3b [16]
Alkohol (regelmäßig täglich > 1 Glas Bier, oder 1/8 l Wein)	1,3	2b [64]
Bestrahlung im 10.-16. Lebensjahr, Bestrahlung bei M. Hodgkin, altersunabhängig	10	3b [6]
Krebserkrankung als Kind	20	2b [43]
Hormonelle Kontrazeption (sinkend nach Absetzen)	1,25-3,3	2a-3a [42]
Hormontherapie in der Postmenopause (Kombinationstherapie)	1,36	2a [13]

1.1.1 Prävention, Screening

Aus zwei umfangreichen, prospektiv randomisierten Studien aus Russland und China geht hervor, dass durch die geschulte Selbstuntersuchung der Brust die Mortalitätsrate nicht gesenkt werden kann, jedoch diese aber die Wahrscheinlichkeit für eine Gewebeentnahme mit benignem Befund erhöht [74, 85]. Dennoch sollen Frauen mit qualifizierten Informationen eine Möglichkeit zur Erhöhung des Bewusstseins über Veränderungen des Aussehens und Gefühl der Brust erhalten [81].

Trotz wenig umfangreicher Studienlage zur klinischen Untersuchung der Brustdrüse und der Lymphabflussgebiete wird diese in den Stufe-3-Leitlinien empfohlen und im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung für Frauen ab 30 Jahren jährlich angeboten.

Gemäß der Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland ist die Mammographie im Rahmen eines Screeningprogrammes zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode.

Im Juni 2002 wurde durch den deutschen Bundestag und Bundesrat einstimmig die Einführung eines qualitätsgesicherten Mammographie-Screening Programms beschlossen. Bundesweit wurden bis Ende 2008 94 Screening-Einheiten eingerichtet, wobei jede von einem bis maximal zwei Programmverantwortlichen Ärzten geleitet wird. Jede Einheit wiederum ist einem Referenz-Zentrum zugeordnet, welches die Qualitätssicherung überwacht und die teilnehmenden Ärzte und radiologischen Fachkräfte betreut und fortbildet. Jede Frau zwischen 50 und 69 Jahren erhält in einem Abstand von zwei Jahren eine Einladung zum Mammographie-Screening. Die Aufnahmen werden dann von zwei Ärzten unabhängig voneinander beurteilt. Dadurch wird die Sensitivität erhöht. Durch prospektiv-randomisierte Studien wurde gezeigt, dass durch das Screening-Programm eine Reduktion der Brustkrebsmortalität um 20-30% möglich ist [81].

Die Sonographie ist als alleinige Methode der Früherkennung nach aktueller Datenlage nicht empfohlen und sollte als Zusatzuntersuchung genutzt werden [81].

Ebenso ist das Kontrastmittel-MRT nicht für eine Früherkennung geeignet [81].

1.1.2 Diagnose und Staging

Zur Diagnostik von suspekten Befunden in der Brust wird zunächst die vergleichende Inspektion und Palpation beider Mammae, der Axillen und der Supraklavikularregion durchgeführt. Anschließend daran sollten bildgebende Verfahren wie Mammographie, Sonographie und bei spezieller Fragestellung die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden [8].

Ergänzend können die Tumormarker CA 15-3 und CEA bestimmt werden. Diese sind jedoch kein zwingender Bestandteil der Abklärung, insbesondere nicht bei benignen Befunden [22, 82]. Eine endgültige Diagnose kann nur eine Gewebeentnahme liefern. Deshalb sollte diese bei jedem malignomverdächtigem Befund der Patientin empfohlen werden [81]. Je nach Fragestellung stehen für diese interventionelle Diagnostik in der klinischen Routine entsprechend der aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften folgende Methoden zur Verfügung:

- Feinnadelpunktion/ Aspirationszytologie
- Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie
- Vakuumbiopsie
- Exzisionsbiopsie

Die perkutane Biopsie kann mittels Mammographie, Sonographie oder MRT gesteuert werden. Sowohl für die Vakuumbiopsie als auch für die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie konnten bei standardisierter Technik Sensitivitäten zwischen 85-98% (Stanzbiopsie) und 98% (Vakuumbiopsie) sowie eine gute Reproduzierbarkeit erreicht werden [81]. In Deutschland hat die Feinnadelaspiration (FNA) mittlerweile ihren Stellenwert bei der histologischen

Sicherung von suspekten Befunden in der Brust verloren, da sie weder eine histologische Aussage liefert noch seitens der Sensitivität der Stanze überlegen wäre. Jedoch wird sie zur Punktion von symptomatischen Zysten noch eingesetzt. Aktuelles wissenschaftliches Interesse bezüglich der FNA besteht in der zytologischen Klärung des axillären Nodalstatus [30].

Im Falle der Bestätigung der Diagnose Brustkrebs mit lokal fortgeschrittenem Karzinom oder bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung sollte bereits vor Beginn einer Therapie ein Staging erfolgen [82]. Das prätherapeutische Staging beinhaltet eine Röntgen-Thorax Untersuchung, eine Leber-sonographie und eine Skelettszintigraphie. Danach erfolgt die Einteilung nach dem TNM-System der Union for International Cancer Control (UICC), welches in den folgenden Tabellen dargestellt ist:

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [8, 81, 82]:

TX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 mm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut
T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’ orange “), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut
T4c	Vorliegen von T4a und T4b
T4d	Inflammatorisches Karzinom

N1	Metastasen in verschieblichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
N1a	Mikrometastasen < 0,2 cm
N1b	Metastase(n) > 0,2 cm
I	Metastasen in 1-3 Lymphknoten
II	Mateastasen in >3 Lymphknoten
III	Metastase (< 2cm) durchbricht Lymphknotenkapsel
IV	Lymphknotenmetastasen > 2cm
N2	Ipsilaterale axilläre Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert.
N3	Metastasen an ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
Mx	Fernmetastasen wurden nicht untersucht
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: UICC-Stadienverteilung [53]:

Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1mic, T1	N0	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
Stadium III	A	T3	N0	M0
		T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	B	T3	N1, N0	M0
Stadium IV	C	T4	N0, N1, N2	M0
		Alle T	N3	M0
		Alle T	Alle N	M1

1.1.3 Histologische Klassifikation

Zunächst soll eine Übersicht über die WHO-Klassifikation der Mammakarzinome von 2003 gegeben werden [54, 82]:

Nichtinvasiv:

- Intraduktales Karzinom (DCIS)
- Lobuläre Neoplasie (LN)

Invasiv:

- Invasives duktales Karzinom, not otherwise specified, (NOS)
 - Gemischter Typ
 - Pleomorphes Karzinom
 - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
 - Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen
 - Karzinom mit melanotischen Merkmalen
- Invasives lobuläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Invasives kribriiformes Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Muzinöses Karzinom und andere Muzin-reiche Tumoren
 - Muzinöses Karzinom
 - Zystadenokarzinom und zylinderezelliges muzinöses Karzinom
 - Siegelringzell-Karzinom
- Neuroendokrine Tumoren
 - Solides neuroendokrines Karzinom
 - Atypischer Karzinoidtumor
 - Kleinzelliges Karzinom
 - Großzelliges neuroendokrines Karzinom
- Invasives papilläres Karzinom

- Invasives mikropapilläres Karzinom
- Apokrines Karzinom
- Metaplastische Karzinome
 - Rein epitheliale metaplastische Karzinome
 - Plattenepithelkarzinom
 - Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie
 - Adenosquamöses Karzinom
 - Mukoepidermoides Karzinom
 - Gemisches epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom
- Lipidreiches Karzinom
- Sekretorisches Karzinom
- Onkozytäres Karzinom
- Adenoid-zystisches Karzinom
- Azinuszell-Karzinom
- Glykogenreiches Klarzellkarzinom
- Sebazeöses Karzinom
- Inflammatorisches Karzinom

Morbus Paget der Mamille

Nichtinvasive Karzinome

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2003 umfasst die **Lobuläre Neoplasie (LN)** sowohl Veränderungen im Sinne einer atypischen lobulären Hyperplasie als auch das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Die LN tritt in 30-67% der Fälle bilateral auf und ist bei 46-85% der Patientinnen multizentrisch [82]. Die WHO unterscheidet neben der klassischen Form der LN eine pleomorphe Variante, eine Siegelringzell-Variante und den nekrotischen Typ. Diese Unterscheidung ist im Hinblick auf die Therapie relevant [82].

Aufgrund des zunehmenden Einsatzes des mammographischen Screenings macht das **duktale Carcinoma in situ (DCIS)** 15-20% aller Mammakarzinome aus [89]. Die Latenzzeit bis zum Übergang in ein invasiv duktales Karzinom ist mit meist weniger als 10 Jahren im Vergleich zur Latenzzeit des LCIS (bis 25 Jahre) relativ kurz [54]. Das DCIS wird nach der WHO in low-grade, intermediate grade und high grade untergliedert, wobei sich die Einteilung nach der Zytologie, dem Vorhandensein von Nekrosen, den Kalzifikationen und der Architektur (solide, komedoartig, kribriform, mikropapillär oder papillär) richtet. Der solide Typ kommt am häufigsten vor. Den interdisziplinären Stufe-3-Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms zufolge [82] richtet sich das Grading des DCIS nach dem Kerngrad und dem Vorhandensein von komedoartigen Nekrosen. Grundlage hierfür ist sowohl die oben beschriebene WHO-Klassifikation als auch die Van Nuys-Klassifikation, deren prognostische Aussagekraft jedoch aufgrund von fehlenden prospektiven Daten umstritten ist. In einigen Fällen kann die Abgrenzung zwischen einer ADH und einem Low-Grade DCIS schwierig sein, da sich die Zellen zytologisch entsprechen. Dennoch ist diese Abgrenzung aufgrund der klinischen Konsequenzen von Bedeutung. Deshalb wurde in der WHO-Klassifikation (WHO 2003) die Unterscheidung zwischen UDH (gewöhnlich duktales Hyperplasie), ADH und DCIS beibehalten. Fakultativ zusätzlich kann die DIN-Klassifikation herangezogen werden: Dabei handelt es sich bei DIN Grad 1a um eine flache epitheliale Atypie; bei DIN Grad 1B um eine ADH; bei DIN Grad 1C um ein DCIS Grad 1; bei DIN Grad 2 um ein DCIS Grad 2 und bei DIN Grad 3 um ein DCIS Grad 3 [82].

Invasive Karzinome

Ein Karzinom kann gemäß den EU-Leitlinien und der WHO (2003) dann einem „reinen“ histologischen Typ zugeordnet werden, wenn 90% des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen.

Der häufigste Tumortyp ist mit 40-75% das **invasiv duktale Karzinom** [82]. Er setzt sich aus einer heterogenen Gruppe von Tumoren zusammen, die nicht einem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden können.

Mit 5-15% ist das **invasiv lobuläre Karzinom** der zweithäufigste invasive Tumor. Es weist verschiedene charakteristische Merkmale wie beispielsweise die Kleinzelligkeit, ein dissoziiertes infiltrierendes Wachstum und eine begleitende Desmoplasie auf. Innerhalb des Karzinoms unterscheidet man neben der klassischen Form solide, alveoläre, pleomorphe und tubulo-lobuläre Varianten und Mischtypen [82].

Das **Tubuläre Karzinom** ist mit weniger als 2% relativ selten, hat jedoch eine exzellente Prognose. Deshalb ist die korrekte histologische Klassifikation von enormer Bedeutung. Kennzeichnend für das tubuläre Karzinom sind neoplastisch rundlich-ovale Tubuli mit einreihiger kubischer Epithelauskleidung in einem dichten kollagenen Bindegewebe [82]. Diagnosekriterium ist, dass der Tumor zu mehr als 90% aus tubulären Anteilen besteht [82].

Ähnliches gilt für das **muzinöse Karzinom**, das ebenso selten (max. 2%) ist und eine gute Prognose aufweist. Charakteristisch dafür sind gleichförmige Zellen umgeben von extrazellulärem Schleim [82].

Allgemein ist zu sagen, dass das tubuläre, das invasiv kribriforme, das muzinöse und das adenoid-zystische Karzinom eher einen günstigen Verlauf nehmen [73].

Ein histologisches Grading erfolgt bei jedem invasiven Karzinom. Grundlage hierfür ist die Publikation von Elston et al. von 1991 [25]. Dabei bekommt jedes der drei Merkmale Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate jeweils einen Scorewert. Anschließend wird ein Summenscore gebildet, der dann die Malignitätsgrade G1 gut differenziert, G2 mäßig differenziert und G3 schlecht differenziert ergibt [82].

Die beschriebenen histologischen Formen des invasiven Mammakarzinoms lassen sich durch ihre Bildmorphologie voneinander unterscheiden. Darauf wird in späteren Kapiteln dieser Arbeit noch genauer eingegangen.

1.1.4 Lokalisation, Ausbreitung und Metastasierung:

Die prozentuale Verteilung des Mammakarzinoms auf die vier Quadranten der Brust ist unterschiedlich: am häufigsten ist mit 54% der obere äußere Quadrant betroffen. Die Areola mit dem Retromamillärbereich (16%), der medio-kraniale Quadrant (15%), der laterale untere Quadrant (10%) und der mediale untere Quadrant (5%) sind deutlich seltener betroffen [22].

Mammakarzinome, die primär bilateral auftreten, finden sich nur in ca. 1% der Fälle [22].

Zunächst erfolgt die Ausbreitung regionär über die axillären Lymphknoten. Diese werden anatomisch in drei Level unterteilt. Level I befindet sich entlang des thorakodorsalen Gefäß-Nerven-Bündels an der Unterkante des M. pectoralis major. Level II befindet sich zwischen dem M. pectoralis minor und der V. axillaris und Level III medial des M. pectoralis minor [55].

Mammasonographisch stellt die Diagnostik der Axilla eine der größten Herausforderungen dar.

Das Mammakarzinom metastasiert frühzeitig und häufig hämatogen, wobei die Größe des Primärtumors und dessen Geschwindigkeit der Metastasierung direkt positiv korrelieren. Beispielsweise ist ein 5mm großer Tumor in 10% der Fälle metastasiert während bei einem 20 mm großen Befund bereits bei 50% eine Fernmetastasierung stattgefunden hat [54]. Die Lokalisation der Erstmanifestation von Metastasen ist zu 35% ossär und zu 20% pulmonal. Aber auch Metastasen in Pleura und Leber sind häufig [22, 54].

1.1.5 Therapie

Die Therapieoptionen beim Brustkrebs sind vielfältig. In erster Linie richtet sich die Therapie nach dem Stadium der Erkrankung. Grundsätzlich ist dabei zwischen kurativer und metastasierter Situation zu differenzieren. Die Therapie selbst wird dann anhand der unterschiedlichen Risikofaktoren nach Leitlinie und aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften erstellt.

In den letzten 100 Jahren hat das Mammakarzinom einen Paradigmenwechsel von vom Verständnis als Lokalerkrankung hin zur chronischen Systemerkrankung mit lokaler Komponente erfahren [87]. Das Schicksal der Patientin entscheidet sich somit nicht lokal in der Brust sondern systemisch durch die Fernmetastasierung. Während früher die radikale Mastektomie Mittel der Wahl war, beinhaltet das moderne Behandlungskonzept eine möglichst organerhaltende und wenig invasive Tumor Chirurgie in Kombination mit einer Radiotherapie sowie zytostatischer und endokriner Systemtherapie. Dies hat nachweisbar zu einem Rückgang der Mortalität geführt [86, 87].

Kurative Therapie:

Ergibt das Staging keine Metastasierung, so ist in den überwiegenden Fällen eine operative Sanierung zu empfehlen. Abhängig von der Relation zwischen der Größe des Tumors und der Größe der Brust ist eine Brusterhaltung anzustreben. Nach brusterhaltender Operation sollte immer eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, da diese lokal zu einer verbesserten Tumorkontrolle führt und auch die Mortalität gesenkt wird [15]. Nach einer Mastektomie sollte bei erhöhtem Risiko für ein Lokalrezidiv eine Bestrahlung durchgeführt werden [8].

Zusätzlich ist gemäß den interdisziplinären Stufe-3-Leitlinien für die Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, bei Frauen mit einem mittleren und hohen Risiko eine systemische Chemotherapie indiziert [82]. Eine Indikation zur endokrinen systemischen Therapie besteht bei Patientinnen mit Hormonrezeptorpositiven Tumoren [82]. Bei Her-2-neu positiven Tumoren kann zusätzlich eine Behandlung mit Trastuzumab im Sinne einer targeted therapy erwogen werden.

Die primär systemische Therapie kann in Abhängigkeit vom Tumorstadium indiziert sein.

Palliative Therapie:

Besteht bei Therapiebeginn eine nachweisbare Metastasierung, so ist von einer palliativen Situation auszugehen. Ziel der Therapie sollte die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit sein. Die Wahl der Therapie sollte individuell angepasst werden und das Alter, eventuelle Komorbiditäten, den Hormonrezeptorstatus, den Menopausenstatus, den Her-2-neu Status und das Metastasierungsmuster berücksichtigen. Als Option stehen die operative Sanierung des Lokalbefundes, die systemische endokrine Therapie bei positivem Hormonrezeptorstatus, die systemische Chemotherapie, oder die gezielte Behandlung der Metastasen (strahlentherapeutisch, operativ oder medikamentös) zur Verfügung. Die systemische Chemotherapie kann als Monotherapie oder als Polychemotherapie erfolgen [82]. „Targeted Therapies“, die derzeit in der Brustkrebstherapie Einsatz finden, sind zum Beispiel der Her-2-Inhibitor Trastuzumab und der VEGF-Inhibitor Bevacizumab.

1.2 Gutartige Veränderungen der Mamma

Mastitis

Die Mastitis ist eine Entzündung der Brustdrüse und wird unterteilt in die Mastitis puerperalis, die Mastitis non-puerperalis und die periduktale Mastitis. Die Mastitis puerperalis ist bakteriell bedingt und tritt im Wochenbett, meist in der 2. Woche post partum auf. Die Mastitis non-puerperalis ist eine unspezifische Entzündung der Mamma und verzeichnete in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Inzidenz.

Mastopathie

Dazu gehört eine Vielzahl proliferativer und regressiver Veränderungen des Parenchyms. Sie tritt zumeist bilateral auf. Es werden nach Prechtel et al. drei Formen unterschieden [69]:

- Mastopathie Grad I: einfache Mastopathie ohne Epithelproliferationen. Dazu zählen die fibröse und die fibrös-zystische Mastopathie.
- Mastopathie Grad II: einfach proliferierende Mastopathie ohne Atypie. Dazu zählen die die Adenose, die sklerosierende Adenose, die Epitheliose und die Papillome.
- Mastopathie Grad III: atypische duktales oder lobuläre Hyperplasie.

Solide Zyste

Normalerweise handelt es sich dabei um einen mit klar, seröser Flüssigkeit gefüllten Befund, der von einem flachen oder apokrinen Epithel ausgekleidet ist. Ältere Zysten können eingedickt imponieren. Auch eingeblutete Zysten nach Mikrotraumen sind im Drüsenparenchym anzutreffen.

Besondere Beachtung verdienen Zysten mit intrazystischen Vegetationen. Diese Vegetationen müssen dann bezüglich ihrer Dignität histologisch gesichert werden.

Fibroadenom

Das Fibroadenom ist der häufigste benigne Tumor der Mamma. Besonders häufig ist er bei Frauen im gebärfähigen Alter. In sehr seltenen Fällen können in Fibroadenomen Atypien entstehen, die sich meist primär als lobuläre intraepitheliale Neoplasie präsentieren [18].

Lipom

Lipome sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Menschen. Bei Lipomen der Mamma handelt es sich um intramammär gelegenes, abgekapseltes Fettgewebe.

Phylloides Tumor

Hierbei handelt es sich um einen semimaligen, epithelial-mesenchymalen Tumor. Er ist vom Fibroadenom abzugrenzen. Man unterscheidet anhand der vorhandenen Mitosen pro Feld zwischen drei Formen: benigne, borderline sowie maligne Phylloidentumoren [78].

Hamartom

Das Hamartom ist eine benigne, tumorartige Fehlbildung, die pseudokapsulär begrenzt ist und aus Epithel und Fettgewebe besteht. Die Häufigkeit für das Auftreten von malignen Entartungen entspricht der für das entsprechende Mammagewebe zu erwartenden Häufigkeit [36].

1.3 Sonomorphologische Differenzierung von Mammabefunden und gerätetechnische Weiterentwicklung:

In der täglichen Routine werden bei einer Brustsonographie vom Untersucher drei grundlegende Schritte verlangt: 1. Der Untersucher muss einen vorhandenen Befund finden. 2. Er muss die Dignität eines Befundes einstufen und 3. muss er über das weitere Prozedere eine Entscheidung treffen. Dabei trifft der Untersucher auf unterschiedliche Untersuchungsbedingungen wie z. B. Alter der Patientin, Brustdichte oder Voroperationen, die er nicht beeinflussen kann. Ein Faktor, der vom Untersucher beeinflusst werden kann, ist die Technik, die er für die Untersuchung einsetzt [34].

Wie oben bereits beschrieben ist die Sonographie ein elementarer Bestandteil der Mammadiagnostik. Die genannten unterschiedlichen benignen und malignen Mammatumoren unterscheiden sich in Ihrer Sonomorphologie. Klassische sonomorphologische Kriterien wurden in den vergangenen Jahren erarbeitet, um die Befunde voneinander abgrenzen und unterscheiden zu können. Dabei ist zu beachten, dass die Geräteentwicklung über diesen

Zeitraum enorme Fortschritte gemacht hat. Neben der Verbesserung der Schallköpfe (Frequenzerhöhung bis aktuell 17 MHz) wurden prä- und posttransducer gelagerte Bildverbesserungstechniken entwickelt. Dazu gehören maßgeblich die in dieser Arbeit untersuchte Compound-Technik und die Technik der Adaptiven Bildauswertung (XRES Adaptive Image Processing). Bei der Compound-Technik handelt es sich sowohl um eine „Pre-Processing“ (sendeseitige) als auch um eine „Post-Processing-“ (empfangsseitige) Technik, die es ermöglicht, ein Objekt aus verschiedenen Richtungen anzuloten. Dabei wird durch zeitliche Variation eine Wellenfront erzeugt, sodass Ultraschallvektoren die Sonde in verschiedenen Richtungen verlassen. Diese werden anschließend zusammengesetzt und ergeben dann ohne Zeitverzögerung ein aus verschiedenen Blickwinkeln zusammengesetztes Bild. Daraus ergibt sich eine höhere räumliche Auflösung und eine Minimierung von Bildartefakten [79]. Das Prinzip des Compound-Imaging ist in der Abbildung 1 im Vergleich mit der Standard Real-Time Technik schematisch dargestellt.

Erstmals beschrieben wurde die Compound-Technik 1979 von Carpenter et al., der mit einer Frequenz von 2.5MHz das weibliche Becken sowie die Plazenta in der Pränataldiagnostik mithilfe des Real-Time Compound Imaging untersuchte und die entstandenen Bilder mit denen der konventionellen Sonographie verglich [10]. Heutzutage findet diese Technik nicht nur Anwendung für den Ultraschall der Brust, sondern wird auch in diversen anderen medizinischen Bereichen wie zum Beispiel zur Sonographie peripherer Blutgefäße und zur Beurteilung muskuloskeletaler Verletzungen eingesetzt [26].

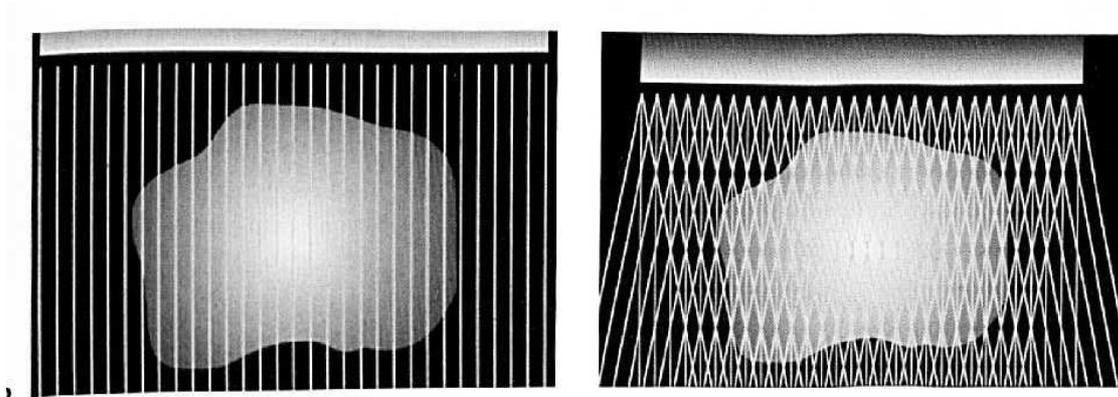
Bei der adaptiven Bildauswertungstechnik (XRES Adaptive Image Processing) handelt es sich um eine Technik der Signalnachverarbeitung (Post-Processing), die auf mathematischen Filterlogarithmen basiert. Dabei werden die Rohdaten der Signale analysiert und entsprechend optimiert [79]. Grundlage für die Entwicklung der XRES-Technik war ursprünglich eine in der Kernspintomographie anwendbare Methode zur Bildverbesserungstechnik [62].

Diese Technik wurde entwickelt um sowohl Bildartefakte zu reduzieren als auch einzelne Strukturen und deren Begrenzungen besser darstellen zu können [62].

Des Weiteren gewinnt die minimalinvasive Mammaintervention immer mehr an Bedeutung. Die Anwendung von Compound Image und XRES bieten einen deutlichen Vorteil bei der Durchführung minimalinvasiver Mammainterventionen. In der konventionellen Sonographie musste die Biopsienadel um sie exakt abzubilden, parallel zum Schallkopf geführt werden. Bei einer Biopsie mithilfe des Compound-Imaging und des XRES ist eine Biopsie in einem Winkelbereich von bis zu 30° möglich. Somit sinkt die Verletzungsgefahr der Thoraxwand bei einer Punktion, da sich die Nadel durchgehend bildgebend darstellen lässt [34].

Diese Bildoptimierungstechniken führen jedoch auch zu einer Veränderung der sonomorphologischen Dignitätskriterien, die entsprechend untersucht und dem neuen gerätetechnischen Standard angepasst werden müssen. Da es hierzu bisher kaum Datenmaterial gibt soll in dieser Arbeit besonderes Augenmerk auf die Dignitätskriterien unter Verwendung von Bildoptimierungstechniken gerichtet werden [55].

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Realtime-Linear Transducers [55]



a: Standard-Realtime-Technik mit parallelen Schalllinien entlang einer Schallrichtung (Simplexscan)

b: Realtime-Compound-Scan: das Bild wird durch mehrfache Repetition unterschiedlich zielversetzter Schallimpulse simultan aus unterschiedlichen Richtungen zusammengesetzt.

Abbildung zum Prinzip eines Real-Time-Linear-Transducers aus Madjar, H., Kursbuch Mammasonographie. Ein Lehratlas nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 2005. 2., komplett aktualisierte Auflage.

1.4 Dignitätskriterien

Für die Beurteilung von Herdläsionen durch den Ultraschall ist das Vorhandensein dieser bereits oben genannten sonomorphologischen Kriterien essenziell. Dies ermöglicht eine Aussage über die mögliche Dignität eines Befundes. Die Mammasonographie wird längst nicht mehr nur für die alleinige Differenzierung gebraucht, ob ein Befund zystisch oder soliden Ursprungs ist. Vielmehr dient sie zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Befunden [39, 50, 80]. Deshalb ist es unumgänglich, die Befunde nach verschiedenen Kriterien zu beurteilen und einzuteilen. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Dignitätskriterien dargestellt:

Tabelle 4: Tumorkriterien [56]

Lokalisation	Seite, Uhrzeit, Mamillen- und Hautabstand
Tumorgröße	3 senkrechte Achsen, einschließlich Maximaldurchmesser
Form	rund, oval, irregulär
Achse	horizontal, vertikal, indifferent (rund), nicht messbar
Rand	glatt, gelappt, mikrolobuliert, unscharf, anguliert, spikuliert
Echoreicher Randsaum	vorhanden, nicht vorhanden
Echogenität	echofrei, echoarm, echogleich, echoreich, komplex
Schallfortleitung	abgeschwächt, indifferent, verstärkt, gemischt

(in Anlehnung an die ACR-BI-RADS-US-Klassifizierung)

Eine irreguläre Form, eine vertikale Ausrichtung, ein mikrolobulierter, angulierter oder spikulierter Rand, eine echoarme oder komplexe Binnenstruktur und eine Schallabschwächung sprechen eher für Malignität. Während runde oder ovale, horizontal ausgedehnte, eventuell echofreie Tumoren mit glattem Rand oder einer Schallverstärkung eher auf einen benignen Befund hindeuten [56]. Diese Kriterien wurden in der bisherigen Literatur jedoch ohne adaptive Bildauswertungstechniken diskutiert.

1.5 Die BI-RADS-Klassifikation

Im Jahre 1999 bildete das American College of Radiology (ACR) eine Arbeitsgruppe (International Expert Working Group), die es zum Ziel hatte, eine Einteilung zur Befundinterpretation bei Herdbefunden in der Brust zu erstellen. Diese sollte analog zu der bereits langjährig für die Mammographie etablierten BI-RADS-Klassifikation eine standardisierte Methode zur Befundinterpretation und für das weitere Vorgehen festlegen. Ende 2003 wurde das Ergebnis vom ACR als Teil des Breast Imaging Atlas veröffentlicht. Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) erarbeitete eine deutsche Version, die 2005 veröffentlicht wurde.

BI-RADS bedeutet „**B**reast **I**maging **R**eporting and **D**ata **S**ystem“. Durch diese Klassifizierung soll die intra-und interobserver-Variabilität (also die unterschiedliche Interpretation eines Befundes durch den gleichen bzw. zwischen zwei oder mehreren unterschiedlichen Untersuchern) minimiert werden [56]. Des Weiteren soll dadurch die Kommunikation zwischen den Untersuchern vereinfacht und Fehlinterpretationen von Befundberichten vermieden werden [4]. Zusätzlich soll durch die standardisierte Terminologie und eine abschließende Dignitätseinstufung eine verbesserte Reproduktivität und Vergleichbarkeit erreicht werden [4].

Gemäß dem Breast Imaging Reporting and Data System Atlas werden 7 Kategorien unterteilt [70]:

BI-RADS 0 bedeutet, dass keine Befundbeurteilung möglich und somit weitere (bildgebende) Diagnostik erforderlich ist.

In die Kategorie **BI-RADS 1** werden alle Normalbefunde (negativ) eingeteilt. Die Malignomwahrscheinlichkeit in dieser Kategorie beträgt 0%.

Die Kategorie **BI-RADS 2** umfasst alle gutartigen Herdbefunde. Die Malignomwahrscheinlichkeit beträgt hier ebenfalls 0%.

Bei einem **BI-RADS 3** Befund handelt es sich um einen wahrscheinlich gutartigen Befund mit einer Malignomwahrscheinlichkeit von $\leq 2\%$.

Ein Befund der Kategorie **BI-RADS 4** ist ein suspekter, abklärungsbedürftiger Befund. Die Malignomwahrscheinlichkeit in dieser Kategorie liegt zwischen 2 und 95%. Bei einem Befund, der als **BI-RADS 5** eingestuft wird handelt es sich um einen hochgradig karzinomverdächtigen Befund mit einer Malignomwahrscheinlichkeit von über 95%.

BI-RADS 6 steht für ein histologisch gesichertes Karzinom.

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) entwickelte in Anlehnung an die BI-RADS-Kategorien eine BI-RADS-analoge DEGUM-Klassifikation. Diese ist in Tabelle 7 im Kapitel Material und Methoden dargestellt und diente zur Beurteilung der in dieser Arbeit erhobenen Befunde.

1.6 Brustdichte

Die Beurteilung eines Befundes in der Brust hängt maßgeblich von der Dichte des Drüsenparenchyms ab, da sich zum einen die Interpretationsfähigkeit des Parenchyms je nach Dichte und Bildgebung verändert und zum anderen, da das relative Risiko für Brustkrebs mit zunehmender Brustdichte ansteigt [46]. Daher wurde vom American College of Radiology (ACR) eine Einteilung der Brustdichte in vier Dichtegrade in Abhängigkeit von der Echotextur des Gewebehintergrundes erstellt. Diese ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 5: Einteilung der Brustdichte [56]:

Grad I	fibroglanduläres Gewebe < 25% Involutionenbrust
Grad II	fibroglanduläres Gewebe 25–50% Teilinvolution
Grad III	fibroglanduläres Gewebe 51–75% weitgehend dichter Drüsenkörper
Grad IV	fibroglanduläres Gewebe > 75% sehr dichter Drüsenkörper

Dies sollte ergänzt werden durch eine Beschreibung der Bruststruktur bzw. Architektur, die z. B. bei ausgeprägten Mastopathien reduziert ist: homogen vs.inhomogen.

1.7 Fragestellung

Die interventionelle Diagnostik von Herdbefunden der Brust hängt maßgeblich von der Bildgebung ab. Die Sonographie der Brust hat sich mittlerweile als Standardverfahren etabliert und entwickelt sich rasant weiter.

Ziel dieser Arbeit ist es, zum einen die BI-RADS-Klassifikation in Bezug auf ihre Vorhersagekraft für Malignität zu beurteilen und zum anderen die sonomorphologischen Kriterien unter Verwendung der Bildoptimierungstechnik des Compound Imaging sowie des XRES Adaptive Image Processing zu untersuchen und mit der Histologie der Befunde zu vergleichen.

Dabei soll eine Graduierung der Dignitätskriterien im Sinne ihrer Wertigkeit durchgeführt werden.

Hierzu sind in der Literatur bisher keine Daten publiziert worden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum zwischen Juli 2005 und Juni 2007 wurden im Universitäts-Brustzentrum der Frauenklinik Tübingen 2743 Patienten im Alter zwischen 15 und 98 Jahren minimal-invasiv Gewebeproben entnommen. In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, deren Sonographiebilder mithilfe der XRES-Technik und im CT-Mode (Compound-Image) gemacht wurden, deren Daten vollständig erhoben wurden und deren Biopsie unter sonographischer Kontrolle durchgeführt wurde. Somit umfasst das Kollektiv dieser Studie 460 Patienten. In allen Fällen bestand bereits ein Verdacht auf einen Herdbefund. Bei allen Patienten lag zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie das pathologische Ergebnis der Gewebeprobe vor.

In allen Fällen wurde im Rahmen der schriftlichen Untersuchungsaufklärung eine Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Nutzung der Krankheitsdaten und Ergebnisse eingeholt.

Von Seiten der Ethikkommission bestanden keine Bedenken gegenüber der durchgeführten Studie.

2.2 Sonographiegeräte

Zur Verwendung kamen die Ultraschallgeräte iU 22 und HD11 von der Firma Philips (Hamburg, Germany). Alle Befunde wurden mit einem linearen Schallkopf (linear array) und einer Frequenz von 12 MHz beurteilt. Die Schallkopfbreite beträgt 50 mm. Die verwendeten Geräte beinhalten die bereits oben erwähnten Techniken „SonoCT Real-Time Compound Imaging“ und „XRES Adaptive Image Processing“.

2.3 Datenerfassung und Befunderstellung

Alle Informationen über Patientendaten (Stammdaten, Indikation, Krankengeschichte, Untersuchungen, operative Eingriffe sowie vorliegende Bildgebung) wurden durch das SAP-System der Universitäts-Frauenklinik retrospektiv erfasst und in einer Datenbank gespeichert (Office Access® 2003, Microsoft, Redmond, USA).

Alle Befunde der in die Studie aufgenommenen Patienten waren durch 7 erfahrene Gynäkologen im Ultraschall hinsichtlich ihrer Dignitätskriterien, der BI-RADS-Klassifikation, der Größe des Befundes und der genauen Lokalisation (Seite, Uhrzeit, Mammillenabstand) beurteilt worden. Die Dignitätskriterien umfassten Form, Achse, Rand, Echogenität und Schallfortleitung. Die erfassten Charakteristika der Kriterien sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Alle Befunde wurden nach den BI-RADS-analogen DEGUM-Kriterien klassifiziert, die in Tabelle 7 dargestellt sind. Die Brustdichte wurde entsprechend dem ACR klassifiziert und dokumentiert.

Die pathologische Aufarbeitung wurde nach Standardprotokoll entsprechend der S3-Leitlinie durchgeführt.

Die im Rahmen dieser Studie erfassten Daten wurden elektronisch mit der Software Microsoft® Excel 2003 und SPSS® 15.0 zur statistischen Analyse gespeichert und verarbeitet.

Tabelle 6: Dignitätskriterien

Form	<ul style="list-style-type: none">• Rund• Oval• Polymorph
Achse	<ul style="list-style-type: none">• Horizontal• Vertikal• Indifferent
Rand	<ul style="list-style-type: none">• Glatt• Gelappt• Unscharf
Echogenität	<ul style="list-style-type: none">• Echofrei• Echoarm• Echoreich• Komplex
Schallfortleitung	<ul style="list-style-type: none">• Verstärkt• Indifferent• Abgeschwächt• Gemischt

Tabelle 7: BI-RADS-analoge DEGUM-Kriterien [56, 70]

Kategorie 0	eingeschränkt beurteilbar: z. B. bei Makromastie und ausgeprägter fibröser Mastopathie mit starker Schallabsorption	weitere bildgebende Abklärung erforderlich
Kategorie 1	unauffällig: Normalbefund ohne Herd, Architekturstörung oder Hautverdickung	keine weiteren Maßnahmen, eventuell ergänzend Vergleich mit Mammographie
Kategorie 2	gutartig: z. B. Zysten, Lymphknoten, Brustimplantate, verlaufs- konstante Narben, verlaufskonstante typische Fibroadenome	keine Punktion nötig, nur bei Symptomatik
Kategorie 3	wahrscheinlich gutartig: z. B. solide, ovale, hautparallel orientierte, scharf begrenzte Fibroadenome, komplizierte Zysten und traubenförmige Mikrozysten	kurzfristige Verlaufskontrolle empfohlen; eventuell Punktion
Kategorie 4	suspekt: solide Herde ohne obige typische Benignitätskriterien	(Stanz-)Biopsie empfohlen
Kategorie 5	wahrscheinlich maligne: mehrere typische Malignitätskriterien	Abklärung erforderlich

Das ACR BI-RADS-US-Lexicon sieht zusätzlich die **Kategorie 6** für **histologisch gesicherte** Malignität vor. Um für die sonographische Dignitätsbeurteilung eine klare Trennung der Begriffe zu ermöglichen, wurde die Kategorie 6 von der DEGUM-Konsensuskonferenz mehrheitlich abgelehnt. Größenzunahme solider Herde oder Entwicklung verdächtiger Befundmerkmale bei Verlaufskontrolle führt zur Höherstufung oder BI-RADS-0-Einstufung; Befundkonstanz solider Herde im Verlauf zur Tieferstufung.

2.4 Statistische Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, in der die einzelnen Dignitätskriterien bezüglich ihrer Wertigkeit überprüft und miteinander verglichen werden sollten. Zunächst wurde zur Prädiktion der malignen Befunde eine univariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Ziel der logistischen Regressionsanalyse ist es, einen Zusammenhang zwischen einer Abhängigen und einer unabhängigen Variablen festzustellen. In diesem Fall ist die Unabhängige immer das Dignitätskriterium, die abhängige Variable ist Malignität (1) oder Benignität (0). Verglichen werden die möglichen Sonographie-Befunde mit dem Ultraschallparameter, der am ehesten für Benignität spricht. Dieser hat den Odds Ratio-Wert „1“. Ein Wert unter „1“ reduziert die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund, ein Wert über „1“ erhöht das Risiko.

Basierend auf den signifikanten Werten der univariaten, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Für die multivariate Regressionsanalyse wurde eine ROC-Kurve (receiver operating characteristics) zur Beurteilung der Detektions- und Falsch-Positiv-Raten erstellt. Für die Detektionsraten wurden aufgrund des Regressionsmodells fixierte Falsch-Positiv-Raten bei der Prädiktion maligner Befunde ermittelt. Die Verteilung der BI-RADS-Kategorisierung wurde erfasst und hinsichtlich des positiv prädiktiven Wertes (ppV), des negativ prädiktiven Wertes (npV), der Falsch-Positiv-Rate (=1-Spezifität) und der Sensitivität beurteilt. Die genannten Werte wurden mithilfe der folgenden Formeln ermittelt:

$$PPV = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven Befunde}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven Befunde}}$$

$$NPV = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen Befunde}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen Befunde}}$$

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven Befunde}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen Befunde}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen Befunde}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven Befunde}}$$

PPV und NPV wurden für jede BI-RADS-Klassifikation einzeln berechnet. Sensitivität und Spezifität bzw. die Falsch-Positiv-Rate sowie ein Gesamt-PPV und –NPV wurden analog zu der Studie von Müller-Schimpfle et al. berechnet, indem Befunde der BI-RADS-Kategorie 2 und 3 als negativ eingestuft und Befunde der BI-RADS-Kategorie 4 und 5 als positiv eingestuft zählten [66]. Zur Ermittlung der Signifikanz wurden der p-Wert und das 95%-Konfidenzintervall errechnet. Bei allen Tests wurde ein $p < 0,05$ und ein 95%-Konfidenzintervall, welches den Wert 1 nicht enthielt, als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Retrospektiv wurden alle Patienten erfasst, denen in dem Zeitraum zwischen Juli 2005 und Juni 2007 im Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen minimal-invasiv Gewebeproben entnommen worden waren. Dabei handelt es sich um 2743 Patienten im Alter zwischen 15 und 98 Jahren. Es wurden jedoch nur diejenigen Patienten in die Studie eingeschlossen, die den Einschlusskriterien entsprachen (Sonographiebilder im CT-Mode und mithilfe von XRES erstellt, Vorhandensein der vollständigen Daten und Biopsie unter Ultraschall-Kontrolle).

In diese Studie wurden 460 Patienten eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 50,9 Jahren (Range: 17,5- 91,3 Jahre). Das Patientenkollektiv umfasst 4 männliche und 456 weibliche Patienten.

3.2 Biopsiemethoden

Zur Gewinnung des Gewebes kamen verschiedene Biopsiemethoden unter sonographischer Kontrolle zur Anwendung, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind:

Tabelle 8: Biopsiemethoden:

Biopsiemethode	Anzahl	%
Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie 14G	390	84,8
Vakuumbiopsie 11G	16	3,5
Vakuumbiopsie 8G	36	7,8
Hautpunch	6	1,3
Vakuumbiopsie 12G	1	0,2
Vakuumbiopsie 9G	11	2,4
Gesamt	460	100

G= Gauge: bezeichnet den Außendurchmesser der verwendeten Kanüle

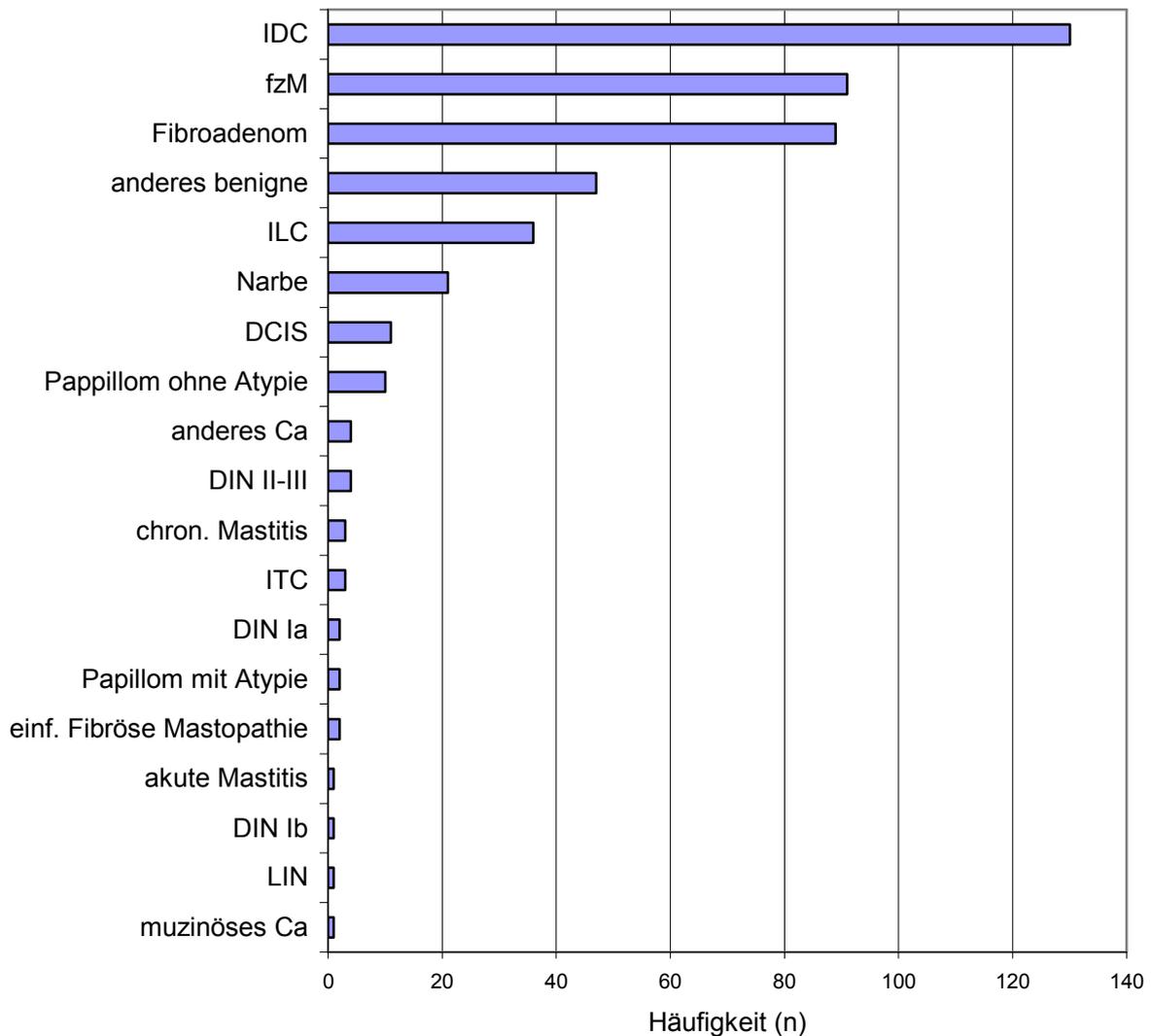
3.3 Histologische Ergebnisse

Die histologische Befunderhebung ergab folgendes Verteilungsmuster:

Tabelle 9: Histologiebefunde

Histologiebefund	Anzahl	Prozent (%)
IDC	130	28,3
fzM/einfach-fibröse Mastopathie	93	20,2
Fibroadenom	90	19,6
Anderes benigne	47	10,2
ILC	36	7,8
Narbe	21	4,6
DIN 1c-3	15	3,3
Papillom ohne Atypie	10	2,2
Anderes Karzinom	4	0,9
Chronische Mastitis	3	0,7
ITC	3	0,7
Papillom mit Atypie	2	0,4
DIN 1a	2	0,4
Akute Mastitis	1	0,2
DIN 1b	1	0,2
LIN	1	0,2
Muzinöses Carcinom	1	0,2
Gesamt	460	100

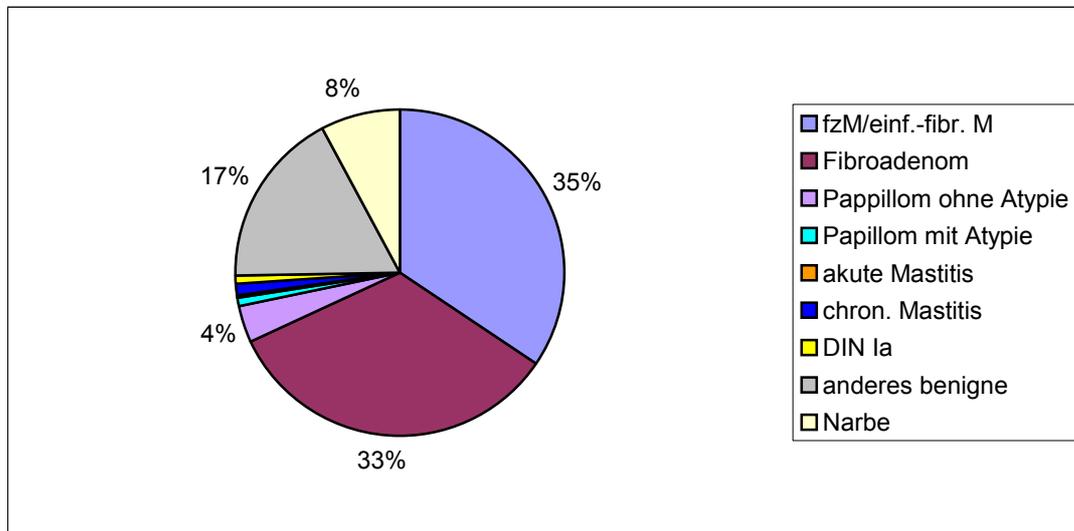
fzM- fibrös-zystische Mastopathie, DIN 1b- Duktale Intraepitheliale Neoplasie, LIN- lobuläre intraepitheliale Neoplasie, DIN 1c-3- Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad 1c, 2 und 3, IDC- invasiv duktales Carcinom, ILC- invasiv lobuläres Carcinom, ITC- invasiv tubuläres Karzinom, DIN 1a- Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad 1a (benigne).

Abbildung 2: Histologiebefunde

fzM- fibrös-zystische Mastopathie, DIN 1b-duktale intraepitheliale Neoplasie Grad 1b, LIN-lobuläre intraepitheliale Neoplasie, DIN 1c-3- Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad 1c, 2 und 3, IDC- invasiv duktales Carcinom, ILC- invasiv lobuläres Carcinom, ITC- invasiv tubuläres Karzinom, DIN 1a- Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad 1a (benigne), IDC+DIN- invasiv duktales Carcinom mit duktaler intraepithelialer Neoplasie.

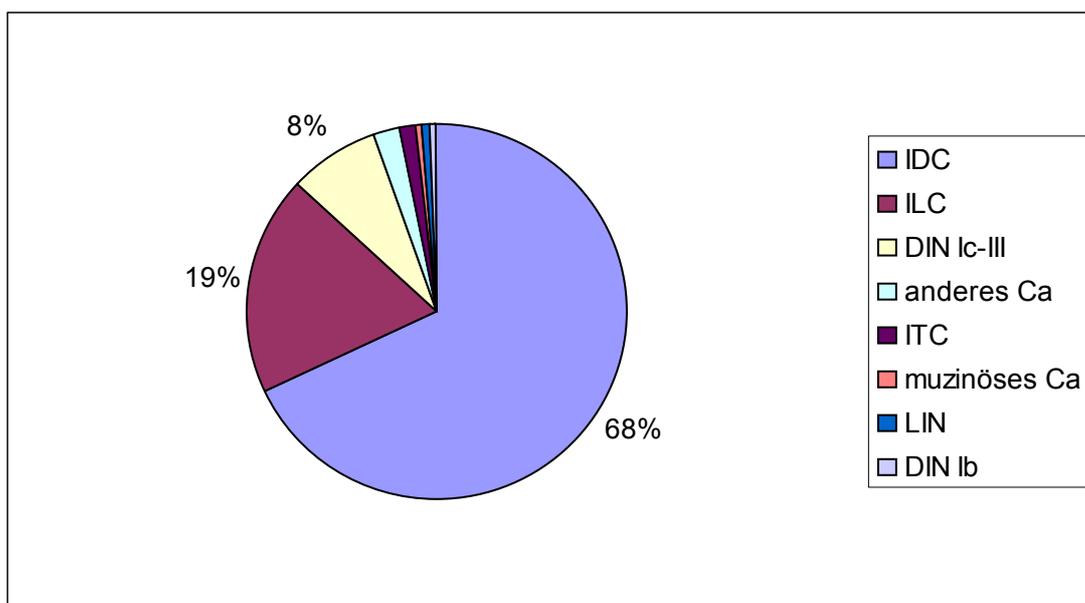
In den Abbildungen 3 und 4 sind die Anteile der einzelnen histologischen Befunde an der benignen beziehungsweise malignen Gruppe dargestellt. Dabei wurde die DIN Ib als maligne gewertet.

Abbildung 3: Benigne histologische Befunde



fzM= fibrös-zystische Mastopathie und einfach fibröse Mastopathie, DIN Ia= Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad I

Abbildung 4: Maligne histologische Befunde



DIN Ib=Duktale Intraepitheliale Neoplasie, LIN= Lobuläre intraepitheliale Neoplasie, DIN Ic-III= Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad Ic (=Duktales Carcinoma in situ), IDC= invasiv duktales Carcinom, ILC= Invasiv lobuläres Carcinom, ITC= invasiv tubuläres Carcinom

3.4 Die Beurteilung der Befunde nach BI-RADS

In der folgenden Tabelle wurden die durch die Untersucher bei der Sonographie des Herdbefundes eingegebenen BI-RADS-Werte mit der endgültigen Histologie der Befunde verglichen:

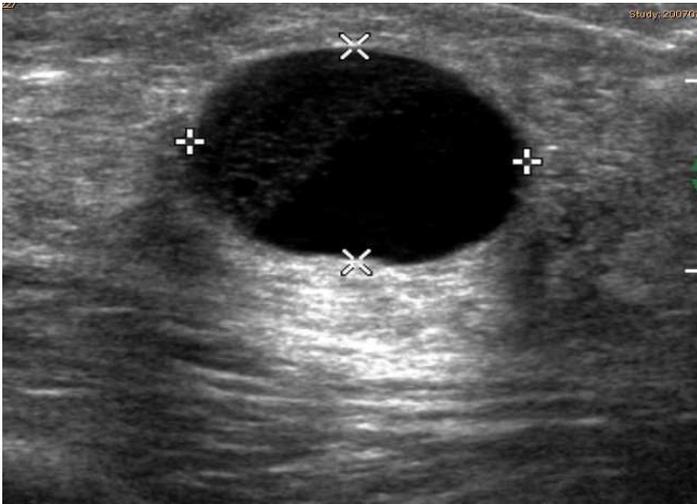
Tabelle 10: Befunde nach BI-RADS

BI-RADS-Klassifikation	Anzahl (n)	Prozent (%)	benigne n (%)	maligne n (%)
2	22	4,8	21 (95,5%)	1 (4,5%)
3	157	34,1	150 (95,5%)	7 (4,5%)
4	146	31,7	89 (61%)	57 (39%)
5	135	29,3	9 (6,7%)	126 (93,3%)
Gesamt	460	100	269 (58,7%)	191 (41,3%)

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass 21 von 22 der als BI-RADS 2 eingestuft Befunde benigne waren. Es handelt sich hierbei nur um eine geringe Anzahl an BI-RADS 2 Befunden (n=22), da die Indikation zur Biopsie eines Befundes mit BI-RADS 2 nur selten gestellt wird. Die Biopsien wurden auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen durchgeführt, die die histologische Sicherung des Befundes gefordert hatten. Ein BI-RADS 3 Befund ergab in 4,5% der Fälle eine maligne Histologie. Damit liegt das Ergebnis leicht über der in der Literatur angegebenen Malignitätswahrscheinlichkeit von $\leq 2\%$ für BI-RADS 3 klassifizierte Befunde [70]. Zwischen der Kategorie 4 und 5 besteht ein deutlicher Unterschied in Bezug auf die Malignitätswahrscheinlichkeit. Von den BI-RADS 4 Befunden waren 39% maligne, während 93,3% der BI-RADS 5 Befunde zu einem malignen histologischen Endpunkt führten.

Die Abbildungen 5-8 zeigen Bildbeispiele für Sonographiebilder, die in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden:

Abbildung 5: BI-RADS 2

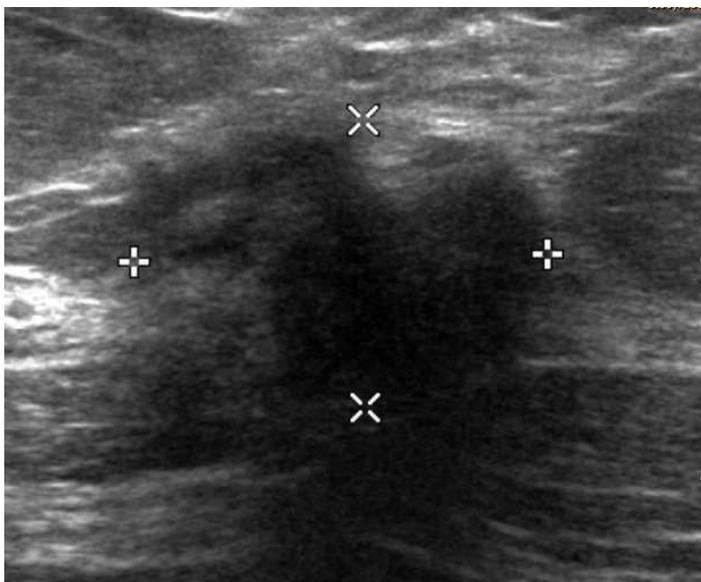


BI-RADS 2: glatter Rand, ovale Form, Achse horizontal, echoleerer Befund, Schallfortleitung verstärkt.

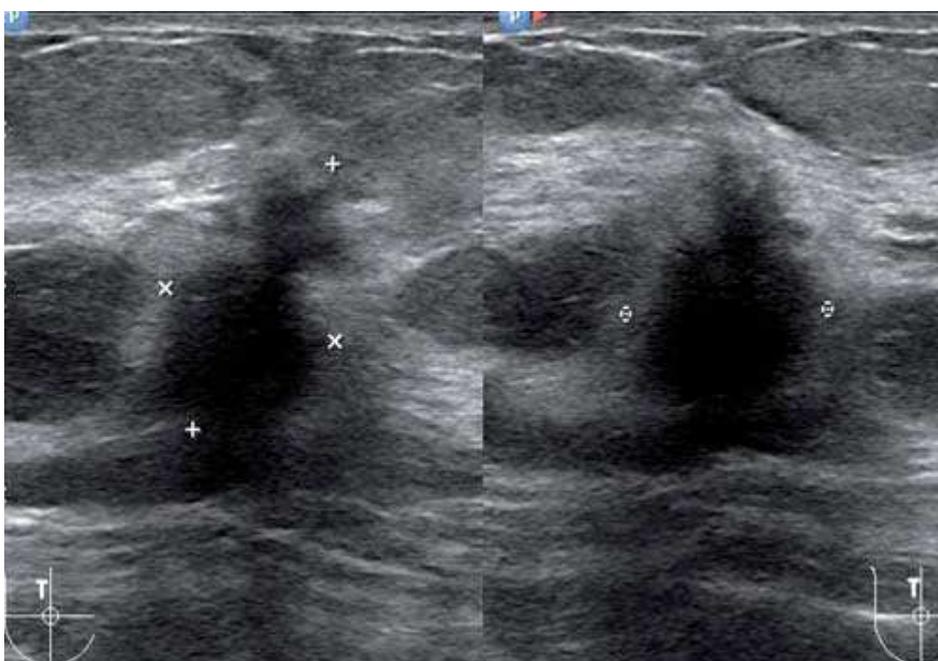
Abbildung 6: BI-RADS 3



BI-RADS 3: runde Form, Achse horizontal, Rand glatt, echoarm, Schallfortleitung indifferent.

Abbildung 7: BI-RADS 4

BI-RADS 4: polymorphe Form, Achse indifferent, Rand unscharf, echoarm, Schallfortleitung abgeschwächt.

Abbildung 8: BI-RADS 5

BI-RADS 5: polymorphe Form, Achse vertikal, Rand unscharf, Echogenität komplex, Schallfortleitung abgeschwächt.

3.5 Positive und negative Vorhersagewerte, Sensitivität und FPR der BI-RADS-Klassifikation

Um eine Aussage über die Vorhersagekraft der BI-RADS-Klassifikation zu erhalten, wurden die in die BI-RADS-Kategorien 4 und 5 eingestuften Befunde als positiv und die in die Kategorie 2 oder 3 eingestuften Befunde als negativ in Bezug auf Malignität gewertet. Als Grundlage für die Bestimmung diente die Tabelle 10, in der die Befunde nach BI-RADS beurteilt wurden.

Tabelle 11: PPV, NPV, Sensitivität und FPR für die Detektion von malignen Befunden

endgültige Histologie	Gesamt	BI-RADS 2 oder 3	BI-RADS 4 oder 5	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivität (%)	FPR (%)
maligne	191	8	183	65,1	95,5	95,8	36,5
benigne	269	171	98				
Summe	460	179	281				

PPV= positive predictive Value, NPV= negative predictive Value, Sensitivität= Detektionsrate, FPR= Falsch-Positiv-Rate= 1-Spezifität

Die Falsch-Positiv-Rate, d.h. die Anzahl der Befunde bei denen ein benigner Befund als maligne eingestuft wurde, lag bei der durchgeführten Studie bei 36,5%. Daraus ergibt sich eine Spezifität von 63,5%. Die Sensitivität beträgt 95,8%. Der positive Vorhersagewert für Malignität beträgt 65,1%. Der negativ prädiktive Wert für liegt bei 95,5%. In der folgenden Tabelle wurde der negative und positive prädiktive Wert noch einmal einzeln für jede BI-RADS-Klassifikation errechnet:

Tabelle 12: PPV und NPV der einzelnen BI-RADS-Kategorien

BI-RADS	Gesamt	Maligne	Benigne	PPV (%)	NPV (%)
2	22	1	21	4,5	95,5
3	157	7	150	4,5	95,5
4	146	57	89	39	61
5	135	126	9	93,3	6,7
Summe	460	191	269		

PPV= positive predictive value, NPV= negative predictive value

3.6 Vergleich der malignen und benignen Befunde hinsichtlich ihrer Dignitätskriterien

Von den insgesamt 460 sich in dieser Studie befindlichen Patienten haben 268 (58,3%) eine benigne und 192 (41,7%) eine maligne Histologie. Es wurden zwei Gruppen gebildet: diejenigen mit einer benignen und diejenigen mit einer malignen Histologie. Diese beiden wurden getrennt voneinander nach der Häufigkeit der einzelnen Dignitätskriterien beurteilt und können somit verglichen werden.

Tabelle 13: Vergleich der sonomorphologischen Dignitätskriterien bei benignen und malignen Befunden:

		Benigne		Maligne		Chi Square	Σ
Form						p≤0,0001	
	rund	33	80,5%	8	19,5%		41
	oval	151	87,3%	22	12,7%		173
	polymorph	85	34,6%	161	65,4%		246
Achse						p≤0,0001	
	horizontal	165	76,0%	52	24,0%		217
	indifferent	30	34,9%	56	65,1%		86
	vertikal	74	47,1%	83	52,9%		157
Rand						p≤0,0001	
	glatt	132	89,2%	16	10,8%		148
	gelappt	28	39,4%	43	60,6%		71
	unscharf	109	45,2%	132	54,8%		241
Echogenität						p=0,024	
	echoleer	15	75,0%	5	25,0%		20
	echoarm	225	56,4%	174	43,6%		399
	echoreich	18	85,7%	3	14,3%		21
	komplex	11	55,0%	9	45,0%		20
Schallfortleitung						p≤0,0001	
	verstärkt	38	76,0%	12	24,0%		50
	indifferent	168	69,1%	75	30,9%		243
	abgeschwächt	55	37,7%	91	62,3%		146
	vermischt	3	33,3%	6	66,7%		9
	Auslöschung	5	41,7%	7	58,3%		12

Bei allen Dignitätskriterien war die Verteilung zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Befunden signifikant unterschiedlich.

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass bei den benignen Befunden der glatte Rand (89,2%) am häufigsten ist. Am zweithäufigsten ist dort eine ovale Form (87,3%) zu finden. In 85,7% stellt sich das Binnenecho echoreich dar und bei 80,5% der benignen Befunde ist die Form rund. Eine verstärkte Schallfortleitung sowie eine horizontale Achse sind bei 76% zu finden.

Bei den malignen Befunden dagegen ist eine vermischte Schallfortleitung (66,7%) am häufigsten zu finden. In 65,4% der Fälle stellt sich die Form polymorph da und in 65,1% ist die Achse indifferent. Der Rand ist bei den

malignen Befunden in 60,6% der Fälle gelappt und in 54,8% unscharf. Bei der Echogenität ist die komplexe Echogenität mit 45% am häufigsten zu finden.

Zur besseren Übersicht sind die signifikanten Ergebnisse geordnet nach den einzelnen Kriterien noch einmal graphisch dargestellt:

Abbildung 9: Form ($p \leq 0,0001$)

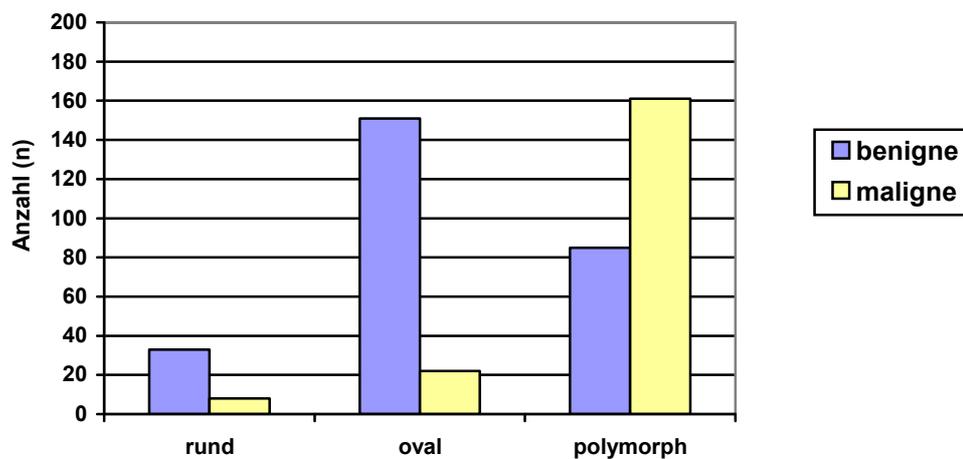


Abbildung 10: Achse ($p \leq 0,0001$)

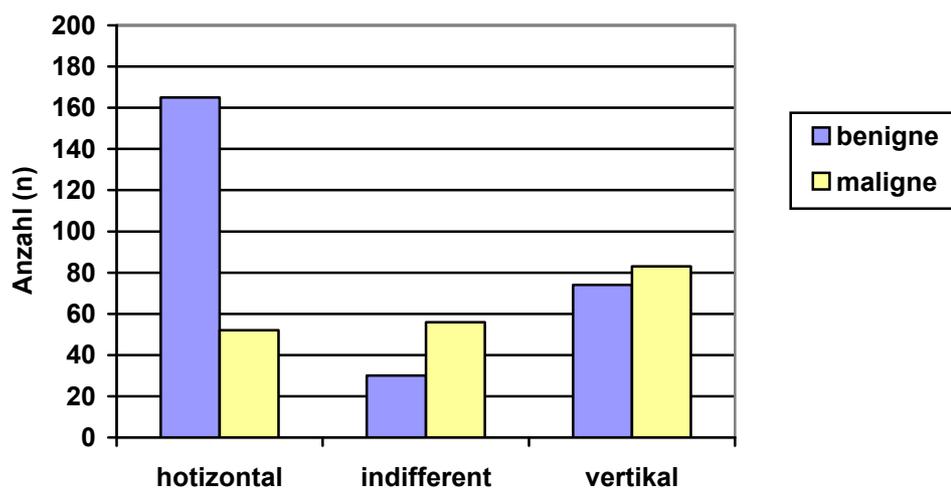


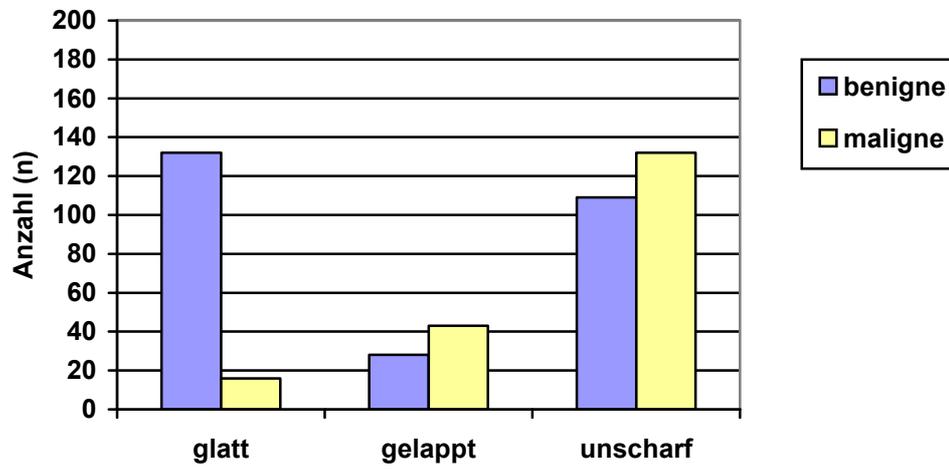
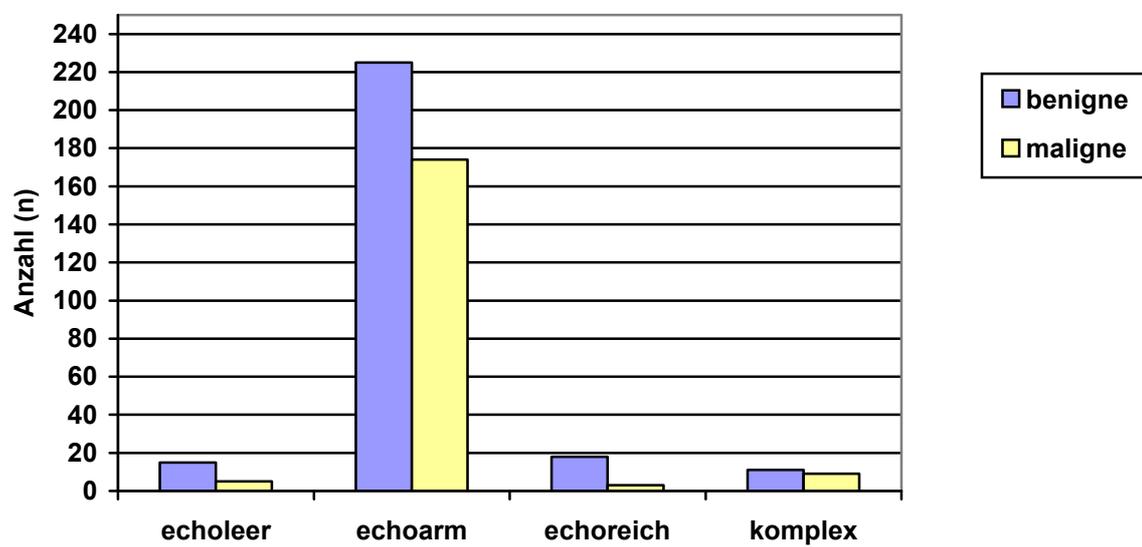
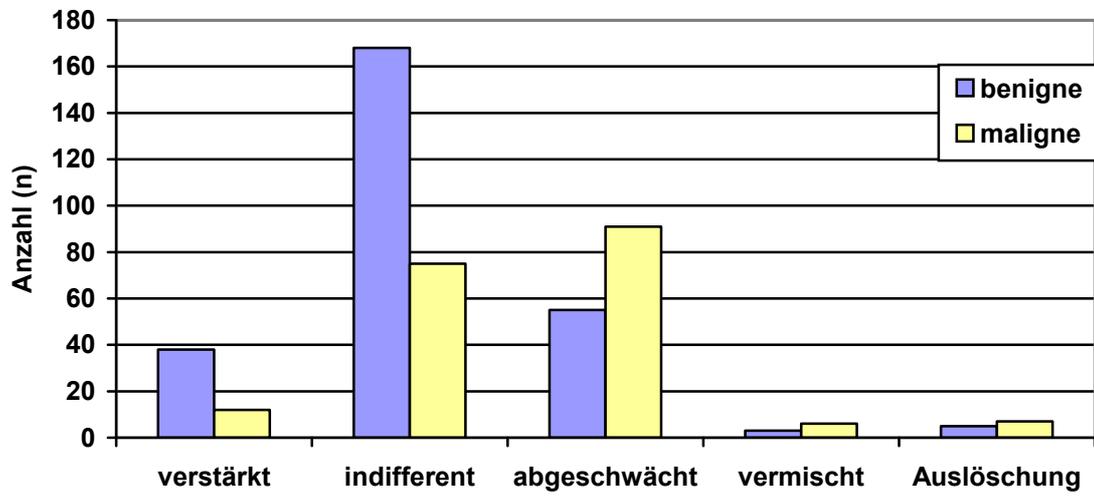
Abbildung 11: Rand ($p \leq 0,0001$)Abbildung 12: Echogenität ($p=0,024$)

Abbildung 13: Schallfortleitung ($p \leq 0,0001$)

3.7 Univariate logistische Regressionsanalyse der einzelnen Gruppen

Hierbei wurden die einzelnen Kriterien jeweils mit dem Dignitätskriterium, welches am ehesten für Benignität spricht, verglichen.

So ist eine Prädiktion für Malignität möglich, wobei die Odds Ratio die Stärke des Zusammenhangs widerspiegelt. Das heißt also je höher die Odds Ratio innerhalb einer Gruppe desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit für Malignität.

Tabelle 14: Univariate logistische Regressionsanalyse

		Odds Ratio	p	95% CI	
Form	rund	1			
	oval	0,601	0,264	0,246	1,467
	polymorph	7,813	≤0,0001	3,455	17,667
Achse	horizontal	1			
	indifferent	3,559	≤0,0001	2,288	5,537
	vertikal	5,923	≤0,0001	3,445	10,185
Rand	glatt	1			
	gelappt	12,67	≤0,0001	6,266	25,618
	unscharf	9,991	≤0,0001	5,608	17,8
Echogenität	echoleer	1			
	echoarm	2,32	0,11	0,827	6,507
	echoreich	0,5	0,392	0,102	2,444
	komplex	2,455	0,19	0,642	9,391
Schallfortleitung	verstärkt	1			
	indifferent	1,414	0,335	0,699	2,858
	abgeschwächt	5,239	≤0,0001	2,524	10,875
	vermischt	6,333	0,018	1,371	29,258
	Auslöschung	4,433	0,027	1,186	16,57

In dieser Tabelle ist zu erkennen, dass ein gelappter Rand bei einem Befund eine hohe Wahrscheinlichkeit für Malignität darstellt, ebenso liefert ein unscharfer Rand eine hohe Malignitätswahrscheinlichkeit. Ist ein Befund polymorph in der Form deutet dies ebenfalls auf einen malignen Befund hin. Befunde mit der größten vertikalen Achse oder einer indifferenten Ausdehnung

sind signifikant häufiger maligne als solche, die horizontal die größte Ausdehnung aufweisen. Positiver Prädiktor für Malignität sind auch die Kriterien abgeschwächte oder vermischte Schallfortleitung und Schallauslöschung. Somit gehören folgende Kriterien zu den signifikanten Prädiktoren für Malignität: gelappter Rand (OR= 12,671), unscharfer Rand (OR= 9,991), polymorphe Form (OR= 7,813), vermischte Schallfortleitung (OR= 6,333), vertikale Achse (OR= 5,923), abgeschwächte Schallfortleitung (OR= 5,239), Schallauslöschung (OR= 4,433) und eine indifferente Achse (OR= 3,559).

3.8 Multivariate logistische Regressionsanalyse

Für die multivariate Regressionsanalyse wurden lediglich die Kriterien hinsichtlich ihrer Prädiktion für Malignität miteinander verglichen, die sich in der univariaten Regressionsanalyse als signifikant erwiesen haben.

Tabelle 15: Multiple Regressionsanalyse

		Odds Ratio	p	95% CI	
Form	rund	1			
	polymorph	5,517	≤0,0001	3,148	9,670
Rand	glatt	1			
	gelappt	3,530	0,003	1,540	8,091
	unscharf	2,509	0,012	1,228	5,125
Achse	horizontal	1			
	indifferent	1,329	0,312	0,766	2,304
	vertikal	1,414	0,305	0,729	2,742
Schallfortleitung	verstärkt	1			
	abgeschwächt	2,383	0,001	1,451	3,915
	gemischt	2,958	0,181	0,603	14,508
	ausgelöscht	1,261	0,716	0,362	4,395

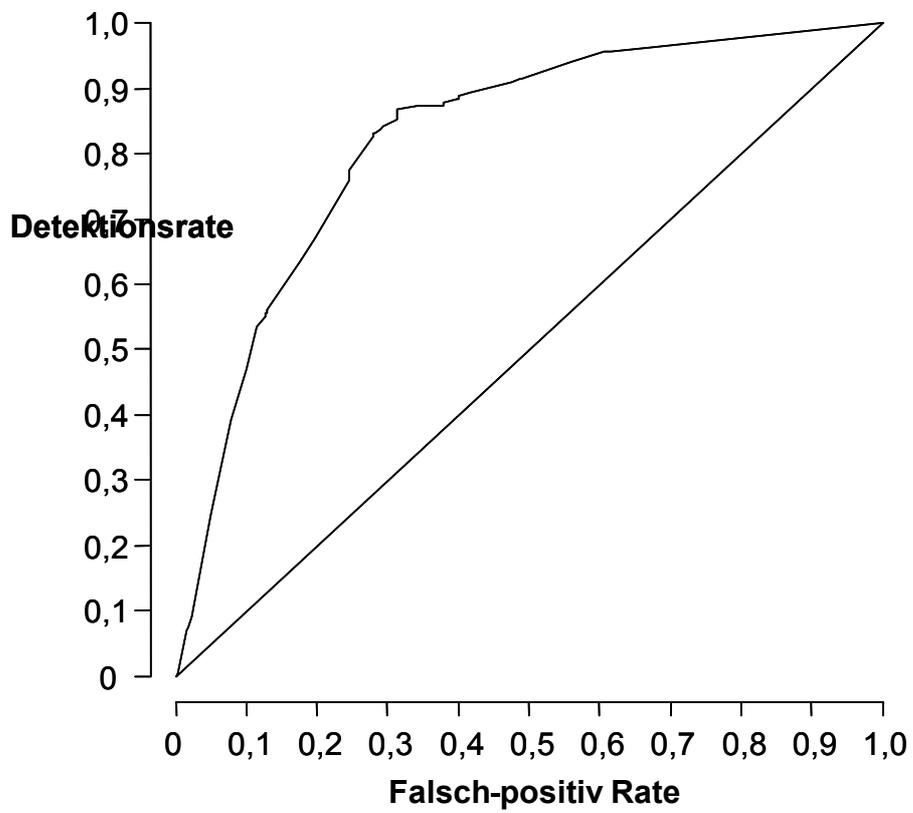
Werden, wie oben dargestellt, lediglich die signifikanten Werte in die Regression einbezogen, können die einzelnen Kriterien bezüglich ihrer Odds Ratio-Werte miteinander verglichen werden. Dabei ist es möglich, eine Aussage über die Stärke der Kriterien zu liefern. Hierbei ist die polymorphe Form der stärkste prädiktive Wert für Malignität. Der gelappte Rand steht an zweiter und

der unscharfe Rand an dritter Stelle. Alle signifikanten Kriterien sind in absteigender Reihenfolge dargestellt:

- 1) Polymorphe Form (OR= 5,517)
- 2) Gelappter Rand (OR= 3,530)
- 3) Unscharfer Rand (OR= 2,509)
- 4) Abgeschwächte Schallfortleitung (OR= 2,383)

3.9 ROC-Kurvenanalyse aus dem multiplen Regressionsmodel

Die Erstellung der ROC-Kurve (receiver operating characteristic) ermöglicht eine Beurteilung der Detektionsraten unter Betrachtung der Falsch-Positiv-Raten. Ziel einer Untersuchung ist immer, eine möglichst hohe Sensitivität ohne wesentliche Verringerung der Spezifität zu erhalten, damit beispielsweise die Zahl der histologisch abzuklärenden Befunde, hinter denen sich ein benigner Befund verbirgt, möglichst gering ist. In Abbildung 14 ist die Sensitivität, also die Detektionsrate eines malignen Befundes, auf der y-Achse dargestellt. Die Referenzlinie gibt eine Aussage darüber, wie sich die Detektionsrate und die Falsch-Positiv-Rate ohne das Vorhandensein von Dignitätskriterien zueinander verhalten würden. Die „area under the curve“ (AUC) beträgt bei Anwendung der signifikanten Dignitätskriterien 0,815. Daraus ergibt sich, dass durch Anwendung der signifikanten Dignitätskriterien eine deutlich höhere Sensitivität bei gleichzeitig niedrigerer Falsch-Positiv-Rate erreicht werden kann.

Abbildung 14: ROC-Kurve aus dem multiplen Regressionsmodell

3.10 Fixierte Falsch-Positiv-Raten

Zur Prädiktion maligner Befunde wurden die fixierten Falsch-Positiv-Raten für bestimmte Detektionsraten errechnet. Grundlage für die Berechnungen war das Regressionsmodell.

Tabelle 16: Detektionsraten für fixierte Falsch-Positiv-Raten

FPR	DR
5%	25,0%
10%	47,1%
20%	68,0%
30%	86,0%
40%	89,0%
50%	93,3%
60%	95,8%

FPR= Falsch-Positiv-Rate,

DR=

Detektionsrate

(=Sensitivität)

4 Diskussion

4.1 Fragestellung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung in den westlichen Industrieländern. Aus diesem Grund ist die Diagnostik und Früherkennung dieser Erkrankung von enormer Bedeutung.

Die weitere Diagnostik und Therapie hängt unter anderem maßgeblich von der Beurteilung eines suspekten Befundes in der Sonographie ab. Insbesondere im Hinblick auf die Sensitivität ist die Sonographie unentbehrlich für die Diagnostik palpabler und vor allem nicht-palpabler Befunde [20]. Aus einer Studie von Sickles et al. aus dem Jahr 1984 geht hervor, dass früher die Sonographie ihren Nutzen vorwiegend in der Differenzierung von Befunden in zystisch oder solide hatte [76]. Durch die gerätetechnische Weiterentwicklung und der Formulierung von sonomorphologischen Dignitätskriterien hat sich die Rolle des Ultraschalls in der Diagnostik von Herdbefunden grundlegend geändert: In den Stufe-3-Leitlinien (1. Aktualisierung 2008) wird festgehalten, dass invasive, mammographisch und klinisch okkulte Karzinome durch die Sonographie detektiert werden können und sich daraus eine zusätzliche Biopsierate von 2,5-7,5% ergibt [81]. Hille et al. beschreiben die Mammasonographie in ihrer Veröffentlichung über die Neubewertung der Mammasonographie in der gegenwärtigen Mammakarzinomdiagnostik als primär anzuwendendes bildgebendes Verfahren nach der klinischen Untersuchung bei der symptomatischen Patientin [38]. In einer im Juni 2009 erschienenen Publikation beschreiben Abdullah et al. die Erweiterung der Indikation zur Sonographie der Brust im letzten Jahrzehnt [1]. In Bezug auf die Detektion und Morphologie von Befunden ist die Sonographie eine Methode von großem Wert. Stavros et al. geben an, dass durch die sonomorphologische Klassifizierung der Befunde durch die Sonographie unnötige Biopsien vermieden werden können [80]. In

den vergangenen Jahren wurden die sonomorphologischen Dignitätskriterien durch verschiedene Studien eingehend untersucht [14, 35, 51, 57, 58, 67, 71, 77, 80, 90]. Im Zuge der gerätetechnischen Weiterentwicklung der Ultraschallgeräte in den letzten Jahren und insbesondere durch die Einführung von Bildverbesserungstechniken wie das Compound Imaging oder XRES ist eine Re-Evaluation der sonomorphologischen Dignitätskriterien unter Anwendung der verbesserten Bildgebungsverfahren notwendig. Alle in diese Studie eingeschlossenen Sonographiebilder wurden mithilfe eines Compound Images und XRES analysiert und bewertet.

4.2 Methodik

Es wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren alle Patienten erfasst, die den Einschlusskriterien der Studie entsprachen.

Anzumerken ist, dass es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, welche den hohen Evidenzgrad einer prospektiven, randomisierten Studie nicht erfüllt.

Die Befunde wurden durch 7 erfahrene Untersucher hinsichtlich der Dignität beurteilt, sodass eine Abhängigkeit der Befundung von nur einem Untersucher vermieden werden konnte. Dennoch kann eine Variabilität zwischen den Untersuchern und innerhalb eines Untersuchers durch diese Studie nicht ausgeschlossen werden. Dies ist jedoch für die Ermittlung von sonomorphologischen Dignitätskriterien nicht vermeidbar. Allerdings ergab eine Studie von Lazarus et al. dass die Übereinstimmung der Befundeinstufung bei Anwendung der BI-RADS-Klassifikation gut ist [50]. Ebenso kam Abdullah et al. in seiner Studie zu einem sehr ähnlichen Ergebnis, jedoch ergab die Beurteilung der Randkontur als einziges Dignitätskriterium nur eine geringe Übereinstimmung zwischen den Untersuchern [1].

Der Vorteil dieser retrospektiven Studie ist, dass die Befundung der Sonographiebilder und die Sonographie an sich vollständig in den klinischen Alltag der Untersucher integriert war und somit eine überdurchschnittlich lange

und genaue Betrachtung und hohe Zeitaufwendung für die Sonographie vermieden werden konnte.

Eine Schwäche der Studie ist, dass durch die Selektion des Patientenkollektivs eine Verzerrung stattgefunden hat: denn es wurden nur diejenigen Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen auch eine Gewebeprobe entnommen wurde. Dies repräsentiert nicht die Verteilung der Herdbefunde in der Bevölkerung, da nur eine verhältnismäßig geringe Anzahl an benignen Befunden (BI-RADS 2 und 3) in diese Studie eingeschlossen wurde. Da die Bewertung der Befundinterpretation jedoch nur mit Kenntnis der endgültigen Histologie möglich ist, ist dieses Problem allgemein bei dieser Fragestellung vorhanden und gilt ebenfalls für die meisten der in dieser Arbeit zitierten Studien. Zur Vermeidung dieser BIAS-Selektion wäre eine prospektive Studie notwendig, bei der allen mit einem Herdbefund untersuchten Patientinnen und Patienten eine Gewebeprobe entnommen wird.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Histologische Ergebnisse

Das invasiv duktales Karzinom macht in dieser Studie mit 28,3 % den größten Anteil aller Histologiebefunde aus. Mit 20,2% war die fibrös-zystische Mastopathie am zweithäufigsten unter den histologischen Befunden zu finden. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit macht es Sinn, die malignen und benignen Befunde getrennt voneinander auszuwerten.

Die fibrös-zystische Mastopathie kommt mit 38% am häufigsten bei den benignen Befunden vor. Dies ist zu erwarten, denn bei etwa der Hälfte der Frauen im Alter von 40-50 Jahren werden bei histologischen Untersuchungen mastopathische Veränderungen gefunden [55]. Die Zahl an fibrös-zystischer Mastopathie ist hier deutlich geringer als im Durchschnitt der Bevölkerung, da es sich bei unserem Kollektiv um die Auswertung vorhandener Befunde handelt.

Bei den benignen Befunden ist in diesem Studienkollektiv das Fibroadenom am zweithäufigsten. Es ist in der Literatur der mit Abstand häufigste gutartige Tumor der Mamma [55].

In die Gruppe „anderes benigne“ (19%) sind vor allem andere gutartige solide Mammatumoren wie beispielsweise tubuläre Adenome, Lipome und die sklerosierende Adenose einzuordnen.

Die Papillome sind seltene Tumore und stellen in der Gruppe der benignen Befunde einen Grenzfall dar. Immer wieder wird über die Dignität der Papillome diskutiert. Bettendorf et al. zählen Papillome ohne Atypie zu den „Läsionen unklaren Malignitätspotenzials“, während solche, die Atypien aufweisen in die Gruppe „Verdacht auf Malignität“ eingeordnet werden [5]. Papillome ohne Atypien erhöhen das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln um das 1,8-fache und Papillome mit Atypien erhöhen dieses Risiko um das 3,5-fache [41]. Dennoch wurde in der vorliegenden Studie das Papillom als benigne Läsion eingeordnet, da keine eindeutige Malignität vorliegt.

Ebenso wurde die duktale intraepitheliale Neoplasie Grad Ia als benigne gewertet, da es noch keine eindeutige Malignität aufweist. Die Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad Ic, entspricht einem Duktalen Carcinoma in situ und wurde somit als maligne eingestuft.

Bei den malignen Befunden steht das invasiv duktale Carcinom mit 67% weit an der Spitze. Das invasiv lobuläre Karzinom macht 18% der benignen Befunde aus. Dies entspricht in etwa den in der Literatur angegebenen Werten. Madjar gibt für das IDC eine prozentuale Häufigkeit von 75% und für das ILC eine Häufigkeit von 15% an [55]. Alle anderen Karzinomtypen gibt Madjar mit 10% an. In unserer Studie machen alle anderen Karzinome ca. 4,2% aus. Dazu gehören unter anderem drei invasiv tubuläre Karzinome und ein muzinöses Karzinom. Sowohl die Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad Ic-III (8%) als auch die Lobuläre intraepitheliale Neoplasie wurden als nichtinvasive Karzinome und damit als maligne gewertet.

Unter den malignen Befunden befindet sich ein Befund mit der histologischen Diagnose einer duktales intraepithelialen Neoplasie (DIN) Grad Ib. Dies entspricht einer atypisch duktales Hyperplasie (ADH). Ebenso wie das Papillom stellt dieser Befund einen Grenzfall dar. Bei der DIN Ib handelt es sich histologisch um die Zellmorphologie eines duktales Carcinoma in situ, welches kleiner als 2mm ist. Da die Größe eines Herdbefundes in der Bildgebung eine untergeordnete Bedeutung hat und die sonomorphologischen Dignitätskriterien bei einem Herdbefund egal welcher Größe angewendet werden, wurde die DIN Ib hier als maligne gewertet.

Es ist wiederum anzufügen, dass das Verteilungsmuster der histologischen Ergebnisse nicht denen in einer Patientenpopulation mit Herdbefunden entspricht, da hier nur diejenigen Befunde ausgewertet wurden bei denen eine Indikation zur Biopsie bestand.

4.3.2 Beurteilung der Befunde nach BI-RADS, PPV und NPV, Sensitivität und FPR der BI-RADS-Klassifikation

Von den 460 biopsierten Befunden ergaben 269 eine benigne (58,4%) und 191 (41,5%) eine maligne Histologie. Der PPV von allen 460 biopsierten Befunden beträgt 65,1%. Während 96,1% der als benigne (BI-RADS 2) oder wahrscheinlich benigne (BI-RADS 3) eingeordneten Befunde auch benigne sind (NPV). Die Sensitivität der Dignitätsbeurteilung beträgt 95,8%, während die FPR bei 36,5% liegt. Dies entspricht einer Spezifität von 63,5% (1-FPR).

Für einen BI-RADS Befund der Kategorie 2 beträgt der PPV 4,5%. Dabei handelt es sich um einen der insgesamt 22 als BI-RADS 2 eingestuft Befunde. Dieser Befund hatte die Histologie eines alveolären Weichteilsarkoms und erschien mammasonographisch ähnlich einem Fibroadenom (ovale Form, horizontale Achse, glatter Rand, echoarm, Schallfortleitung indifferent). Da dies eine sehr seltene Diagnose in der Mammadiagnostik ist, ist die Einordnung eines solchen Befundes problembehaftet.

Die Malignomwahrscheinlichkeit, also der PPV in der BI-RADS-3-Gruppe betrug in der vorliegenden Studie 4,5%, in der BI-RADS-4-Gruppe 39% und 93,3% in der Gruppe der BI-RADS 5 Befunde.

In der Literatur ergeben sich hierfür vergleichbare Werte. Allerdings ist zu sagen, dass es bisher keine Studien zum Vergleich gibt, die ebenfalls den PPV der BI-RADS-Kriterien unter Anwendung des Compound-Image und XRES beurteilen.

Bezüglich der Sensitivität und die FPR ist die Datenlage nicht eindeutig. Um die Sensitivität und FPR berechnen zu können, wurden in der vorliegenden Arbeit in Analogie zu der Arbeit von Mueller-Schimpfle et al. alle BI-RADS-Befunde der Kategorie 2 und 3 als negativ gewertet und alle Befunde der BI-RADS-Kategorie 4 und 5 als positiv [66]. Madjar et al. beschreiben in ihrer Veröffentlichung über die BI-RADS analogen DEGUM-Kriterien, dass Sammelstudien eine Sensitivität zwischen 57% und 90%, sowie eine FPR von 10-40% ergeben haben [56]. Somit liegt die FPR unserer Studie eher im mittleren bis oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Werte, jedoch muss gesagt werden, dass mit einer Erhöhung der Sensitivität immer auch eine Erhöhung der FPR einhergeht. Die Sensitivität unserer Studie liegt leicht über den in der Literatur angegebenen Werten. Das heißt, die Relation zwischen den als maligne eingestuft Befunden und der tatsächlich malignen Befunde ist sehr gut. Ein Grund dafür könnte möglicherweise die bessere Beurteilbarkeit durch die hier angewendete Bildoptimierungstechnik des Compound Image sein. In einer prospektiven Studie von Stavros et al. aus dem Jahr 1995 ergab sich eine vergleichbar hohe Sensitivität von 98,4% [80]. In der Arbeit von Marquet et al. zu den mammasonographischen Dignitätskriterien wird die Sensitivität mit 94% und die FPR mit 8,6% angegeben [58]. Allerdings sind diese Daten nur bedingt vergleichbar da in beiden genannten Studien die Befunde in drei Kategorien unterteilt wurden: „maligne“, „benigne“ und „nicht sicher festlegbar“. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Berechnung der Sensitivität und der FPR alle BI-RADS 4 und 5 Befunde als positiv gewertet und

alle BI-RADS 2 und 3 Befunde als negativ. Die Kategorie „unklar“ stand für die Untersucher nicht zur Verfügung. Daraus ergibt sich eine geringere Genauigkeit, die diese vergleichsweise höhere FPR eventuell erklären könnte. Moss et al. beschreiben die Sensitivität und FPR der Sonographie alleine und vergleichen diese mit der bei Anwendung von Sonographie und Mammographie: bei der Sonographie alleine beträgt die Sensitivität 88,9% und die FPR 22,1%, während bei der Kombination der beiden Bildgebungsverfahren eine höhere Sensitivität (94,2%) bei gleichzeitig auch deutlich höherer FPR (32,1%) erreicht wurde [65]. Diese Werte sind den unseren sehr ähnlich. Dazu ist anzufügen, dass bei der Beurteilung der Sonographiebilder in unserer Studie in vielen Fällen bereits eine Mammographie durchgeführt worden war und die Ergebnisse der Mammographie häufig dem Untersucher bereits bekannt waren.

Die Positiven Vorhersagewerte der einzelnen BI-RADS-Kategorien ergeben eine deutliche Übereinstimmung mit denen in der Literatur. Beispielsweise gaben Lazarus et al. in ihrer Studie vom Mai 2006 einen PPV von 91% für die Kategorie BI-RADS 5 an [50].

In einer prospektiven Studie von Kim et al. liegen die positiven Vorhersagewerte der BI-RADS Kategorien wie folgt: Kategorie 2: 0%, Kategorie 3: 0,8%, Kategorie 4: 31,1% und Kategorie 5: 98% [45]. In dieser Studie wurde bei einem Teil der Fälle das Compound Imaging angewendet, jedoch wurden die Ergebnisse nicht getrennt von den Bildern ermittelt, die ohne Bildoptimierungstechnik gemacht worden waren.

In einer Arbeit von Hille et al. vom September 2009 liegt der gesamte positive Vorhersagewert für Malignität bei 66% [37]. Dies entspricht unserem PPV von 67,9%. Die Verteilung auf die einzelnen BI-RADS-Kategorien hingegen weicht von unseren Ergebnissen ab: ein BI-RADS 3 Befund hat hier einen PPV von 1,1%, ein BI-RADS 4 Befund von 48,4% und BI-RADS 5 Befunde waren in 97,2% der Fälle maligne. Das Patientenkollektiv dieser Studie betrug 285 Patienten und wurde durch drei Untersucher beurteilt.

Alle hier beschriebenen Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass die BI-RADS-Kategorisierung sehr hilfreich für die Dignitätsbeurteilung in der Sonographie von Herdbefunden in der Brust ist. Die in dieser Studie erhobenen Daten können dies ebenfalls bestätigen. Durch die Anwendung von BI-RADS wird ein standardisiertes Vorgehen zur Einstufung eines Befundes nach dessen Malignitätswahrscheinlichkeit ermöglicht [31]. Zudem erleichtert die Anwendung von BI-RADS die interkollegiale Kommunikation und führt zu einer besseren Vergleichbarkeit.

4.3.3 Die Dignitätskriterien der Mammasonographie in Bezug auf die Prädiktion von Malignität

Nun soll auf die einzelnen Dignitätskriterien eingegangen werden. Diese bilden die Grundlage für die ACR-BI-RADS-US-Klassifizierung. Die wichtigsten Befundkriterien stellen die Form, die Achse, der Rand, die Echogenität und die Schallfortleitung dar. Es ist bekannt, dass eine runde oder ovale Form, eine horizontale Achse, ein glatter Rand, ein echoleerer Befund, sowie eine verstärkte Schallfortleitung für Benignität sprechen. Während eine irreguläre, also polymorphe Form, eine vertikale Achse, ein unscharfer Rand, ein echoreicher Befund und dorsale Schallabschwächung Hinweis für Malignität darstellen [56]. Jedoch stellt sich bei dieser relativ hohen Anzahl an Kriterien nun die Frage, welche Gewichtung jedem einzelnen Dignitätskriterium zuzuordnen ist und wie sich diese Kriterien unter Anwendung von adaptiven Bildauswertungstechniken wie beispielsweise Compound Imaging und XRES Adaptive Imaging verhalten. Dies zu evaluieren ist vor allem für die Dignitätsbeurteilung eines Ultraschallbefundes in der täglichen Praxis von großer Bedeutung, da häufig von diesem Befund das weitere Procedere abhängt.

In der durchgeführten Studie ist bei den benignen Befunden der glatte Rand am häufigsten zu finden (89,2%). Aber auch die ovale Form (87,3%) und ein echoreicher Befund (85,7%) sind häufig unter den benignen Läsionen.

Zu einem deutlich geringeren Prozentsatz kommen die Malignitätskriterien unter den malignen Befunden vor: mit 66,7% ist die indifferente Achse am häufigsten unter den malignen Befunden zu finden. In 65,4% stellt sich die Form polymorph dar und in 65,1% findet sich eine indifferente Achse.

In der durchgeführten univariaten logistischen Regression erwiesen sich folgende Dignitätskriterien als signifikant: gelappter Rand (OR= 12,671), unscharfer Rand (OR= 9,991), polymorphe Form (OR= 7,813), vermischte Schallfortleitung (OR= 6,333), vertikale Achse (OR= 5,923), abgeschwächte Schallfortleitung (OR= 5,239), Schallauslöschung (OR= 4,433) und eine indifferente Achse (OR= 3,559).

In einem weiteren Regressionsmodell wurden lediglich die Kriterien hinsichtlich ihrer Prädiktion für Malignität miteinander verglichen, die sich in der univariaten Regressionsanalyse als signifikant erwiesen haben. Die Ergebnisse sind in absteigender Reihenfolge dargestellt:

- 1) Polymorphe Form (OR= 5,517)
- 2) Gelappter Rand (OR= 3,530)
- 3) Unscharfer Rand (OR= 2,509)
- 4) Abgeschwächte Schallfortleitung (OR= 2,383)

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse aus dem multiplen Regressionsmodell als Grundlage für die Diskussion verwendet, da diese die höchste statistische Wertigkeit haben.

Vergleicht man die Ergebnisse mit der Literatur, so ist die Datenlage hierzu höchst unterschiedlich. Eine umfangreiche Arbeit von Stavros et al. ergab den spikulierten Rand bzw. einen echoreichen Randsaum als höchsten PPV für Malignität [80]. Dieses Kriterium wird bei unserer Studie durch die polymorphe Form repräsentiert, da die Spikulierung durch Tumorausläufer entsteht, die vom

Tumorherd wegziehen. Somit ergibt sich eine polymorphe Form des Befundes. Das Kriterium der polymorphen Form stellt in dieser Arbeit ebenfalls den höchsten prädiktiven Wert für Malignität dar. Allerdings ist hinzuzufügen, dass diese Arbeit nicht unter der Anwendung von zusätzlichen Bildverbesserungstechniken wie dem Compound Image oder XRES entstanden ist, sondern durch konventionelle Sonographie. Bei der genannten Arbeit von Stavros et al. wird der Vertikalität ein hoher prädiktiver Wert zugeordnet, jedoch bei nur geringer Sensitivität [80]. Bei unserer Arbeit erwies sich das Kriterium der Vertikalität in der univariaten Regressionsanalyse als nicht signifikant. Stavros gibt ebenfalls den gelappten Rand als das Kriterium mit der höchsten Sensitivität und Genauigkeit an.

Der echoarme Befund stellte sich in unserer Studie als nicht signifikanter Prädiktor für Malignität dar. Stavros et al. stufen dieses Kriterium als „nicht klar zuzuordnen“ ein, da sie angeben, dass insgesamt nur 2/3 der malignen Befunde echoarm sind, während sich sehr viele Fibroadenome ebenfalls echoarm darstellen [80]. Dies wird in unseren Ergebnissen bestätigt: 56,4% der echoarmen Befunde waren benigne und 43,6% maligne.

Die polymorphe Form als stärkster Prädiktor für Malignität wird in weiteren Studien bestätigt. Rahbar et al. beschreiben dies ebenfalls als wichtigstes Malignitätskriterium [71]. Ebenso eine Studie von Ohlinger et al., in der die unscharf gezackte Randkontur den höchsten positiv prädiktiven Wert einnahm [67]. Da eine unscharf gezackte Randkontur zu einer polymorphen Form führt, sind diese beiden Kriterien durchaus vergleichbar. Blohmer et al. geben die unregelmäßige Begrenzung als wichtigsten Hinweis für Malignität an [7]. Eine unregelmäßige Begrenzung führt ebenfalls zu einer polymorphen Form des Befundes. Bei einer Studie von Zonderland et al. zu dieser Fragestellung wurden diese zwei Kriterien unterteilt: an erster Stelle für die Prädiktion von Malignität steht dort die unregelmäßige Begrenzung und an zweiter Stelle eine unregelmäßige Form [90]. Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch Hong et al. [39]. Dennoch handelt es sich hierbei um zwei Kriterien, die kaum getrennt voneinander auftreten können, da die unregelmäßige Begrenzung eine

unregelmäßige/polymorphe Form bedingt und umgekehrt. Skaane et al. vergleichen die unterschiedlichen Sonographiebefunde bei Fibroadenomen und invasiv duktales Karzinomen [77]. Hier erwies sich die polymorphe Form ebenfalls als stärkster Hinweis auf ein invasiv duktales Karzinom in der Sonographie.

Somit kann gesagt werden, dass die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der polymorphen Form als stärksten positiven Prädiktor für Malignität sehr gut mit den Werten in der Literatur übereinstimmen.

Allerdings beschreiben beispielsweise Marquet et al. den echodichten Randsaum als wichtigstes Malignitätskriterium [58]. Jedoch wurde in dieser Studie nicht die Form des Befundes an sich beurteilt, sondern die Form der Randkontur. Die gezackte Randkontur steht hier an dritter Stelle für die Malignitätsbeurteilung. In einer Multicenter-Studie von Zuna et al. werden die Dignitätskriterien auf drei Kriterien ohne besondere Gewichtung begrenzt: das Vorhandensein einer Strukturunterbrechung, ob der Befund verschieblich ist und ob der Befund scharf oder unscharf begrenzt ist [91]. Eine Strukturunterbrechung bedeutet die Beurteilung ob es zu einer Unterbrechung der Cooperschen Ligamente kommt oder ob der Befund diese Ligamente lediglich verdrängt. Die beiden Kriterien der Strukturunterbrechung und der Verschieblichkeit waren kein Beurteilungskriterium in unserer Studie, sodass kein Vergleich hierzu möglich ist.

Harper et al. verglichen ebenfalls die Sonographiebefunde von Fibroadenomen mit invasiv duktales Karzinomen und kamen zu einem deutlich von der oben genannten Studie von Skaane et al. abweichenden Ergebnis [35, 77]. Sie erhielten die dorsale Schallabschwächung als stärksten Prädiktor für ein invasiv duktales Karzinom. Dazu ist zu sagen, dass es sich hierbei um eine Studie aus dem Jahre 1983 handelt und die Sonographiegeräte dieser Zeit kaum mit den heutigen Geräten verglichen werden können, da damals bedeutend mehr Bildartefakte auftraten und somit eine dorsale Schallabschwächung als Bildartefakt deutlich häufiger auftrat.

Das Kriterium der Randkontur steht in unserer Studie an zweiter und dritter Stelle, wobei der gelappte Rand einen höheren prädiktiven Wert für Malignität liefert als der unscharfe Rand. Eventuell könnte der Grund dafür sein, dass durch die Anwendung des Compound Image eine genauere Beurteilung des Randes möglich war, sodass häufiger ein gelappter Rand von den Untersuchern erkannt wurde. Die Beurteilung der Begrenzung eines Befundes stellt in der Dignitätsbewertung eine wichtige Rolle dar. So ergab eine Studie von Chen et al., dass in Bezug auf die Größe eines Befundes die Beurteilung des Randes das einzige Dignitätskriterium ist, welches für jede Tumorgröße signifikant positiv prädiktiv für Malignität war [14]. Del Frate et al. gaben ebenfalls einen Einfluss der Größe eines Befundes auf die Dignitätsbeurteilung an [21]. Lediglich die Kriterien „unscharfer Rand“ und „echoarmer Befund“ behielten ihren signifikant prädiktiven Wert auch bei Läsionen, die sich kleiner als 7mm darstellten.

Die abgeschwächte Schallfortleitung ist in unserer Studie der schwächste signifikante Prädiktor für Malignität (OR= 2,383). Dennoch spricht das Vorhandensein einer dorsalen Schallabschwächung eher für einen malignen Befund. Stavros et al. schreiben hierzu, dass die dorsale Schallabschwächung ebenfalls ein Kriterium darstellt, welches „nicht klar zuzuordnen“ ist, da die dorsale Schallabschwächung aufgrund des langsameren Wachstums vor allem bei lowgrade IDC und lowgrade ITC zu finden ist, jedoch bei Tumoren aus hochspezialisierten Tumorzellen wie beispielsweise das papilläre, medulläre oder muzinöse Karzinom häufig eine normale oder verstärkte Schallfortleitung zu finden ist [80]. Fields et al. geben an, dass die dorsale Schallabschwächung immer proportional zur Menge an Kollagen im Tumor ist [27].

Die Tatsache, dass die abgeschwächte Schallfortleitung in der vorliegenden Arbeit den geringsten Vorhersagewert für Malignität hat, ist aber vor allem auf die angewendete Compound-Image Technik in Kombination mit XRES zurückzuführen, da durch diese Technik die Entstehung von Bildartefakten

minimiert wird und es sich bei der dorsalen Schallabschwächung um ein Artefakt handelt. Jedoch spielt bei der Beurteilung anderer, seltenerer Karzinome das Kriterium der dorsalen Schallabschwächung eine wichtigere Rolle. Darauf wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

4.3.4 Die Anwendung der Dignitätskriterien bei den unterschiedlichen histologischen Befunde

Das invasiv lobuläre Karzinom macht 7-10% aller Neoplasien der Brust aus [9]. Das ILC ist in der Mammographie und Klinik zum Teil nur schwer beurteilbar. Die Sonographie stellt hier eines der wichtigsten Hilfsmittel dar [9]. In einer Studie von Cole-Beuglet et al. zeigten sich 8 von 9 invasiv lobuläre Karzinome in der Sonographie mit der gleichen Sonomorphologie wie invasiv duktales Karzinome [19]. Butler et al. beschreiben das ILC in der Sonographie als einen inhomogenen, echoarmen Befund mit unregelmäßiger Begrenzung und dorsaler Schallabschwächung [9]. Die dorsale Schallabschwächung tritt in 60% der Fälle auf.

In der vorliegenden Arbeit befinden sich drei Befunde mit der Diagnose eines invasiv tubulären Karzinoms. Zwei dieser Karzinome hatten eine polymorphe Form, eins war rund. Zwei der Karzinome zeichneten sich durch eine vertikale Achse aus, während ein Befund eine indifferente Achse aufwies. Bezüglich der Randkontur waren zwei der Befunde unscharf und eines gelappt. Die Echogenität erwies sich in 2 Fällen echoarm und im dritten Fall echoreich. In einem Fall zeigte sich eine dorsale Schallabschwächung und in zwei Fällen eine indifferente Schallfortleitung. Zwei der Befunde wurden als BI-RADS 4 kategorisiert und ein Befund als BI-RADS 5. Bei jedem der Befunde waren mindestens drei Malignitätskriterien erfüllt. Dennoch stellt sich das ITC wie bereits in der Literatur von Günhan-Bilgen et al. beschrieben, als durchaus variabel dar [28]. Sie beschreiben das ITC als unregelmäßigen Befund mit dorsaler Schallabschwächung.

Das dorsale Schallverhalten ist somit ein wichtiges Kriterium für ein ILC. Durch das Compound Image in Kombination mit XRES werden Bildartefakte und somit auch das dorsale Schallverhalten minimiert. Somit kann gesagt werden, dass bei Anwendung der Compound Technik in Kombination mit XRES die Detektionsrate für ein ILC vermindert wird. Jedoch ist hierzu zu sagen, dass das Malignitätskriterium der dorsalen Schallabschwächung sehr wenig sensitiv ist, da viele benigne Befunde ebenfalls eine dorsale Schallabschwächung aufweisen [35].

Andere Karzinome, wie beispielsweise das medulläre Karzinom stellen sich in der Sonographie ebenfalls sehr variabel dar. Häufig wurden sogar vorrangig Benignitätskriterien erfüllt [19, 63]. So kommen Cole-Beuglet et al. zu dem Ergebnis, dass soliden Herdbefunde zunächst als maligne betrachtet werden sollen [19]. Hierzu ist jedoch anzufügen, dass bei der Entscheidung ob ein Herdbefund als benigne oder maligne eingestuft wird auch die Klinik des Patienten, der Erfahrungswert des Untersuchers und weitere bildgebende Verfahren wie beispielsweise die Mammographie beachtet werden sollten.

4.3.5 ROC-Kurvenanalyse und fixierte Falsch-Positiv-Raten

Eine Steigerung der Sensitivität zur Erkennung maligner Befunde bringt zugleich auch eine Steigerung der Falsch-Positiv-Rate mit sich. Diese Beziehung ist in Abbildung 14 mithilfe der ROC-Kurve dargestellt. Bei Betrachtung dieser Kurve fällt auf, dass durch den Einsatz der in dieser Studie signifikanten Dignitätskriterien eine Area under the curve von 0,815 erreicht werden kann und somit durch die Anwendung eine beträchtliche Steigerung der Sensitivität bei verhältnismäßig geringerer Falsch-Positiv-Rate möglich ist. Vergleichbare Daten zu der Beziehung von Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate sind der Literatur bisher nicht zu entnehmen.

In Tabelle 16 ist das Verhalten dieser beiden Größen zueinander prozentual dargestellt. Um beispielsweise eine Detektionsrate von 95,8% zu erreichen,

müssen 60% der biopsierten Befunde unnötig biopsiert werden, da sie eine benigne Histologie ergeben.

Allerdings ist hinzuzufügen, dass in der klinischen Praxis weitere Bildgebungsverfahren und die klinische Untersuchung berücksichtigt werden muss. Daraus ergibt sich erwartungsgemäß eine Steigerung der Detektionsrate (Sensitivität) bei gleichzeitiger Senkung der Falsch-Positiv-Rate.

Rahbar et al. geben an, dass wenn sich alle Untersucher streng an die Dignitätskriterien halten, die Rate an Biopsien, bei denen auch ein Malignom detektiert wird, von 23% auf 39% gesteigert werden kann [71].

In unserer Arbeit ergab sich, dass im klinischen Alltag und mit Anwendung der BI-RADS-Klassifikation 41,3% der durchgeführten Biopsien eine maligne Histologie ergaben. Dies entspricht in etwa den Werten hierzu in der Literatur. So geben beispielsweise Ohlinger et al. einen Wert von 45,9% an [67]. Bei Marquetet al. liegt dieser Wert bei 45,1% und bei der Arbeit von Hong et al. ergaben 35% der Biopsien einen malignen histologischen Endpunkt [58, 39]. Lediglich in der Arbeit von Stavros et al. [80] differiert dieser Wert deutlich mit 17%. Jedoch muss hier beachtet werden, dass es sich bei dieser Arbeit um eine Studie aus dem Jahr 1995 handelt, in dem die Ultraschallgeräte mit denen zum jetzigen Zeitpunkt eingesetzten Geräte kaum zu vergleichen sind.

4.3.6 Vergleich der BI-RADS-Klassifikation mit dem Regressionsmodell

Bei Betrachtung der Ergebnisse aus der Beurteilung nach BI-RADS in der klinischen Routine im Vergleich mit den Ergebnissen der Regressionsanalyse fällt auf, dass die Falsch-Positiv-Raten deutlich voneinander abweichen. So wird in Tabelle 11 die FPR bei Anwendung der BI-RADS-Klassifikation mit 36,5% angegeben. Im Regressionsmodell jedoch ergibt sich für eine unseren Ergebnissen entsprechende Sensitivität von 95,8% eine FPR von 60%.

Diese Tatsache ist zunächst auffällig, da somit die Anwendung des Regressionsmodells eine deutlich höhere FPR ergeben würde, als die

Anwendung von BI-RADS. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass die Ergebnisse der Beurteilung nach BI-RADS auf der Basis des klinischen Alltags entstanden sind: Zum Zeitpunkt der Befunderhebung waren dem Untersucher in vielen Fällen bereits Vorbefunde wie beispielsweise Ergebnisse aus der Mammographie oder Magnetresonanztomographie bekannt. Bei allen Patienten war zudem vor der Sonographie eine klinische Untersuchung im Sinne einer Inspektion und Palpation des Befundes durchgeführt worden. Des Weiteren konnte der Untersucher während der Untersuchung zusätzliche Informationen durch die Dynamik und das Verhalten des Befundes in seiner Umgebung gewinnen. Das Regressionsmodell beruht lediglich auf der Stärke der einzelnen Dignitätskriterien. In der Mammasonographie ergibt sich die Beurteilung eines Befundes jedoch immer aus der gesamten Betrachtung der verschiedenen im Befund vorhandenen Dignitätskriterien. Somit kann eine ganzheitliche Beurteilung eines Befundes nur in Zusammenhang mit Betrachtung aller im Befund vorkommenden Kriterien stattfinden.

Diese genannten Faktoren sind in unser Regressionsmodell nicht eingeschlossen. Somit kann die deutlich höhere FPR erklärt werden. Zusätzlich ist zu sagen, dass diese Sachlage zeigt, dass die Erfahrung des Untersuchers eine erhebliche Rolle bei der Einschätzung eines Befundes spielt.

Somit zeigt sich, dass durch die alleinige Anwendung der einzelnen Dignitätskriterien aus dem Regressionsmodells keine ausreichend hohe Spezifität erreicht werden kann, sondern dass sowohl die Kenntnisse der Vorbefunde (Mammographie, MRT, klinische Untersuchung) als auch die Erfahrung und Fähigkeiten des Untersuchers die Beurteilung eines Befundes deutlich verbessern können.

4.3.7 Compound Imaging und Adaptive Imaging Processing XRES

Die Sonographie der Brust ist in der klinischen Routine eine nicht-invasive Untersuchung ohne Strahlenbelastung. Der Nutzen von Sonographie zur Unterscheidung pathologischer Subtypen in der Bildgebung steigt kontinuierlich an [52].

Die Gerätetechnische Weiterentwicklung ermöglicht eine immer genauere Darstellung der Befunde. Als Bildverbesserungstechnik ist das Compound Imaging bereits seit 1979 im Einsatz [10]. Anwendung findet diese Technik nicht nur für den Ultraschall der Brust, sondern auch in diversen anderen medizinischen Bereichen wie zum Beispiel die Sonographie peripherer Blutgefäße sowie bei muskuloskeletalen Verletzungen [26]. In der Literatur wurden bereits mehrfach die Vorteile der Compound-Technik beschrieben: die Minimierung von Bildartefakten, eine bessere Gewebedifferenzierung, die bessere Darstellung der Binnenarchitektur von Befunden und eine verbesserte Kontrastauflösung [26, 40, 48, 55].

Mesurole et al. vergleichen in ihrer Arbeit das Tissue Harmonic Imaging (THI), das Frequency Compound Imaging und die konventionelle B-Mode Sonographie [61]. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass das Compound Imaging mit einem 10 MHz Schallkopf die beste Beurteilung des Binnenechos liefert. Bei Compound-Image-Sonographie mit einem 14 MHz Schallkopf ist die Beurteilung des Randes vor allem bei oberflächlichen und kleinen Läsionen am besten. Ebenso geben Seo et al. an, dass das Compound Imaging die beste Methode zur Beurteilung der Randkontur und des Binnenechos ist [75].

Dieser Sachverhalt könnte möglicherweise dazu führen, dass in unserer Studie die Eigenschaften Form und Rand, also die Beurteilung des Befundes an sich, die wichtigsten Kriterien darstellen.

Ergebnis dieser Arbeiten ist, dass die Compound-Technik die beste Möglichkeit zur Charakterisierung einer Läsion liefert. Daraus ergibt sich die enorme Bedeutung dieser Technik für die Sonographie der Brust.

Cha et al. vergleichen den konventionellen Ultraschall mit dem Compound Image Ultraschall bei soliden Befunden in der Brust [11]. Die größte Abweichung zwischen den beiden Methoden geben sie für die Anwesenheit von Kalzifikationen an. Jedoch hat sich für die Charakterisierung von Herdbefunden in der Brust keine signifikante Verbesserung durch die Anwendung von Compound Imaging ergeben.

Dagegen schreiben Athanasiou et al., dass das Compound Imaging als Bildverbesserungstechnik zu einer verbesserten Auflösung und somit auch zu einer verbesserten Detektion und Charakterisierung von Herdbefunden aber auch von Mikrokalzifikationen führt [3]. Die Mikrokalzifikationen wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Jedoch schreiben Athanasiou et al. auch, dass das dorsale Schallverhalten weniger prominent dargestellt wird [3]. Für viele Untersucher ist das ein wichtiges Dignitätskriterium. Deshalb ziehen viele Radiologen den konventionellen Ultraschall dem Compound Image trotz besserer Auflösung und besserer Bildqualität vor.

Bezüglich der in der vorliegenden Arbeit zusätzlich angewendeten Bildverbesserungstechnik des Adaptive Imaging Processing (XRES) gibt es nicht ausreichend Angaben in der Literatur. Dies liegt vor allem daran, dass es sich bei diesem Verfahren um eine sehr neue Technik handelt. In einer Studie von Meuwly et al. werden Sonographiebilder, welche mit Compound-Imaging und Compound-Imaging plus zusätzlich XRES-Technik gemacht wurden, miteinander verglichen [62]. Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die zusätzliche Anwendung von XRES zu einer verbesserten Kontrastaufklärung, einer Reduktion von Bildartefakten sowie einer besseren Bildqualität insgesamt führt ohne dass dabei klinisch bedeutsame Informationen verloren gehen.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass durch das Compound Imaging in Kombination mit XRES ein Befund an sich besser beurteilt werden kann. Durch die verbesserte Auflösung werden vor allem die Kriterien Form und Rand wichtig. Bildartefakte und

Nebenerscheinungen wie beispielsweise das dorsale Schallverhalten spielen eine untergeordnete Rolle.

Generell ist zu sagen, dass sicherlich durch die Kombination aus konventionellem Ultraschall und Compound Image mit XRES das genaueste Ergebnis erreicht werden kann. Jedoch ist dies in der Praxis nur schwer durchführbar, da oft zu wenig Zeit zur Verfügung steht. Die Darstellung der Läsion an sich ist beim Compound Image mit XRES besser und somit ist für einen Untersucher, der mit dem diesen Bildverbesserungstechniken vertraut ist, dieses Verfahren vorzuziehen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich der Sonographieur durch die Anwendung von Bildverbesserungstechniken wie dem Compound Imaging und XRES deutlich mehr an der Morphologie der Befunde orientieren kann und keine Bildartefakte zur Interpretation der Befunde hinzuziehen muss.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Eine Schwäche der Studie ist das Patientenkollektiv, da es sich hierbei lediglich um diejenigen Patientinnen und Patienten handelt, deren Befunde eine Indikation zur Biopsie darstellen. Somit ist dieses Kollektiv nicht repräsentativ für die Bevölkerung. Es ist also eigentlich ein deutlich höherer Anteil an BI-RADS 2- und BI-RADS 3-Befunden zu erwarten. Jedoch ist diese Problematik aus ethischen und praktischen Gründen nicht zu umgehen. Derselbe Sachverhalt gilt ebenso für alle in der Diskussion erwähnten Studien, da eine Aussage über die Prädiktion für Malignität nur in Verbindung mit einer endgültigen Histologie möglich ist.

Des Weiteren muss gesagt werden, dass zu dem Zeitpunkt als bei der Patientin bzw. dem Patienten die Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurde in vielen Fällen zum Teil dem Untersucher die Ergebnisse anderer bildgebender Verfahren wie Mammographie oder MRT bereits bekannt waren. Außerdem

wurde bei allen untersuchten Patientinnen und Patientin vor der Sonographie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Somit konnten die Untersucher nicht gänzlich unvoreingenommen den Befund sonographieren und klassifizieren.

Einige Dignitätskriterien wurden in dieser Studie nicht untersucht. So wurde beispielsweise das Vorhandensein einer Strukturunterbrechung, die Komprimierbarkeit des Befundes und die Anwesenheit von Kalzifikationen nicht berücksichtigt, da diese Kriterien nicht Teil der Standarddokumentation einer Brustultraschalluntersuchung an der Universitätsfrauenklinik Tübingen sind und somit in dieser retrospektiven Studie nicht auszuwerten waren. Ebenso wurde das Kriterium des „echodichten Randsaums“ nicht untersucht, welches in anderen Studien ein bedeutendes Dignitätskriterium darstellt [56, 58, 77]. Ziel unserer Arbeit war unter anderem die ohnehin schon komplexe Untersuchung der Mammasonographie möglichst einfach zu halten und nicht durch sehr viele verschiedene aber doch ähnliche Dignitätskriterien für die klinische Praxis zu verkomplizieren. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit das Dignitätskriterium „Rand“ lediglich mit den Kriterien „glatt“, „gelappt“ oder „unscharf“ beschrieben.

Eine Stärke der Studie ist, dass jede Biopsie unter sonographischer Kontrolle entnommen wurde. Somit ist sichergestellt, dass die Histologie der Gewebeprobe repräsentativ für den untersuchten Befund ist. Zusätzlich wurde die Histologie von einem unabhängigen Institut (Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Tübingen), welches in den gynäkologischen Untersuchungsprozess nicht involviert war, ermittelt.

Sehr wichtig ist auch, dass den in dieser Studie erhobenen Daten Untersuchungen zugrunde liegen, die in Alltagsgeschwindigkeit durchgeführt wurden, da es sich hierbei um retrospektiv gewonnenes Material handelt. Bei vielen vergleichbaren Studien wurde die Befunderhebung nicht in den klinischen Alltag integriert sondern gesondert durchgeführt [1, 21, 71, 80].

Daraus könnte sich eine leichte Verzerrung der Ergebnisse ergeben, da sich der Befunder eventuell mehr Zeit nimmt und sorgfältiger beurteilt.

4.5 Schlussfolgerung

Die Mammasonographie ist eine Untersuchungsmethode mit sehr hoher Sensitivität (95,8%) bei einer relativ hohen FPR von 36,5%. Die BI-RADS-Klassifikation erlaubt eine standardisierte Einteilung nach Dignitätseinstufung.

Für die Prädiktion maligner Befunde bei sonographischen Herdbefunden in der Brust erwiesen sich unter Anwendung der Compound-Image Technik in Kombination mit XRES vier Kriterien als signifikant. Hierzu gehören eine polymorphe Form, ein gelappter Rand, ein unscharfer Rand und eine abgeschwächte Schallfortleitung. Diesen Kriterien sollte bei der Beurteilung eines Befundes im Compound-Image in Kombination mit Adaptive Image Processing besondere Aufmerksamkeit zukommen.

Es wurde gezeigt, dass durch die Anwendung von Compound Imaging in Kombination mit XRES nicht das gesamte Spektrum an Dignitätskriterien verwendet werden muss, sondern lediglich die genannten signifikanten Prädiktoren für Malignität.

Es ist zu erwarten, dass die Kombination von konventioneller B-Mode Sonographie und der zusätzlichen Bildverbesserungstechnik des Compound Image mit XRES eine größere Genauigkeit in der Berteilung eines Herdbefundes in der Brust ergibt als ausschließlich die konventionelle B-Mode Sonographie. Dies wäre jedoch in einer vergleichenden Studie zu überprüfen.

5 Zusammenfassung

Insgesamt 460 Patienten im Alter von durchschnittlich 50,9 Jahren (Range: 17,5- 91,3 Jahre) wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Sonographie unter Anwendung der Bildoptimierungsverfahren des „SonoCT Real-Time Compound Imaging“ und „XRES Adaptive Image Processing“. Zur Verwendung kamen die Ultraschallgeräte iU 22 und HD11 von der Firma Philips (Hamburg).

Alle Befunde wurden durch 7 erfahrene Untersucher im Ultraschall hinsichtlich ihrer Dignitätskriterien untersucht und nach BI-RADS klassifiziert. Die Dignitätskriterien umfassten Form, Achse, Rand, Echogenität und Schallfortleitung. Die Verteilung der BI-RADS-Kategorisierung wurde erfasst und hinsichtlich des positiv prädiktiven Wertes (ppV), des negativ prädiktiven Wertes (npV), der Sensitivität und der FPR beurteilt. Die einzelnen Dignitätskriterien wurden im Rahmen einer Regressionsanalyse bezüglich ihrer Wertigkeit überprüft und miteinander verglichen. Bei allen Patienten lag zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie das pathologische Ergebnis der Gewebeprobe vor.

Zunächst wurde die Häufigkeitsverteilung der histologischen Ergebnisse ermittelt. Insgesamt handelt es sich hierbei um 269 benigne und 191 maligne Befunde. Unter den benignen Befunden war die fibrös-zystische Mastopathie bzw. einfach-fibröse Mastopathie mit 93/269 (35%) am häufigsten, sowie das Fibroadenom mit 90/269 (34%) am zweithäufigsten zu finden. Bei den malignen Befunden steht das invasiv duktales Carcinom mit 130/191 (68%) in Bezug auf die Häufigkeit an erster und das invasiv lobuläre Carcinom mit 36/191 (19%) an zweiter Stelle. Die Beurteilung der Befunde nach BI-RADS ergab einen Vorhersagewert für Malignität von 65,1%, einen negativen Vorhersagewert von 95,5% sowie eine Sensitivität von 95,8% und eine FPR von 36,5%. In der Kategorie BI-RADS 2, also gutartig, war ein maligner Befund zu finden. Bei diesem Befund handelte es sich um ein alveoläres Weichteilsarkom, also nicht

um einen typischen Herdbefund in der Brust. Daraus ergibt sich der positive Vorhersagewert für BI-RADS 2 Befunde von 4,5%. Der PPV für die Kategorie BI-RADS 3 liegt ebenfalls bei 4,5% und entspricht somit den Referenzwerten in der Literatur. Ein als BI-RADS 4 eingestufte Befund hingegen ergab in 39% der Fälle eine maligne Histologie während dieser Wert bei den BI-RADS 5 Befunden bereits bei 93,3% liegt.

Insgesamt kann gesagt werden, dass die BI-RADS-Klassifikation eine standardisierte Methode zur Befundinterpretation und für das weitere Vorgehen liefert. Zudem erleichtert die Anwendung von BI-RADS die interkollegiale Kommunikation und führt zu einer besseren Vergleichbarkeit.

Alle Dignitätskriterien erreichten im Rahmen der deskriptiven Auswertung (Chi Square) das Signifikanzniveau. Hinsichtlich der Wertigkeit der Dignitätskriterien ergab die multivariate Regressionsanalyse vier signifikante Kriterien zur Prädiktion maligner Befunde. Dabei handelt es sich um die polymorphe Form (OR= 5,517), den gelappten Rand (OR= 3,530), den unscharfen Rand (OR= 2,509) und die abgeschwächte Schallfortleitung (OR: 2,383). In der univariaten Analyse erreichte auch die indifferente und vertikale Achse das Signifikanzniveau. Durch Anwendung der in der multivariaten Regression signifikanten Kriterien ergibt sich ein deutlicher Anstieg der Detektionsrate bei gleichzeitig geringerer Falsch-Positiv-Rate. Um eine Detektionsrate von >95% zu erzielen, muss mit einer Falsch-Positiv-Rate von 60% gerechnet werden. Dabei zeigt sich eine deutliche Diskrepanz des Regressionsmodells zu den im klinischen Alltag ermittelten BI-RADS-Klassifikationen der Befunde. Hier beträgt die Falsch-Positiv-Rate bei einer Sensitivität von 95,8% lediglich 36,5%. Dies ist sowohl auf die Kenntnisse von Vorbefunden (Mammographie, MRT, klinische Untersuchung) zum Untersuchungszeitpunkt als auch auf die Erfahrung des Untersuchers zurückzuführen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass durch die Anwendung von zusätzlichen Bildverbesserungstechniken wie das Compound Imaging in Kombination mit Adaptive Image Processing der

Hirdbefund an sich besser beurteilt werden kann. Durch die verbesserte Auflösung werden vor allem die Kriterien Form und Rand wichtig. Bildartefakte und Nebenerscheinungen wie beispielsweise das dorsale Schallverhalten spielen eine untergeordnete Rolle.

6 Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1: Risikofaktoren bewertet nach dem relativen Risiko sowie dem Evidenzlevel.....	3
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	7
Tabelle 3: UICC-Stadienverteilung	8
Tabelle 4: Tumorkriterien	21
Tabelle 5: Einteilung der Brustdichte	23
Tabelle 6: Dignitätskriterien	27
Tabelle 7: BI-RADS-analoge DEGUM-Kriterien	28
Tabelle 8: Biopsiemethoden.....	32
Tabelle 9: Histologiebefunde.....	33
Tabelle 10: Befunde nach BI-RADS	36
Tabelle 11: PPV, NPV, Sensitivität und Spezifität.....	39
Tabelle 12: PPV und NPV der einzelnen BI-RADS-Kategorien	40
Tabelle 13: Vergleich der sonomorphologischen Dignitätskriterien bei benignen und malignen Befunden.....	41
Tabelle 14: Univariate logistische Regressionsanalyse	45
Tabelle 15: Multivariate Regressionsanalyse	46
Tabelle 16: Detektionsraten für fixierte Falsch-Positiv-Raten	49

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Realtime-Linear Transducers	20
Abbildung 2: Histologiebefunde	34
Abbildung 3: Benigne histologische Befunde	35
Abbildung 4: Maligne histologische Befunde.....	35
Abbildung 5: BI-RADS 2.....	37
Abbildung 6: BI-RADS 3.....	37
Abbildung 7: BI-RADS 4.....	38
Abbildung 8: BI-RADS 5.....	38
Abbildung 9: Form	42
Abbildung 10: Achse.....	42
Abbildung 11: Rand	43
Abbildung 12: Echogenität.....	43
Abbildung 13: Schallfortleitung	44
Abbildung 14: ROC-Kurve aus dem multiplen Regressionsmodel.....	48

7 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	atypisch duktale Hyperplasie
ATEC	automated tissue excision and collection
AUC	Area under the curve
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
chron.	Chronisch
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
DIN	duktales intraepitheliale Neoplasie
FNR	Falsch-Negativ-Rate
FPR	Falsch-Positiv-Rate
G	Gauge
HHVB	Hand-held Vakuumbiopsie
IDC	invasiv duktales Carcinom
ILC	invasiv lobuläres Carcinom
ITC	invasiv tubuläres Carcinom
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
max.	maximal
min.	minimal
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negative predictive Value
OR	Odds Ratio
PPV	positive predictive Value
ROC	receiver operating characteristic
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

8 Literaturverzeichnis

1. Abdullah, N., Meusrolle, B., El-Khoury, M., and Kao, E., Breast Imaging Reporting and Data System Lexicon for US: Interobserver Agreement for Assessment of Breast Masses. *Radiology*, 2009. 252(3): p. 665-72.
2. Adami, H.O., Bergstrom, R., and Hansen, J., 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.
3. Athanasiou, A., Tardivon, A., Ollivier, L., Thibault, F., El-Khoury, C., and Neuenschwander, S., How to optimize breast ultrasound. *Eur J Radiol*, 2009. 69(1): p. 6-13.
4. Balleyguier, C., Ayadi, S., Van Nguyen, K., Vanel, D., Dromain, C., and Sigal, R., BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol*, 2007. 61(2): p. 192-4.
5. Bettendorf, U. and Fisseler-Eckhoff, A., The role of the pathologist in mammography screening. *Pathologe*, 2009. 30(1): p. 20-30.
6. Bhatia, S., Robison, L. L., Oberlin, O., Greenberg, M., Bunin, G., Fossati-Belani, F., and Meadows, A. T., Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(12): p. 745-51.
7. Blohmer, J.U., Oellinger, H., Schmidt, C., Hufnagl, P., Felix, R., and Lichtenegger, W., Comparison of various imaging methods with particular evaluation of color Doppler sonography for planning surgery for breast tumors. *Arch Gynecol Obstet*, 1999. 262(3-4): p. 159-71.
8. Breckwoldt, M., Kaufmann, M., and Pfeleiderer, A., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage ed. 2007. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
9. Butler, R.S., Venta, L.A., Wiley, E.L., Ellis, R.L., Dempsey, P.J., and Rubin, E., Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. 172(2): p. 325-30.
10. Carpenter, D. A., Dadd, M.J., and Kossoff, G., A multimode real time scanner. *Ultrasound Med Biol*, 1980. 6(3): p. 279-84.

11. Cha, J.H., Moon, W. K., Cho, N., Chung, S. Y., Park, S. H., Park, J. M., Han, B. K., Choe, Y. H., Cho, G. And Im, J. G., Differentiation of benign from malignant solid breast masses: conventional US versus spatial compound imaging. *Radiology*, 2005. 237(3): p. 841-6.
12. Chang-Claude, J.E., Wahrendorf, J., Baustert, G. C., Genetische Faktoren beim Brustkrebs. *Dtsch. Arztebl.*, 1993. 12: p. 635-639.
13. Chen, C.L., Weiss, N. S., Newcomb, P., Barlow, W., and White, E., Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA*, 2002. 287(6): p. 734-41.
14. Chen, S.C., Cheung, Y. C., Su, C. H., Chen, M. F., Hwang, T. L., and Hsueh, S., Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 23(2): p. 188-93.
15. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, E., Godwin, J., Gray, R., Hicks, C., James, S., Mackinnon, E., MCGale, P., Mchugh, T., Peto, R., Taylor, C., and Wang, Y., Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005. 366(9503): p. 2087-106.
16. Cleveland, R.J., Eng, S., Abrahamson, P. E., Britton, J.A., Teitelbaum, S. L., Neugut, A. I., and Gammon, M. D., Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16(9): p. 1803-11.
17. Colditz, G.A., Willett, W. C., Hunter, D. J., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Hennekens, C. H., and Rosner, B. A., Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA*, 1993. 270(3): p. 338-43.
18. Cole-Beuglet, C., Soriano, R. Z., Kurtz, A. B., and Goldberg, B. B., Fibroadenoma of the breast: sonomammography correlated with pathology in 122 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 1983. 140(2): p. 369-75.
19. Cole-Beuglet, C., Soriano, R. Z., Kurtz, A. B., and Goldberg, B. B., Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classified according to histopathologic type. *Radiology*, 1983. 147(1): p. 191-6.

20. Cox, B.A., Kelly, K. M., Ko, P., Hertzog, L., and Stain, S. C., Ultrasound characteristics of breast carcinoma. *Am Surg*, 1998. 64(10): p. 934-8.
21. Del Frate, C., Bestagno, A., Cerniato, R., Soldano, F., Isola, M., Puglisi, F., and Bazzocchi, M., Sonographic criteria for differentiation of benign and malignant solid breast lesions: size is of value. *Radiol Med*, 2006. 111(6): p. 783-96.
22. Diedrich, K., Holzgreve, W., Jonat, W., Schultze-Mosgau, A., Schneider, K.-T. M., and Weiss, J. M., *Gynäkologie und Geburtshilfe 2006. 2., völlig neu überarbeitete Auflage*, ed. 2006. Springer Verlag: Berlin und Heidelberg.
23. Dupont, W.D., Parl, F. F., Hartmann, W. H., Brinton, L. A., Winfield, A. C., Worrell, J. A., Schuyler, P. A., and Plummer, W. D., Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*, 1993. 71(4): p. 1258-65.
24. Robert-Koch Institut und die Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., *Krebs in Deutschland 2003 – 2004, Häufigkeiten und Trends. 6., überarbeitete Auflage*, e. 2008. Robert-Koch Institut: Berlin..
25. Elston, C.W., and Ellis, I.O., 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.
26. Entekin, R.R., Porter, B. A., Sillesen, H. H., Wong, A. D., Cooperberg, P. L., and Fix, C. H., Real-time spatial compound imaging: application to breast, vascular, and musculoskeletal ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR*, 2001. 22(1): p. 50-64.
27. Fields, S.I., Ultrasound mammographic-histopathologic correlation. *Ultrasound Imaging*, 1980. 2(2): p. 150-61.
28. Gunhan-Bilgen, I., and Oktay, A., Tubular carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, clinical and pathologic findings. *Eur J Radiol*, 2007. 61(1): p. 158-62.
29. Hahn, M., *Prognoseparameter und ihre Wertigkeit beim primären Mammakarzinom. Inauguraldissertation*, 2000. Karlsruhe.

30. Hahn, M., Fehm, T., Nauth, A., Staebler, A., Wallwiener, D., and Gruber, I., Pilotstudie zur Feinnadelaspiration suspekter axillärer Lymphknoten. Deutsche Krebsgesellschaft 2010.
31. Hahn, M., Fehm, T., Solomayer, E. F., Siegmann, K. C., Hengstmann, A. S., Wallwiener, D., and Ohlinger, R., Selective microdochectomy after ductoscopic wire marking in women with pathological nipple discharge. *BMC Cancer*, 2009. 9: p. 151.
32. Hahn, M., Krainick, U., Peisker, U., Krapfl, E., Duda, V., Petrich, S., Solbach, C., Gnauert, K., and Hoffmann, J. , Is a Handheld Mammotome Suitable for the Complete Removal of Benign Breast Lesions? *Geburtsh Frauenheilk*, 2004. 7(64): p. 719-722.
33. Hahn, M., Kagan, K. O., Siegmann, K. C., Krainick-Strobel, U., Kraemer, B., Fehm, T., Fischbach, E., Wallwiener, D., and Gruber, I., Mammotome versus ATEC: a comparison of two breast vacuum biopsy techniques under sonographic guidance. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. 281(2): p. 287-92.
34. Hahn, M., Okamgba, S., Scheler, P., Freidel, K., Hoffmann, G., Kramer, B., Wallwiener, D., and Krainick-strobel, U., Vacuum-assisted breast biopsy: a comparison of 11-gauge and 8-gauge needles in benign breast disease. *World J Surg Oncol*, 2008. 6: p. 51.
35. Hahn, M., Roessner L., Krainick-Strobel, U., Gruber, I., Kraemer, B., Gall, C., Siegmann, K., Wallwiener, D., and Kagan, K. O., Sonographic Criteria for the differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions using Real-Time Spatial Compound Imaging in Combination with XRES Adaptive Image Processing. *Ultraschall Med*, 2010. 31: p. 1-5.
35. Harper, A.P., Kelly-Fry, E., Noe, J. S., Bies, J. R., and Jackson, V. P., Ultrasound in the evaluation of solid breast masses. *Radiology*, 1983. 146(3): p. 731-6.
36. Heywang-Kobrunner, S.H. and Schreer, I., Bildgebende Mammadiagnostik-Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen. Referenz-Reihe Radiologie. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, ed. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.

37. Hille, H., Vetter, M., and Hackeloer, B. J., The capability of breast ultrasound as a first-line diagnostic tool using BIRADS-categories in discriminating benign from malignant lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. 34(S1): p. 4-5.
38. Hille, H., Vetter, M., and Hackeloer, B. J., Re-evaluating the role of breast ultrasound in current diagnostics of malignant breast lesions. *Ultraschall Med*, 2004. 25(6): p. 411-7.
39. Hong, A.S., Rosen, E. L., Soo, M. S., and Baker, J. A., BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 184(4): p. 1260-5.
40. Huber, S., Wagner, M., Medl, M., and Czembirek, H., Real-time spatial compound imaging in breast ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 2002. 28(2): p. 155-63.
41. Hungermann, D., Decker, T., Burger, H., Kersting, C., and Bocker, W., Papillary tumors of the breast. *Pathologe*, 2006. 27(5): p. 350-7.
42. Kahlenborn, C., Modugno, F., Potter, D. M., and Severs, W. B., Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(10): p. 1290-302.
43. Kaste, S.C., Hudson, M. M., Jones, D. J., Fryrear, R., Greenwald, C. A., Fleming, I. D., and Pratt, C. B., Breast masses in women treated for childhood cancer: incidence and screening guidelines. *Cancer*, 1998. 82(4): p. 784-92.
44. Katalinic A., and Bartel, C., Epidemiologie Mammakarzinom. Institut für Krebsepidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck, 2006. www.ike.uni-luebeck.de, 1-10.
45. Kim, E.K., Ko, K. H., Oh, K. K., Kwak, J. Y., You, J. K., Kim, M. J., and Park, B. W., Clinical application of the BI-RADS final assessment to breast sonography in conjunction with mammography. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 190(5): p. 1209-15.
46. Kolb, T.M., Lichy, J., and Newhouse, J. H., Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US--diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*, 1998. 207(1): p. 191-9.

47. Krainick-Strobel, U., Huber, B., Majer, I., Bergmann, A., Gall, C., Gruber, I., Hoffmann, J., Paepke, S., Peisker, U., Walz-Mattmueller, R., Siegmann, K., Wallwiener, D., and Hahn M., Complete extirpation of benign breast lesions with an ultrasound-guided vacuum biopsy system. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. 29(3): p. 342-6.
48. Kwak, J.Y., Kim, E. K., You, J. K., and Oh, K. K., Variable breast conditions: comparison of conventional and real-time compound ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 2004. 23(1): p. 85-96.
49. Lacquement, M.A., Mitchell, D., and Hollingsworth, A. B., Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Surg*, 1999. 189(1): p. 34-40.
50. Lazarus, E., Mainiero, M. B., Schepps, B., Koelliker, S. L., and Livingston, J. S., BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology*, 2006. 239(2): p. 385-91.
51. Leucht, W., Rabe, W., and Schmidt, W., Criteria in the evaluation of breast sonography. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1988. 48(2): p. 78-91.
52. Leucht, W., Rabe, D. R., and Humbert, K. D., Diagnostic value of different interpretative criteria in real-time sonography of the breast. *Ultrasound Med Biol*, 1988. 14 Suppl 1: p. 59-73.
53. London, S.J., Connolly, J. L., Schnitt, S. J., and Colditz, G. A., A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*, 1992. 267(7): p. 941-4.
54. Stauber, M., and Weyerstahl, T., *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. ed. 2001, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
55. Madjar, H., *Kursbuch Mammasonographie. Ein Lehratlas nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 2., komplett aktualisierte Auflage*, ed. 2005. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
56. Madjar, H., Ohlinger, R., Munding, A., Watermann, D., Frenz, J. P., Bader, W., Schulz-Wendtland, R., and Degenhardt, F., 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.

57. Marquet, K.L., Funk, A., Fendel, H., and Handt, S., The echo-dense edge and hyper-reflective spikes: sensitive criteria for malignant processes in breast ultrasound. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1993. 53(1): p. 20-3.
58. Marquet, K.L., Wolter, M., Handt, S., Rath, W., Stressig, R., Kozlowski, P., and Funk, A., Criteria of dignity in ultrasound mammography using a 10-MHz-transducer, also with regard to tumor size. *Ultraschall Med*, 2002. 23(6): p. 383-7.
59. Masroor, I., Prediction of benignity or malignancy of a lesion using BI-RADS. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2005. 15(11): p. 686-8.
60. McCredie, M., Paul, C., Skegg, D. C., and Williams, S., Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int J Cancer*, 1998. 76(2): p. 182-8.
61. Mesurolle, B., Helou, T., El-Khoury, M., Edwardes, M., Sutton, E. J., and Kao, E., Tissue harmonic imaging, frequency compound imaging, and conventional imaging: use and benefit in breast sonography. *J Ultrasound Med*, 2007. 26(8): p. 1041-51.
62. Meuwly, J.Y., Thiran, J. P., and Gudinchet, F., Application of adaptive image processing technique to real-time spatial compound ultrasound imaging improves image quality. *Invest Radiol*, 2003. 38(5): p. 257-62.
63. Meyer, J.E., Amin, E., Lindfords, K. K., Lipman, J. C., Stomper, P. C., Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology*, 1989. 170(1 Pt 1): p. 79-82.
64. Morch, L.S., Johansen, D., Thygesen, L. C., Tjonneland, A., Lokkegaard, E., Stahlberg, C., and Gronbaek, M., Alcohol drinking, consumption patterns and breast cancer among Danish nurses: a cohort study. *Eur J Public Health*, 2007. 17(6): p. 624-9.
65. Moss, H.A., Britton, P. D., Flower, C. D., Freeman, A. H., Lomas, D. J., and Warren, R. M., How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? *Clin Radiol*, 1999. 54(10): p. 676-82.
66. Mueller-Schimpfle, M., Wersebe, M., Xydeas, T., Fischmann, A. Vogel, U., Fersis, N., Claussen, C. D., and Siegmann, K. , Microcalcifications of the breast: how does radiologic classification correlate with histology? *Acta Radiol*, 2005. 46(8): p. 774-81.

67. Ohlinger, R., Klein, G. M., and Kohler, G., Ultrasound of the breast - value of sonographic criteria for the differential diagnosis of solid lesions. *Ultraschall Med*, 2004. 25(1): p. 48-53.
68. Peer, P.G., Van Dijck, J. A., Hendriks, J. H., Holland, R., and Verbeek, A. L., Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer*, 1993. 71(11): p. 3547-51.
69. Prechtel, K., Gehm, O., Geiger, G., and Prechtel, P., Die Histologie der Mastopathie und die kumulative ipsilaterale Mammakarzinomsequenz. *Der Pathologe*, 1994. 15(3): p. 141-186.
70. American College of Radiology (ACR), ACR Breast Imaging and Reporting Data System. *Breat Imaging Atlas*. 1. Auflage, ed. 2003. Reston, VA.
71. Rahbar, G., Sie, A. C., Hansen, G. C., Prince, J. S., Melany, M. L., Reynolds, H. E., Jackson, V. P., Sayre, J. W., and Bassett, L. W., Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*, 1999. 213(3): p. 889-94.
72. Reynolds, P., Hurley, S, Goldber, D. E., Anton-Culver, H., Bernstein, L., Deaoben, D., Horn-Ross, P. L., Peel, D., Pinder, R., Ross, R. K., West, D., Wright, W. E., and Zigoas, A., Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(1): p. 29-37.
73. Rosen, P.P., Groshen, S., Kinne, D. W., and Norton, L., Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 1993. 11(11): p. 2090-100.
74. Semiglazov, V.F., Moiseenko, V. M., Manikhas, A. G., Protsenko, S. A., Kharikova, R. S., Popova, R. T., Migmanova, Nsh., Orlov, A. A., Barash, Niu., Ivanova, O. A., and Ivanov, V. G., Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St.Petersburg/WHO). *Vopr Onkol*, 1999. 45(3): p. 265-71.
75. Seo, B.K., Oh, Y. W., Kim, H. W., Kim, H. R., Kang, C. H., Lee, N. J., Kim, J. H., Park, B. J., Cho, K. R., Lee, J. Y., Lee, K. Y., and Bae, J. W., Sonographic evaluation of breast nodules: comparison of conventional, real-time compound, and pulse-inversion harmonic images. *Korean J Radiol*, 2002. 3(1): p. 38-44.

76. Sickles, E.A., Filly, R. A., and Callen, P. W., Benign breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. *Radiology*, 1984. 151(2): p. 467-70.
77. Skaane, P. and Engedal, K., Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. 170(1): p. 109-14.
78. Sohn, C. and Blohmer, J. U., *Mammasonographie. Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation. 2., komplett aktualisierte Auflage*, ed. 2006. Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
79. Sohn, C. and Blohmer, J. U., *Mammasonographie. Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation. 2., komplett aktualisierte Auflage*, ed. 2006. Georg Thieme Verlag: Stuttgart
80. Stavros, A.T., Thickman, D., Rapp, C. L., Dennis, M. A., Parker, S. H., and Sisney, G. A., Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*, 1995. 196(1): p. 123-34.
81. Stufe-3-Leitlinie, Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. 1. Aktualisierung 2008. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. W. Zuckerschwerdt Verlag: München.
82. Stufe-3-Leitlinie, Interdisziplinäre Stufe-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008. Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. W. Zuckerschwerdt Verlag: München.
83. Talamini, R., Parpinel, M. T., Franceschi, S., La Vecchia, C., Negri, E., D'avanzo, B., Conti, E., Giacosa, A., Nanni, O, and Montella, M., The role of reproductive and menstrual factors in the etiology of breast cancer in relation to the age at diagnosis. *Epidemiol Prev*, 1996. 20(2-3): p. 142.
84. Tamimi, R.M., Byrne, C., Colditz, G. A., and Hankinson, S. E., Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(15): p. 1178-87.

85. Thomas, D.B., Gao, D. L., Ray, R. M., Wang, W. W., Allison, C. J., Chen, F. L., Porter, P., Hu, Y. W., Zhao, G. L., Pan, L. D., Li, W., Wu, C., Coriaty, Z., Evans, I., Lin, M. G., Stalsberg, H., and Self, S. G., Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(19): p. 1445-57.
86. Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., and Marubini, E., Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 2002. 347(16): p. 1227-32.
87. Janni, W., Gerber, B., Sommer, H., Untch, M., Krause, A., Dian, A., Runnebaum, I., Rack, B., and Friese, K., The management of primary invasive breast cancer. *Dtsch Arztebl* 2005, 41: p. A-2795 / B-2360 / C-2226.
88. Wiratkapun, C., Lertsithichai, P., and Wibulpholprasert, B., Positive predictive value of breast cancer in the lesions categorized as BI-RADS category 5. *J Med Assoc Thai*, 2006. 89(8): p. 1253-9.
89. Würschmidt, F., Wertigkeit der Bestrahlung in der brusterhaltenden Therapie des DCIS. *Onkologe*, 2000. 6: p. 476-477.
90. Zonderland, H.M., Hermans, J., and Coerkamp, E. G., Ultrasound variables and their prognostic value in a population of 1103 patients with 272 breast cancers. *Eur Radiol*, 2000. 10(10): p. 1562-8.
91. Zuna, I., Delorme, S., Huber, S., Danes, J., Teubner, J., Lorenz, A., and van Kaick, G., A multicenter study of diagnostic criteria in ultrasound mammography. Statistical pitfalls and ways out of the data jungle. *Radiologe*, 1998. 38(5): p. 355-63.

9. Publikationen

M. Hahn, **L. Roessner**, U. Krainick-Strobel, I.V. Gruber, B. Krämer, C. Gall, K.C. Siegmann, D. Wallwiener, K. O. Kagan: Sonographic Criteria for the differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions using Real-Time Spatial Compound Imaging in Combination with XRES Adaptive Image Processing. *Ultraschall in Med* 2010; 31:1-5

10 Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Wallwiener, dass ich die Doktorarbeit in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchführen konnte.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Karl Oliver Kagan für die freundliche Überlassung meines Promotionsthemas und für die große Hilfe und Unterstützung bei der Auswertung.

Ganz besonders herzlich bedanke ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Markus Hahn. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit gar nicht schreiben können. Vor allem danke ich ihm für die unendliche Geduld, seine immerwährende positive Sicht der Dinge, die mir bei vielem sehr geholfen hat und dafür dass er immer da war wenn es Probleme gab. Einen besseren Betreuer hätte ich mir nicht vorstellen können.

Allen meinen Freunden und Freundinnen, ganz besonders Anna, Sonja, Susi und Susy danke ich tausendmal für die großartige Unterstützung und fürs Mut-Machen während unseres gesamten Studiums.

Bei meiner lieben Familie bedanke ich mich für alles was sie mir mein ganzes Leben schon geben: Liebe, Fürsorge, unendliche Großzügigkeit und Unterstützung bei allem was ich mir in den Kopf setze. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft. Danke dass ihr immer für mich da seid.

Von ganzem Herzen danke ich Daniel, der sämtliche Stimmungsschwankungen und Probleme immer ohne jedes Klagen ertragen hat und mir zu jeder Zeit mit seiner unglaublich positiven Art geholfen, mir Kraft gegeben und mich am Ende immer zum Lachen gebracht hat. Du bist ein wunderbarer Mensch und ich freue mich sehr, dich an meiner Seite haben zu können.

11 Lebenslauf

Name **Lisa Rössner**
Geburtsdatum 12.03.1985
Geburtsort Tübingen

Schulbildung

1991-1995 Grundschule Tübingen
1995-2004 Gymnasium „Geschwister-Scholl Schule“ Tübingen
Juli 2004 Abitur

Akademischer Werdegang

2005-2011 Studium der Humanmedizin
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
April 2007 Ärztliche Vorprüfung
2007-2010 Doktorandin der Universitätsfrauenklinik
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Doktorvater: PD Dr. Karl Oliver Kagan
April 2011 Ärztliche Prüfung

Praktische Erfahrungen

Oktober-Dezember 2004 Pflegepraktikum an der
“Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik”,
Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie,
Tübingen

September 2007	Famulatur am Westküstenklinikum Heide (Notaufnahme der Medizinischen Klinik)
März 2008	Famulatur am Klinikum am Steinenberg Reutlingen (Anästhesie)
März 2009	Famulatur an der Universitätsklinik Tübingen (Neurologie)
April 2009	Famulatur an der Universitätsklinik Tübingen (Gynäkologie)
August 2009	Unterassistenz am Inselspital Bern (Kardiologie)
Februar-April 2010	Praktisches Jahr am Royal North Shore Hospital, Sydney, Australien (Chirurgie)
April-Juni 2010	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Tübingen (Allgemeine Chirurgie)
Juni-Oktober 2010	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Tübingen (Neurologie)
Oktober-Dezember 2010	Praktisches Jahr an der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen (Innere Medizin)
10. Mai 2011	2. Ärztliche Prüfung