

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Stellenwert der automatisierten Mammasonographie in der
Mammadiagnostik**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von: Marianne Obst

geb. am: 03. März 1986 in Rottweil

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis..... | V |
| 1. Zusammenfassung..... | 1 |
| 2. Einleitung..... | 5 |
| 2.1. Anatomie der Mamma | 5 |
| 2.1.1. Aufbau und Lage | 5 |
| 2.1.2. Blutversorgung und Innervation..... | 5 |
| 2.1.3. Lymphabflusswege..... | 6 |
| 2.2. Mammakarzinom..... | 7 |
| 2.2.1. Epidemiologie | 7 |
| 2.2.2. Risikofaktoren..... | 8 |
| 2.2.3. Klassifikation..... | 9 |
| 2.2.4. Metastasierungsmuster | 9 |
| 2.2.5. Therapie (gemäß den S3-Leitlinien)..... | 10 |
| 2.2.5.1. Chirurgische Therapie | 10 |
| 2.2.5.2. Strahlentherapie | 10 |
| 2.2.5.3. Systemische adjuvante Therapie..... | 11 |
| 2.3. Bildgebende Verfahren..... | 13 |
| 2.3.1. BI-RADS und ACR..... | 13 |
| 2.3.2. Mammographie..... | 15 |
| 2.3.3. Mammasonographie | 15 |
| 2.3.4. MRT und weitere innovative Techniken | 16 |
| 2.3.5. Automatisierte Mammasonographie..... | 17 |
| 2.4. Screening..... | 19 |
| 2.4.1. WHO Screeningkriterien..... | 19 |
| 2.4.2. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Brustkrebsfrüherkennung | 19 |
| 2.4.3. Amerikanische und europäische Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung | 20 |
| 2.5. Fragestellung der Arbeit | 22 |
| 3. Material und Methodik..... | 23 |
| 3.1. Material | 24 |
| 3.1.1. Handgeführte Mammasonographie..... | 24 |
| 3.1.2. Mammographie..... | 24 |
| 3.1.3. Automatisierter Ultraschall..... | 25 |
| 3.1.3.1. Aufbau | 25 |
| 3.1.3.2. Untersuchung | 28 |
| 3.1.3.3. Befunderhebung..... | 29 |
| 3.2. Methodik | 31 |
| 3.2.1. Datenerhebung..... | 31 |
| 3.2.2. Datenauswertung..... | 31 |
| 4. Ergebnisse..... | 36 |

| | |
|--|--------------|
| 4.1. Patientencharakteristika | 36 |
| 4.1.1. Alter..... | 36 |
| 4.1.2. Indikation | 36 |
| 4.2. Untersuchungsmethoden | 38 |
| 4.2.1. Brustsonographie..... | 38 |
| 4.2.2. Mammographie..... | 40 |
| 4.2.3. Automatisierter Ultraschall..... | 41 |
| 4.3. Korrelation der Ergebnisse | 44 |
| 4.3.1. Sonographie und automatisierter Ultraschall | 44 |
| 4.3.2. Mammographie und automatisierter Ultraschall..... | 49 |
| 4.4. Histologie | 52 |
| 4.4.1. BI-RADS Klassifikation der benignen Histologien | 53 |
| 4.4.2. BI-RADS Befunde der malignen Histologien..... | 54 |
| 4.4.3. Sensitivität, Spezifität, ppW, npW..... | 56 |
| 4.4.3.1. Mammographie..... | 56 |
| 4.4.3.2. Sonographie | 56 |
| 4.4.3.3. Automatisierter Ultraschall..... | 57 |
| 4.4.3.4. Mammographie kombiniert mit automatisiertem Ultraschall | 58 |
| 4.4.3.5. Sonographie kombiniert mit automatisierter Ultraschall..... | 58 |
| 4.4.3.6. Mammographie kombiniert mit Sonographie | 59 |
| 4.4.4. Mammakarzinome | 60 |
| 5. Diskussion | 61 |
| 5.1. Korrelation der Ergebnisse des automatisierten Ultraschalls mit der handgeführten Sonographie und Mammographie..... | 64 |
| 5.2. Diskussion der Histologien | 68 |
| 5.3. Schlussfolgerung..... | 74 |
| Quellenverzeichnis..... | IX |
| Anhang 1 | XVIII |
| Anhang 2 | XXI |
| Anhang 3 | XXIII |
| Datenpräsentation | XXIV |
| Dankesworte | XXIV |
| Curriculum vitae | XXV |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| A | Arterie |
| ACR | American College of Radiology |
| ACS | American Cancer Society |
| ADH | Atypische duktale Hyperplasie |
| a.p. | Anterior posterior |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| BI-RADS | Breast Imaging Reporting and Data System |
| BMI | Body mass index |
| BRCA 1 | Breast Cancer 1 |
| BRCA 2 | Breast Cancer 2 |
| BTN | Believe the negative |
| BTP | Believe the positive |
| Ca | Karzinom |
| CAD | Computer-assistierte-Diagnose |
| DCIS | Duktales Carcinoma in situ |
| EPIC | European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition |
| ER | Östrogenrezeptor |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| Her-2-neu | human epidermal growth factor receptor 2 |
| LN | Lobuläre Neoplasie |
| mGy | milliGray |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| Multi | Multifokal |
| Mx | Mammographie |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| npW | Negativ prädiktiver Wert |
| o.a. | Oben außen |
| o.i. | Oben innen |
| ppW | Positive prädiktiver Wert |
| PR | Progesteronrezeptor |

| | |
|------------|--|
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| SLNE | Sentinel-Lymphonodektomie |
| Sono | Sonographie |
| TNM | Tumor, Node, Metastasis |
| TP 53 | Tumor protein 53 |
| u.a. | Unten außen |
| u.i. | Unten innen |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| US | Ultraschall |
| VEGF-C/ -D | Vascular Endothelial Growth Factor |
| WHO | World Health Organistaion |
| Z.n. | Zustand nach |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 (aus Krebs in Deutschland 2007/2008, RKI). | 7 |
| Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht ICD-10 C50, Deutschland, 2007 – 2008 (aus Krebs in Deutschland 2007/2008, RKI). | 8 |
| Abbildung 3: Scan-Station-Empfänger mit Schallkopf (aus SomoVu User Manual, Positioning Guide, U-Systems, Siemens). | 25 |
| Abbildung 4: SomoVu Scan Station (aus U-Systems Sales Customer Press, Siemens). | 26 |
| Abbildung 5: Multi-slice-layout (aus User Manual, View Station, U-Systems, Siemens). | 26 |
| Abbildung 6: Study-overview-layout und six-slice-layout (aus User Manual, View Station, U-Systems, Siemens). | 27 |
| Abbildung 7: Single-slice-layout und ultrasound-wide-layout (aus User Manual, View Station, U-Systems, Siemens). | 27 |
| Abbildung 8: Coronal-review-layout (aus Users Manual, View Station, U-Systems, Siemens). | 27 |
| Abbildung 9: Positionierungsmöglichkeiten der Scan Station auf der Brust (aus Positionierungshandbuch, U-Systems, Siemens AG, Medical Solution). | 28 |
| Abbildung 10: View-Station Hauptansicht zur Befundung (aus User Manual, View-Station, U-Systems, Siemens AG, Medical Solutions). | 30 |
| Abbildung 11: Altersverteilung der teilnehmenden Patientinnen. | 36 |
| Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten der Mammakarzinom-relevanten Vorbefunde. | 37 |
| Abbildung 13: Relative Häufigkeiten der BI-RADS Klassifikation im handgeführten Ultraschall aus n=610 Untersuchungen in Prozent. | 38 |
| Abbildung 14: Relative Häufigkeiten der Dichteeinteilung des Brustgewebes im handgeführten Ultraschall gemäß ACR aus n=463 Untersuchungen in Prozent. | 39 |
| Abbildung 15: Absolute Häufigkeiten der beschriebenen Befunde im handgeführten Ultraschall aus n=274 Untersuchungen in Stückzahl. | 40 |
| Abbildung 16: Absolute Häufigkeiten der Lokalisationsangaben umschriebener Befunde im handgeführten Ultraschall aus n = 211 Untersuchungen in Stückzahl. | 40 |
| Abbildung 17: Relative Häufigkeiten der BI-RADS Klassifikation in der Mammographie aus n=521 Untersuchungen in Prozent. | 41 |
| Abbildung 18: Relative Häufigkeiten der Dichteeinteilung des Brustgewebes in der Mammographie gemäß ACR aus n=497 Untersuchungen in Prozent. | 41 |
| Abbildung 19: Relative Häufigkeiten der BI-RADS Klassifikation im automatisierten Ultraschall aus n=743 Untersuchungen in Prozent. | 42 |
| Abbildung 20: Relative Häufigkeiten der Dichteeinteilung des Brustgewebes im automatisierten Ultraschall gemäß ACR aus n=745 Untersuchungen in Prozent. | 42 |
| Abbildung 21: Absolute Häufigkeiten der beschriebene Befunde im automatisierten Ultraschall aus n=190 Untersuchungen in Stückzahl. | 43 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 22: Absolute Häufigkeiten der Lokalisationsangaben im automatisierten Ultraschall aus n=129 Untersuchungen in Stückzahl..... | 43 |
| Abbildung 23: Relative Häufigkeiten der Korrelationen der BI-RADS Klassen aus handgeführter und automatisierter Sonographie in unterschiedlichen Brustdichten in Prozent. | 45 |
| Abbildung 24: Relative Häufigkeiten der Korrelationen der einzelnen BI-RADS Klassen aus Mammographie und automatisierter Sonographie in unterschiedlichen Brustdichten in Prozent..... | 50 |
| Abbildung 25: Relative Häufigkeiten der Histologien aus n=23 Biopsien. | 52 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Aktuelle 4. Version der BI-RADS Klassifikation der ACR, 2003..... | 14 |
| Tabelle 2: Dichteeinteilung des Brustgewebes gemäß ACR. | 14 |
| Tabelle 3: Vierfeldertafel: Sensitivität = $A/(A+C)$, Spezifität = $D/(D+B)$, ppW = $A/(A+B)$, npW = $D/(C+D)$; rp=richtig positive, fp=falsch positive, rn=richtig negative, fn=falsch negative..... | 34 |
| Tabelle 4: Richtwerte der Übereinstimmung des Cohen κ Werts. | 35 |
| Tabelle 5: Absolute Häufigkeiten, Vergleich und Korrelation der BI-RADS Klassen aus der handgeführten und automatisierten Sonographie aus n=590 Untersuchungen in Stückzahl. | 45 |
| Tabelle 6: Berechnung der Sensitivität, Spezifität, ppW und npW anhand der Kreuztabelle automatisierter Ultraschall mit handgeführtem Ultraschall als Goldstandard. | 47 |
| Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten und Vergleich beschriebener Herdbefunde aus der handgeführten und automatisierten Sonographie aus n=789 Untersuchungen in Stückzahl. | 48 |
| Tabelle 8: Absolute Häufigkeiten und Vergleich der Lokalisationsangaben aus der handgeführten und automatisierten Sonographie aus n=789 Untersuchungen in Stückzahl. | 49 |
| Tabelle 9: Absolute Häufigkeiten, Vergleich und Korrelation der BI-RADS Befunde aus der Mammographie und der automatisierten Sonographie aus n=513 Untersuchungen in Stückzahl. | 50 |
| Tabelle 10: Berechnung der Sensitivität, Spezifität, ppW und npW anhand der Kreuztabelle automatisierter Ultraschall mit handgeführtem Ultraschall als Goldstandard. | 51 |
| Tabelle 11: Benigne Histologie Ergebnisse und ihre BI-RADS Klassen in den einzelnen Verfahren mit hervorgehobenen falsch positiven Befunden aus n=11 benignen Biopsien. | 53 |
| Tabelle 12: Maligne Histologie Ergebnisse und ihre BI-RADS Klassen in den einzelnen Verfahren mit hervorgehobenen falsch negativen Befunden aus n=12 malignen Biopsien. | 54 |
| Tabelle 5: Vergleich der BI-RADS Einstufungen im handgeführten, im automatisierten Ultraschall und in der Mammographie bei n=23 Patientinnen mit Mammabiopsie. | 55 |
| Tabelle 6: Kreuztabelle Mammographie und Histologie als Goldstandard. | 56 |
| Tabelle 15: Kreuztabelle Sonographie und Histologie als Goldstandard..... | 56 |
| Tabelle 16: Kreuztabelle automatisierter Ultraschall und Histologie als Goldstandard. | 57 |
| Tabelle 17: p-Werte der einzelnen Untersuchungsmethoden im Vergleich..... | 57 |
| Tabelle 18: Auswirkungen auf die Ergebnisse nach Addition des automatisierten Ultraschalls zur Mammographie nach dem BTN Verfahren..... | 58 |
| Tabelle 19: Auswirkungen auf die Ergebnisse nach Addition des automatisierten Ultraschalls zur handgeführten Sonographie nach dem BTN Verfahren..... | 58 |
| Tabelle 20: Auswirkungen auf die Ergebnisse nach Addition des handgeführten Ultraschall zur Mammographie nach dem BTN Verfahren..... | 59 |
| Tabelle 21: Überblick der Sensitivität, Spezifität, ppW und npW der verschiedenen Verfahren. | 59 |
| Tabelle 22: Auflistung der malignen Befunde und ihrer Eigenschaften. | 60 |
| Tabelle 23: Sensitivität, Spezifität, ppW und npW im Vergleich mit anderen Arbeiten. | 70 |

1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten einer prospektiv durchgeführten Studie der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlands vorgestellt. Dafür wurden die Ergebnisse eines automatisierten 3-D-Brustultraschalls (SomoVu von Siemens) mit denen aus handgeführter Sonographie und Mammographie verglichen.

394 Patientinnen bekamen im Rahmen der Vorsorge, Nachsorge oder Abklärung im Zeitraum November 2009 bis Dezember 2010 eine Bildgebung mit Mammographie, handgeführter Sonographie und automatisiertem Ultraschall. Die Untersuchungsergebnisse wurden gemäß BI-RADS Kriterien eingestuft und miteinander verglichen. Die Reproduzierbarkeit von sonographisch beschriebenen Befunden mit dem automatisierten Verfahren wurde ebenfalls überprüft. Zudem wurde die Gruppe der histologisch gesicherten Befunde gesondert betrachtet und die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Verfahren berechnet und verglichen.

Es konnte lediglich eine schwache Übereinstimmung der BI-RADS Befunde aus handgeführtem Ultraschall und automatisiertem Ultraschall bzw. Mammographie und automatisiertem Ultraschall beschrieben werden (κ 0,275 bzw. 0,101). Jeweils starke Übereinstimmungen ergaben sich nach Einteilung der Befunde in 2 Gruppen ≤ 3 und ≥ 4 (κ 0,715 und 0,75). Eine starke Übereinstimmung konnte auch in der Reproduzierbarkeit von Herdbefunden erreicht werden (κ 0,613). Kein beschriebener Lymphknoten konnte mit dem automatisierten Verfahren dargestellt werden. Die errechnete Sensitivität und Spezifität des neuen Verfahrens mit den etablierten ergab für Mammographie als Goldstandard und SomoVu 70% bzw. 99,4% und für Sonographie als Goldstandard und SomoVu 58% bzw. 94%.

Mit der Histologie als Goldstandard konnten folgende Werte für Sensitivität und Spezifität errechnet werden: Mammographie 80% und 80%, handgeführter Ultraschall 92% und 40% und automatisierter Ultraschall 76% und 73%. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Genauigkeit der einzelnen Methoden oder der Kombinationen der unterschiedlichen Untersuchungstechniken.

Eine Unterscheidung maligner und benigner Befunde ist mit dem automatisierten Ultraschall gut möglich, eine genaue Übereinstimmung der BI-RADS Klassen ist jedoch nur bedingt erreicht worden. Befunde aus der handgeführten Sonographie lassen sich gut mit dem automatisierten 3-D-Ultraschallgerät darstellen, während die aus

dem handgeführten Ultraschall bekannten Lymphknoten nicht identifiziert werden konnten, was den Einsatz des automatisierten Ultraschalls im Screening erschwert. Es wurden im Vergleich mit anderen Arbeiten eher niedrige Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht, die Genauigkeit ist bei den einzelnen Verfahren nicht signifikant unterschiedlich. In Kombination mit den etablierten Untersuchungsmethoden, wie handgeführte Sonographie und Mammographie, ist es möglich, die falsch-positiv-Rate insbesondere der handgeführten Sonographie zu verbessern. Somit wäre ein Einsatz im Brustkrebscreening potentiell denkbar, falls die Möglichkeit zur Doppler-Untersuchung und zur Axillasonographie verbessert werden kann.

Summary

The present study of the gynecological department of the University Hospital Saarland compares the results of an automatic 3-D-Breastultrasound system of Siemens (SomoVu) with those of the established mammography and handheld ultrasound examination methods.

In scope of a medical precaution, after-care or second look of a suspect diagnostic finding, 394 patients with different indications were examined mammographically, with a handheld ultrasound and with an automated breast ultrasound. The results were classified according to the breast ultrasound and data system (BI-RADS) and compared among each other. Reproducibility of diagnostic findings described in handheld ultrasound was tested in the automated examination. The percentage of the histologically verified results were interpreted independently. Also, the sensitivity and specificity of the examinations in detail were calculated.

Slight agreement was reached for the BI-RADS classification for mammography and automated breast ultrasound (κ 0,101) as well as for handheld and automated ultrasound (κ 0,275). Strong agreement was reached (κ 0,75 and 0,715) after splitting up the results in two groups consisting of probably benign (≤ 3) and probably malignant (≥ 4) cases. It was also possible to reproduce diagnostic findings described in the handheld ultrasound with a strong agreement (κ 0,615) in the 3-D-ultrasound system, but it was impossible to identify one of the described lymph nodes. A sensitivity and specificity of 58% and 94% (with handheld ultrasound as reference) and 70% and 99,4% (with mammography as reference) was calculated.

Related to the histological confirmation as gold standard the results showed a sensitivity and specificity of 80% and 80% for mammography, 92% and 40% for handheld ultrasound and 75% and 73% for automated 3-D-ultrasound. No significant difference in the accuracy of the different examinations could be found.

Differentiation of probably malignant and benign masses is reliably possible with the automated whole breast ultrasound. Correct reproducibility of the detailed classes can hardly be achieved. Diagnostic findings are well reproducible except lymph nodes, which could be a restrictive problem in the application of the automated system in the screening setting.

In comparison with other studies only fair sensitivity and specificity was reached without any significant differences in terms of accuracy. By comparing the results of

the automated 3-D-ultrasound with the established methods a lower false-positive-rate can be reached, especially the high false-positive-rate of handheld ultrasound can be improved. A dedication of this system in the breast cancer screening is feasible but the possibilities to use Doppler sonography and to examine the axilla must definitively be improved.

2. Einleitung

2.1. Anatomie der Mamma

2.1.1. Aufbau und Lage

Die weibliche Brustdrüse liegt zwischen dem M. pectoralis major und der Haut. Sie wird von der äußeren Fascia pectoralis des Muskels durch Fettgewebe getrennt und ist auf dieser frei verschieblich. Die zentral liegende Papilla mammae ist von der Areola mammae umgeben, in der sich Duftdrüsen (Glandulae areolares) befinden.

Der weißlich erscheinende Drüsenkörper mit dem Milchgangsystem wird von gelblich erscheinendem Fettgewebe umgeben. Der Drüsenanteil ist meist etwa konstant (150–200 g), während der Fettanteil großen Variationen unterworfen ist. Kollagenes Stützgewebe bestimmen über die Form und Konsistenz der Brust. Mit zunehmendem Alter steigt der Fettanteil des Brustgewebes.

Die 15–24 Einzeldrüsen (Lobi) des Drüsenkörpers, durch die superfizielle Faszie gebildet, werden durch Bindegewebe in Lobuli unterteilt.

Jeder Lobulus besteht aus einem alveolären Drüsenendstücken (Acinus) und einem Ausführungsgang (Ductulus lactifericus). Der Acinus stellt das sekretorische Organ dar, in dem Milch gebildet wird. Aus der Vereinigung der Ductuli lactiferi entstehen Ductus lactiferi, die ihren Ausgang auf der Brustwarze finden.

2.1.2. Blutversorgung und Innervation

Die arterielle Blutversorgung wird durch drei Arterien gewährleistet.

Zu ca. 60 % durch die A. thoracica interna (Ursprung: A. subclavia), zu ca. 30 % aus Rami der A. axillaris und der A. thoracica lateralis und zu ca. 10 % aus den Aa. Intercostalis (Ursprung: Aorta descendens). Die verschiedenen Arterien bilden zahlreiche Anastomosen, vor allem perimamillär und in der Tiefe der Brustdrüse.

Der Verlauf der abfließenden Venen entspricht dem der Arterien.

Die Innervation der Brust erfolgt über sympathische Nervenfasern und eine sensible Innervation über den N. thoracicus lateralis und den N. costobrachialis (C3 und C4).

Sehr reich innerviert sind die Mamille und die Ductus lactiferi, die Areola hingegen ist eher schwach innerviert.

2.1.3. Lymphabflusswege

Die Lymphe wird über zahlreiche Lymphgefäße in verschiedenen Lymphplexus gesammelt, von denen die drei wichtigsten der Plexus subareolaris, der Plexus fasziialis und der Plexus lymphaticus profundus sind. Von dort kann die Lymphe in die ipsilaterale sowie in die kontralaterale Axilla abfließen, ebenso wie in die mediastinalen und abdominalen Lymphknoten.

Der Hauptlymphabfluss führt in die Lymphknoten der ipsilateralen Axilla: Nodi lymphatici pectorales und interpectoriales (Level I Lymphknoten), Nodi lymphatici axillares centrales und apicales (Level II Lymphknoten) und Nodi lymphatici infraclaviculares (Level III Lymphknoten). Diese Wege sind äußerst wichtig für das Metastasierungsmuster des Mammakarzinoms.

2.2. Mammakarzinom

2.2.1. Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau. So waren 2008 23% der Krebsneuerkrankungen (1,38 Millionen) Mammakarzinomfälle. Die höchste Inzidenz findet sich in West- und Nordeuropa, Nordamerika und Australien/Neuseeland, die niedrigste im südlichen Afrika und Asien. Seit den 1980ern ist ein stetiger Anstieg zu beobachten. Es ist ebenso die häufigste Krebstodesursache mit rund 450 000 Todesfällen pro Jahr. Während die Mortalität in den letzten 25 Jahren in der industrialisierten Welt stetig fällt, steigt sie in den Entwicklungsländern (30).

Abb. 1 bildet die wichtigsten Entwicklungen der Brustkrebserkrankung ab.

| | 2007 | | 2008 | | Prognose für 2012 | |
|---|--------|---------|------------|------------|-------------------|---------|
| | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen |
| Neuerkrankungen | 520 | 66.490 | 520 | 71.660 | 600 | 74.500 |
| rohe Erkrankungsrate ¹ | 1,3 | 158,4 | 1,3 | 171,1 | 1,5 | 180,0 |
| standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2} | 0,9 | 114,4 | 1,0 | 123,1 | 1,0 | 124,7 |
| mittleres Erkrankungsalter ³ | 69 | 66 | 68 | 65 | | |
| Sterbefälle | 249 | 16.780 | 136 | 17.209 | | |
| rohe Sterberate ¹ | 0,6 | 40,0 | 0,3 | 41,1 | | |
| standardisierte Sterberate ^{1,2} | 0,5 | 24,3 | 0,2 | 24,6 | | |
| 5-Jahres-Prävalenz | 1.800 | 260.000 | 1.900 | 273.000 | 2.100 | 300.900 |
| absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴ | | | 63 (52-64) | 78 (75-79) | | |
| relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007–2008) ⁴ | | | 76 (61-77) | 86 (83-87) | | |

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50 (aus Krebs in Deutschland 2007/2008, RKI).

Wie ersichtlich ist, sind 2012 geschätzt 74000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs erkrankt. Das entspricht einer Inzidenz von etwa 120 Neuerkrankungen pro Jahr und pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz stieg bis 2002, sank dann bis 2005 schwach ab. Nun scheint sie sich etwa auf dem gleichen Niveau zu halten. Die Mortalität fällt seit 10 Jahren konstant und betrug 2004 26/100 000 Frauen (33). Die 5-Jahres-

Überlebensrate steigt seit 1976 und liegt derzeit zwischen 83 und 87 % (26, 59).
Abb. 2 gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Neuerkrankungen.

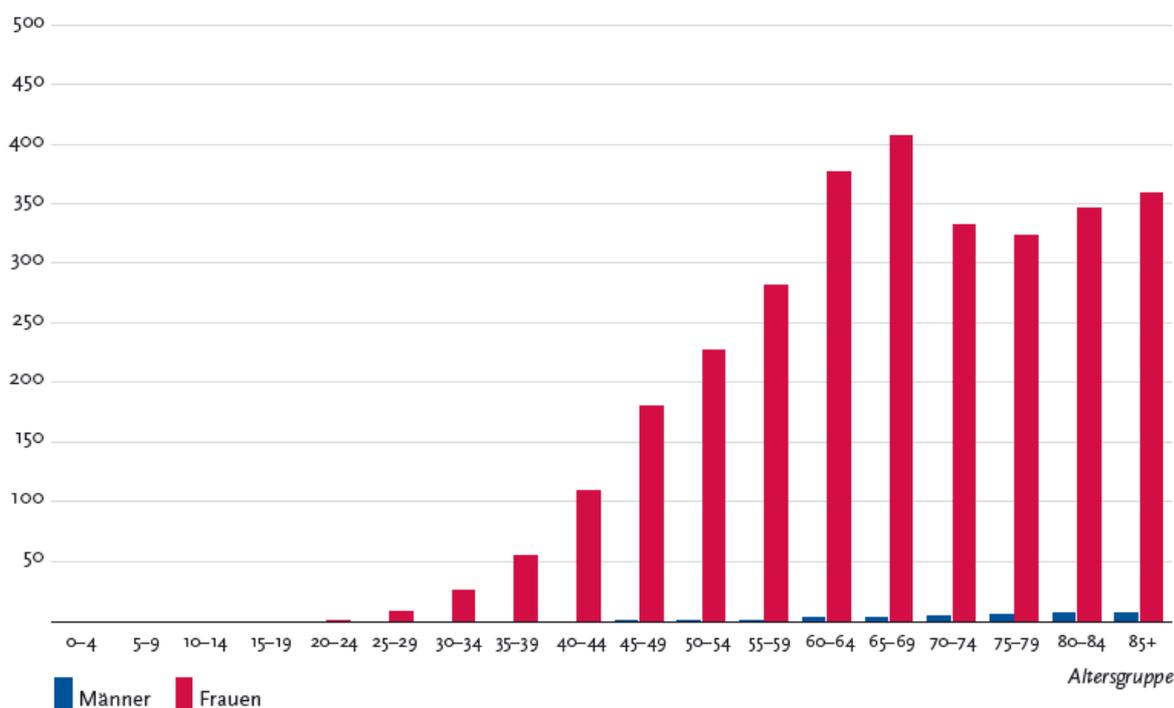


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht ICD-10 C50, Deutschland, 2007 – 2008 (aus Krebs in Deutschland 2007/2008, RKI).

2.2.2. Risikofaktoren

Neben einigen anerkannten Risikofaktoren gibt es zahlreiche, kontrovers diskutierte, potentielle Einflussgrößen. Es gilt als bewiesen, dass eine frühe Menarche, wenige Geburten und eine späte Erstgeburt, eine späte Menopause, dichtes Brustgewebe und eine stattgefundenene Hormonersatztherapie risikosteigernd wirken. Als Hochrisikopatientinnen gelten Frauen mit BRCA1, BRCA2 oder TP53 Mutation sowie familiärer oder persönlicher Brust- oder Ovarialkarzinombelastung. Ebenfalls eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit haben Frauen mit einer positiven Familienanamnese, einem Fibroadenom in der Vorgeschichte, einem erhöhten Body-Mass-Index sowie bei geringer körperlicher Aktivität (72).

Laut einer EPIC Studie gilt ein erhöhter BMI (> 30) jedoch nur bei postmenopausal erkrankten Frauen ohne Hormonersatztherapie als Risikofaktor (43).

Prämenopausal zeigte sich ein erhöhtes Risiko bei hohen Testosteron – oder Androstenedionblutspiegeln sowie bei vermindertem Progesteronspiegel (31).

Studien zu Diätfaktoren lieferten keine signifikanten Ergebnisse und erfordern weitere Untersuchungen.

2.2.3. Klassifikation

Aufgrund besserer bildgebender Verfahren können schon sehr kleine Tumore erkannt werden. Diese können jedoch eine große Heterogenität aufweisen. Die passende Behandlung erfolgt aufgrund anatomischer und histologischer Eigenschaften des Tumors, was eine genaue Klassifikation erforderlich macht (64).

Laut den aktuellen Leitlinien müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- histopathologischer Typ (an der aktuellen WHO – Klassifikation orientiert, siehe Anhang)
- Grading
- Tumorgöße und Ausdehnung
- Multifokalität/Multizentrität
- Sicherheitsabstände und Resektionsränder
- Peritumorale Gefäßinvasion
- pTNM–Klassifikation (nach UICC, siehe Anhang)
- Hormonrezeptorstatus und HER-2–Status (16, 52, 55)

2.2.4. Metastasierungsmuster

Trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie bekommen 20 – 30 % der Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium im Verlauf Fernmetastasen (23). Beeinflusst wird das Auftreten von Metastasen von dem Grad des Ersttumors und dessen Biologie, besonders von der Tumorgöße, Lymphknoten – und Östrogenrezeptorstatus (3) sowie der Überexpression des HER 2 Rezeptors. So scheinen ER+/PR+ Tumore besonders häufig Knochenmetastasen zu verursachen, ER-/PR- Tumore eher ZNS- und abdominale sowie thorakale Zweittumore (47). Die Überexpression von HER 2 kann vermehrt bei Grad 3 Tumoren beobachtet werden (13).

Ran et al., die 2009 verschiedene Arbeiten über Lymphangiogenese und lymphatische Metastasen verglichen haben, gehen von zwei möglichen Metastasierungswe-

gen aus. Der hämatogene Weg scheint lymphatisch unabhängig zu sein und führt zu einer ausgedehnten Dissemination in viszerale Organe und Knochen. Besonders betroffen sind Wirbelkörper, proximaler Femur, Becken, Rippen, Sternum, Schädelkalotte und proximaler Humerus, sowie Leber und Lunge (55). Dem lymphatischen Modell liegt vermutlich häufig eine vermehrte VEGF-C/-D Produktion zugrunde und somit eine verstärkte Lymphangiogenese. Die Verbreitung der Tumorzellen verläuft über den Sentinel-Lymphknoten, über distale axilläre und intramammäre Lymphknoten in den Ductus thoracicus und somit in den Blutstrom (57). Epitheliale Tumore wie Brust, Prostata und das Melanom verbreiten sich bevorzugt über den lymphatischen Weg (62).

2.2.5. Therapie (gemäß den S3-Leitlinien)

2.2.5.1. Chirurgische Therapie

Bei lokoregional begrenzten Tumoren steht die operative Therapie im Vordergrund. Eine brusterhaltende Operation (BET) mit nachfolgender Bestrahlung hat eine vergleichbare Überlebensrate wie die Mastektomie. Aufgrund dessen sollte wenn möglich immer brusterhaltend operiert werden. Indikationen für eine Mastektomie sind Multizentrität, wenn keine komplette Entfernung im Gesunden möglich ist, bei inflammatorischem Mammakarzinom, bei nicht zufriedenstellendem kosmetischem Ergebnis oder auf Wunsch der Patientin. Eine Sentinellymphknoten – Entfernung (SNLE) sollte bei jeder Operation eines invasiven Mammakarzinoms mit durchgeführt werden, außer es besteht eine fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung, bei tumor-durchsetzten Lymphknoten, nach neoadjuvanter Chemotherapie oder im M 1 Stadium. Bei positivem Sentinel ist eine axilläre Ausräumung indiziert.

Beim metastasierten Mammakarzinom besteht eine OP Indikation bei pathologischen Frakturen, spinaler oder radialer Kompression oder drohenden Frakturen der unteren Extremität.

2.2.5.2. Strahlentherapie

Eine Bestrahlung der gesamten Brust ist nach BET mit R0 Resektion, R1/R2 Resektion ohne Möglichkeit zur Nachresektion, bei T3/T4 oder pN+ Tumoren indiziert. Sie senkt das Risiko eines Rezidivs. Besonders junge Frauen mit DCIS profitieren von

einer Bestrahlung. Nicht indiziert ist sie bei ADH und LN. Teilbrustbestrahlungen und Radiotherapie des Lymphabfluss sind noch nicht ausreichend belegt.

Bei fortgeschrittenen Karzinomen findet eine Bestrahlung prä- und postoperativ in Kombination mit einer Chemotherapie Anwendung.

Zudem wird sie in der Behandlung von Knochenmetastasen, z.B. schmerzlindernd eingesetzt.

2.2.5.3. Systemische adjuvante Therapie

Beim lokoregionalen präinvasiven Tumor wird eine systemische Therapie nicht routinemäßig eingesetzt. Es bedarf einer individuellen Abwägung.

Patientinnen mit einem invasiven Tumor werden in drei Risikogruppen eingeteilt. Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER 2 Status, Menopausenstatus und Alter werden berücksichtigt.

In der niedrigen Risikogruppe bedarf es nicht zwingendermaßen einer Chemotherapie, aber einer adjuvanten endokrinen Therapie.

Bei Patientinnen mit einem intermediären Risiko sollte zwischen alleiniger endokriner Therapie und endokriner Therapie mit Chemotherapie abgewägt werden.

Karzinome ohne endokrine Aktivität oder Patientinnen aus der hohen Risikogruppe sollten immer chemotherapeutisch behandelt werden.

Zur endokrinen Therapie eignen sich prämenopausal GnRH Analoga über 2 Jahre, postmenopausal Aromatasehemmer der dritten Generation. Tamoxifen kann sowohl prä- als auch postmenopausal eingesetzt werden. Alle 3 Therapiemöglichkeiten senken sowohl die Rezidivwahrscheinlichkeit als auch die Mortalität.

In der Chemotherapie sollten Kombischemas eingesetzt werden, wenn möglich mit einem Anthrazyklin oder bei Lymphknotenbeteiligung Taxane. Neoadjuvante Chemotherapie findet ihren Einsatz bei lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen und inflammatorischen Tumoren. Auch sie senkt Mortalität und Rezidivrisiko.

Trastuzumab steht für die Antikörpertherapie HER 2 positiver Karzinome zur Verfügung und sollte parallel zur Chemotherapie eingesetzt werden. Auch hier findet sich eine Reduzierung der Rezidivwahrscheinlichkeit und der Mortalität.

Beim metastasierten Mammakarzinom sollte bei positivem Hormonrezeptorstatus ebenfalls eine endokrine Therapie angestrebt werden.

Chemotherapeutisch zeigt die Monochemotherapie keine schlechtere Beeinflussung des Überlebens als eine Polychemotherapie und sollte aufgrund besserer Verträglichkeit in der metastasierten Situation bevorzugt werden.

Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie oder nach Vorbehandlung mit Taxanen verlängert die Überlebenszeit. Primär eingesetzte VEGF–Antikörper wie Bevacizumab verlängern in Kombination mit Paclitaxel die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit (55).

2.3. Bildgebende Verfahren

2.3.1. BI-RADS und ACR

1993 wurde von dem American College of Radiology (ACR) das "breast imaging reporting and data system" (BI-RADS) veröffentlicht. Ziel war eine standardisierte Klassifikation von Befunden aus der Mammographie, die somit die Kommunikation der Beteiligten erleichtern sollte. Die aktuelle 4. Version der BI-RADS Einteilung ist tabellarisch aufgeführt (siehe Tabelle 1). Befundklassen 4, 5 und 6 sind als positives Ergebnis zu werten, 1,2 und 3 als negatives. Besondere Stellung nimmt die Befundklasse 0 ein. Sie wird als positiv gewertet wenn innerhalb der folgenden 12 Monate ein positiver Biopsie Befund vorliegt. Beurteilt werden unter anderem Größe, Form, Begrenzungen und Verkalkungen. 2003 wurde die erste BI-RADS Ausgabe für Brustultraschall vom ACR veröffentlicht. Die Kategorien stimmen mit denen der Mammographie überein. Größe, Form, Homogenität, Begrenzung, posteriore Schallauslöschung und horizontale bzw. vertikale Orientierung von Herdbefunden sind wichtige Kriterien. Ein Lexikon für die MRT wurde ebenfalls erstellt (1).

Für das Ultraschall Lexikon konnte eine ähnliche Genauigkeit in der Unterscheidung von malignen und benignen Befunden beschrieben werden wie für die Mammographie (25), die Zuordnung in die Untergruppen 4a, 4b und 4c erscheinen jedoch sehr untersucherabhängig (2).

| BI-RADS | Beurteilung | Empfehlung |
|---------|---|---|
| 0 | Beurteilung nicht möglich | Weiterführende Bildgebung erforderlich |
| 1 | Negativer Befund | Routinescreening |
| 2 | Benigner Befund | Routinescreening |
| 3 | Wahrscheinlich benigner Befund (Malignitätsrisiko < 2%) | Erneute Mammographie in 6 Monaten |
| 4 | Suspekte Veränderungen | Biopsie |
| 4a | Niedriger Verdacht auf Malignität | Erneute Mammographie in 6 Monaten nach benignem Biopsiebefund |
| 4b | Mittelgradiger Verdacht auf Malignität | Erneute Mammographie nach benignem Befund je nach Konkordanz |
| 4c | Hochgradiger Verdacht auf Malignität aber ohne klassische Kriterien wie bei BI-RADS 5 | Biopsie und weiterführende Behandlung |
| 5 | Hochgradiger Verdacht auf Malignität (> 95%) | Biopsie und weiterführende Behandlung |
| 6 | Bewiesene Malignität | Weiterführende Behandlung |

Tabelle 1: Aktuelle 4. Version der BI-RADS Klassifikation der ACR, 2003.

Die Dichte der Brust wird nach den ACR Dichtegraden eingeteilt. Sie reichen von 1 bis 4 und sind ebenfalls tabellarisch aufgeführt (siehe Tabelle 2) (6).

| Kategorien | Dichte | Beurteilbarkeit |
|------------|--|-----------------|
| ACR 1 | lipomatös/fetttransparent | sehr hoch |
| ACR 2 | fibroglandulär/Mäßig durchsichtig | hoch |
| ACR 3 | heterogen dicht/ Empfindlichkeit der Mammographie verringert | limitiert |
| ACR 4 | extrem dicht/Läsionen nicht immer erkennbar | limitiert |

Tabelle 2: Dichteinteilung des Brustgewebes gemäß ACR.

2.3.2. Mammographie

Bei der Mammographie werden Röntgenstrahlen genutzt, um ein Bild der ganzen Mamma dazustellen. Die Strahlendosis beträgt ca. 4 mGy und entspricht somit ungefähr der natürlichen Hintergrund-Strahlenbelastung. Sie ist bislang die einzige wirksam anerkannte Methode in der Erkennung von Brustkrebsvorstufen und früher Tumorstadien (55). Zahlreiche Studien belegen eine Senkung der Mortalität seit Einführung des Mammographie Screenings (50, 52, 55, 61). In einem Review von Schopper et al. zur Mortalitätssenkung im Vergleich einzelner Länder konnten Zahlen zwischen 16 und 36% ermittelt werden (61), wobei der höchste Benefit für Frauen über 50 Jahren besteht. Besonders in der Darstellung von Mikrokalzifikationen ist die Mammographie anderen bildgebenden Verfahren deutlich überlegen. So konnten 35-45% der nicht palpablen Mammakarzinome in Studien anhand von Mikrokalzifikationen nachgewiesen werden (63). Schwächen in der Darstellung von Befunden zeigt sich bei dichtem Brustgewebe. In einer Studie von Kolb et al. fand sich ein deutlicher Abfall der Sensitivität von 98% (ACR 1) auf 48% (ACR 4) (38). Mit der digitalen Mammographie konnte die Sensitivität bis auf 70% angehoben werden (53), dennoch wird nicht kalzifizierender Brustkrebs häufig von dem umgebenden dichten Brustgewebe überlagert und somit nicht erkannt. Ähnliche Werte finden sich in anderen Publikationen (8, 27). Die Spezifität variiert von 65,2% - 99,5% (7, 8, 38, 58). Studienpopulationen waren überwiegend Screening-Patientinnen.

Indikationen zur Mammographie sind: Klinisch auffällige Untersuchungsbefunde, Z.n. invasivem Mammakarzinom, familiäres Brustkrebsrisiko, Hochrisikosituation, auffälliger Sonographiebefund und das Mammographie-Screening.

Als typische Malignitätskriterien der Mammographie finden sich ein Kernschatten der aus einer sehr dichten unregelmäßig begrenzten Verschattung besteht und besonders häufig bei fibrosierenden Karzinomen ausgeprägt ist, strahlige Ausläufer um diesen Kern herum (Spikulae) und Mikroverkalkungen im Kernschatten oder in der Umgebung (5).

2.3.3. Mammasonographie

Bis in die neunziger Jahre war der Stellenwert des Brustultraschalls auf die Unterscheidung von Zysten und soliden Herdbefunden beschränkt (29).

Mit der Entwicklung von 7,5-10 MHz-Schallköpfen entstand die Möglichkeit zum Komplementärverfahren zur Mammographie (56, 65). Abklärung auffälliger Tastbefunde mit unklarem Mammographiebefund, ergänzende Differentialdiagnose mammographischer Herdbefunde, ergänzende Diagnostik bei ACR 3 und 4 Drüsenkörper, erste Bildgebung zur Abklärung von Tastbefunden bei Frauen < 40 Jahre, während der Schwangerschaft oder in der Laktationsperiode, komplementäre Mammadiagnostik bei BI-RADS 0, III, IV und V Befunde, sichere Diagnose einer Zyste und die Unterstützung interventioneller Methoden sind die heutigen Indikationen zum Ultraschall (16, 46). Zum Einsatz der Sonographie als alleinige Methode zur Früherkennung gibt es bislang keine Studiendaten (55). Schwächen zeigen sich besonders im Auffinden von Mikrokalzifikationen die meist nicht dargestellt werden können, sowie in der Untersucherabhängigkeit (50). Gefundene Herdbefunde werden nach Form, Echogenität, Kontur, Binnenstruktur, Komprimierbarkeit, Verschieblichkeit und Schallfortleitung beurteilt. Typische Malignitätskriterien sind unter anderem polymorphe Form, unscharfe Begrenzung, inhomogene Struktur, schlechte Komprimierbarkeit, geringe Verschieblichkeit und vertikale Tumorachse (19). Zahlreiche Studien belegen den Nutzen der Sonographie im Auffinden von Karzinomen in dichtem Brustgewebe bzw. bei Risikopatientinnen in der Screeningpopulation (8, 15, 32, 38, 46, 51). Die im Ultraschall erkannten Karzinome waren zu 70% < 1 cm und zu 90% G0 bzw. G1 Tumore (8, 32, 38). Die Sensitivität lag bei Werten um 75%, die Spezifität bei 97% (38). Problematisch ist jedoch die im Vergleich zur Mammographie oft höhere falsch positiv Rate und folglich vermehrte Biopsien. Daten aus Studien zur Mortalitätssenkung liegen bislang nicht vor.

2.3.4. MRT und weitere innovative Techniken

Die MRT der Brust ist ein sehr sensitives Verfahren in der Brustkrebsdiagnostik (7, 50, 58), jedoch mit einer relativ schlechten Spezifität, die zu vielen falsch positiven Befunden führt. Die Dichte der Brust scheint keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu nehmen (7). Als Screening-Tool ist es aufgrund der hohen Kosten, der Injektion eines Kontrastmittels, der schlechten Erreichbarkeit und der schwachen Spezifität eher nicht zu empfehlen (7, 50), wohl aber als ergänzende Bildgebung bei Hochrisikopatientinnen (7, 41, 42). Weitere Indikationen sind das präoperative Staging (16), das

lobuläre Mammakarzinom, Chemotherapiekontrolle und Abklärung von unklaren Befunden aus Mammographie und Ultraschall (BI-RADS 0 Befunde) (7).

Wie Houssami et al. in ihrer Studie zu innovation Diagnosemöglichkeiten zeigen konnten, erzielte der Einsatz der digitalen Mammographie mit CAD bei Frauen < 50 Jahren oder mit dichtem Brustgewebe eine bessere Sensitivität als die konventionelle (28), könnte folglich aber auch zu einer vermehrten Wiedervorstellung der Patientinnen führen. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich beim CAD (28). Weitere denkbare Ansätze sind die zusätzliche Doppler-Untersuchung, der 3-D Ultraschall, die 3-D Elastographie oder der automatisierte Ultraschall. Studien zu diesen Denkansätzen müssten folgen.

2.3.5. Automatisierte Mammasonographie

Automatisierter Brustultraschall wurde ursprünglich entwickelt, um die Brust im Ganzen effektiv zu untersuchen. Chou et al. beschrieb in seinem Beitrag zum „The first international Symposium on Automated Whole Breast Ultrasound“ in Taipeh die Vorteile dieses Verfahrens: Eine bessere Darstellung der Brustanatomie, gute Reproduzierbarkeit der Bilder, potentielle Informationen für eine CAD gestützte Darstellung, einfache Bedienung sowie gute Zeiteffizienz (14). Des Weiteren können die Geräte 3D-Ultraschallbilder generieren, d.h. neben der sagittalen und longitudinalen Achse noch ein koronare abbilden. Schon 1983/84 erschienen Studien zum automatisierten Ultraschall (17, 36). In der Studie von Egan et al. bekamen 786 Frauen eine Brustuntersuchung, eine Mammographie und einen automatisierten Ultraschall, damals mit einem 4,2 MHz Gerät, das transversale und longitudinale Aufnahmen der im Wasser hängenden Brust anfertigte. Ziel der Studie war die Erfassung der Genauigkeit des automatisierten Verfahrens, des komplementären Werts zur Mammographie sowie Brusttypen zu finden, in denen US besonders hilfreich wäre. Es konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität bei dichter Brust besser war als die der Mammographie und die Unterscheidung zwischen soliden und zystischen Befunden gut möglich ist (17). Kessler et al. verglich die Ergebnisse der Mammographie mit denen des Ultraschalls und kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Sonographie in der Abklärung zystischer Befunde deutlich überlegen ist. Die Treffsicherheit bei soliden Raumforderungen war jedoch schlechter. Er führte als Gründe der Fehlinterpretation vor allem die nicht zuverlässigen sonographischen Kriterien bei der Befundauswertung, sowie die

schlechten apparativen Voraussetzungen auf und empfahl weitere technische Fortentwicklung, da die fehlende Strahlenbelastung, die gute Reproduzierbarkeit und die Möglichkeit zur nahezu vollständigen Darstellung der Brust deutliche Vorteile des automatisierten US sind (36). Bei den heutigen Geräten untersucht man die Frauen auf dem Rücken liegend, die Sendefrequenz kann in Abhängigkeit von der Brustgröße adaptiert werden und zwischen 5 und 14 MHz liegen. Wie unter anderem die Studie von Wenkel et al. zeigt, ist die Unterscheidung von zystischen und soliden Befunden sowie die Einteilung in die entsprechenden BI-RADS Klassen mit den Geräten gut möglich (69, 70). Mit der Sensitivität und Spezifität der Methode befassten sich kürzlich auch einige Studien, wie beispielsweise eine von Kotsianos et al., in der eine bessere Sensitivität sowohl für handgeführten US als auch für automatisierten 3D-US im Vergleich zur Mx gezeigt werden konnte (39) oder die Arbeit von Chang et al., die eine höhere Sensitivität für maligne (91,7%) als für benigne (56,3%) Befunde darstellen konnte (12). Aufgrund von Ergebnissen wie diesen, befassten sich einige Studien mit der Frage, ob sich das Verfahren zum Einsatz im Screening anwenden lassen könne. Kelly et al. verglich die Krebserkennung von Mammographie allein vs. Mammographie + automatisierter US bei Frauen mit dichtem Brustgewebe und fand eine deutliche Verbesserung der Karzinomerkennungsrate vor allem bei Karzinomen unter 1 cm (Verbesserung um 151%) (34, 35). Wie von Chang et al. gezeigt werden konnte, setzt jedoch auch die Erkennung von Tumoren mithilfe des automatisierten US eine gewisse Erfahrung voraus, da sonst nur ein Bruchteil der im handgeführten US gefundenen Befunde nachvollzogen werden kann (57-78%) (11). Studien zum Einsatz in einer Screening Population sind bis dato kaum vorhanden.

2.4. Screening

2.4.1. WHO Screeningkriterien

Einige Bedingungen sollten laut WHO für ein erfolgreiches Screeningprogramm gegeben sein:

- Die Zielerkrankung des Screenings sollte weit verbreitet sein und eine hohe Morbidität sowie Mortalität aufweisen.
- Behandlungsmöglichkeiten, um eben diese Morbidität bzw. Mortalität zu vermindern, sollten gegeben sein.
- Testverfahren sollten relativ günstig sein, von den Teilnehmenden gut angenommen werden, sicher sein, sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Dank dieser Überlegungen sollte sich ein guter positiver prädiktiver Wert für das Testverfahren ergeben. Darüber hinaus sollten folgende Punkte festgelegt werden:

- Intervalle der Untersuchungen und Alter der Betroffenen
- Qualitätskontrollen
- Festgelegte Behandlungsmaßnahmen
- Informationssysteme zur Einladung, Wiedereinbestellung, follow up und Monitoring

2.4.2. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Senologie zur Brustkrebsfrüherkennung

Bei allen Frauen, gleichwohl welchen Alters, sollte ein gutes Gesundheitsverhalten angestrebt werden, d.h. durch qualifizierte Information das Verstehen des eigenen Körpers unterstützt werden, um Abweichen von der Norm (Knoten, Ausfluss, Hautveränderungen etc.) feststellen zu können.

Alle Frauen bis 39 Jahre werden regelmäßig klinisch untersucht, bei Auffälligkeiten wird eine Sonographie zur Abklärung empfohlen. Ergibt sich hieraus ein BI-RADS IV bzw. V Befund ist eine weitere diagnostische Abklärung durch minimalinvasive Maßnahmen indiziert, sofern die Basisdiagnostik aus klinischer Untersuchung, Mammographie und Sonographie vollständig vorliegt.

Fällt bei Frauen zwischen 40 und 49 Jahren eine Besonderheit in der klinischen Untersuchung auf, sollte als nächster Schritt eine Mammographie durchgeführt werden.

Bei dichtem Brustgewebe (ACR 3-4) folgt eine Ultraschalluntersuchung. Ergibt sich hieraus, nach vollständiger Basisdiagnostik ein BI-RADS IV/V Befund, wird ebenso wie bei jüngeren Frauen zu weiterer minimalinvasiver Abklärung geraten.

Eine Mammographie zusätzlich zur klinischen Untersuchung sollte allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren angeboten werden, Frauen mit dichtem Brustgewebe zusätzlich ein Ultraschall. BI-RADS IV/V Befunde werden wiederum weiter abgeklärt, wenn die abklärende Basisdiagnostik durchlaufen wurde.

Für über 70 jährige Patientinnen ist neben der klinischen Untersuchung nur bei auffälligen Befunden eine Mammographie bzw. Ultraschall indiziert.

Ist der bioptische Befund mit der Bildgebung konkordant, wird bei malignem oder unklaren Befund ein weiteres Vorgehen gemäß den S-3-Leitlinie Diagnose, Therapie und Nachsorge empfohlen, bei benignem Befund eine Verlaufskontrolle nach 6 Monaten.

Stimmen die Befunde nicht überein, ist eine erneute Biopsie empfehlenswert (4).

2.4.3. Amerikanische und europäische Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung

Die ACS empfiehlt eine klinische Brustuntersuchung für Frauen zwischen 20 und 39 Jahren alle drei Jahre und ab dem 40 Lebensjahr jährlich. Die Selbstuntersuchung der Mamma wird nicht mehr empfohlen, jedoch sollten die Frauen darüber informiert und angeleitet werden, sodass die Entscheidung über regelmäßige, unregelmäßige oder gar keine Ausübung selbst getroffen werden kann. Zudem sollte das Gesundheitsbewusstsein der Frauen durch Informationen gestärkt werden.

Für Hochrisikopatientinnen wird eine jährliche Mammographie sowie eine MRT ab dem 30. Lebensjahr empfohlen (66).

Das NCCN empfiehlt ebenso neben der Stärkung des Gesundheitsbewusstseins eine klinische Brustuntersuchung alle 1-3 Jahre für Frauen zwischen 20 und 40, sowie eine jährliche Untersuchung und eine Mammographie für Frauen > 40 Jahre.

Für Hochrisikopatientinnen wird bis zum 25. Lebensjahr eine jährliche Brustuntersuchung, sowie Gesundheitsbildung empfohlen, ab dem 25. Lebensjahr jährliche Brustuntersuchung, Mammographie und MRT (9).

Wie in einem evidence review der U.S. Preventive Services Task Force dargestellt wird, unterscheiden sich zahlreiche weitere Organisationen in den USA in ihren Empfehlungen zur Brustkrebsfrüherkennung (49).

Im Juni 2003 suchte das Europäische Parlament nach Programmen, um die Brustkrebsmortalität europaweit um 25% zu senken (18). Laut Perry et al., sind 23 europäische Länder im Begriff solche nationale Screeningprogramme einzuführen oder haben dies bereits getan. Neben der Mammographie, die Methode der Wahl zum Screening ist, soll Ultraschall als weiteres diagnostisches Kriterium, insbesondere im Hinblick auf tastbare Befunde verwendet werden (52).

2.5. Fragestellung der Arbeit

Der automatisierte Ultraschall stellt als standardisierte, reproduzierbare, untersucherunabhängige und personaleffektive diagnostische Methode eine mögliche Alternative zur handgeführten Mammasonographie dar, die evtl. im Screeningeinsatz denkbar ist.

Am Brustzentrum des Uniklinikums Homburg/Saar führten wir eine prospektive Untersuchung eines unselektierten Patientengut durch, in der Patientinnen eine Mammographie, einen handgeführten sowie einen automatisierter Ultraschall bekommen haben.

Ziel der Untersuchung war die Gegenüberstellung der Ergebnisse des automatisierten Ultraschalls mit denen aus den konventionellen Methoden sowie den histologischen Ergebnissen.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

- Wie groß ist die Korrelation der BI-RADS Befunde unter den drei bildgebenden Methoden?
- Wie ist die Spezifität/Sensitivität/ppV und npV des automatisierten Ultraschalls?
- Können Befunde aus der handgeführten Sonographie im automatisierten Ultraschall dargestellt werden?
- Für welche Indikation wäre die automatisierte Sonographie denkbar?

3. Material und Methodik

In der prospektiv angelegten Studie des Brustzentrums der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes handelte es sich um ein unselektiertes Patientenkollektiv. Eingeschlossen wurden volljährige Patientinnen aller Altersklassen, die in der Brustsprechstunde vorstellig wurden und ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie gaben. Gründe waren Vorsorge, Patientinnen mit Tastbefund, Nachsorge nach Mammakarzinomtherapie mit BET oder Ablatio, Beschwerden und Abklärung von auswärts diagnostizierten Herdbefunden, sowie vereinzelt Patientinnen mit einem schon diagnostizierten Mammakarzinom. Ausgeschlossen wurden keine Patientinnen.

Die Patientinnen erhielten im Zeitraum November 2009 bis Dezember 2010 einen handgeführten Ultraschall, eine Mammographie sowie eine automatisierte Ultraschalluntersuchung (SonoVu ABUS von U-Systems, Siemens Medical Solutions USA, Inc.). Die Ergebnisse des automatisierten Ultraschalls hatten keinen Einfluss auf das weitere klinische Management. Hierzu trugen einzig die Ergebnisse aus Mammographie und handgeführtem Ultraschall bei. Die beiden Ultraschalluntersuchungen wurden, wenn möglich, am selben Tag durchgeführt und fanden im Abstand zwischen 0 und 210 Tagen im Brustzentrum des Universitätsklinikums des Saarlandes statt. Zwischen der Mammographie, welche oft auswärts durchgeführt wurde, und dem automatisierten Ultraschall lagen im Schnitt 103 Tage (Spannbreite: 0 Tage–23 Monate). Anschließend wurden die Daten mit Hilfe von Excel und dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet.

3.1. Material

3.1.1. Handgeführte Mammasonographie

Alle Ultraschalluntersuchungen fanden in den dafür vorgesehen Räumen des Brustzentrums statt.

Sie wurden von in der Mammasonographie erfahrenen Ärzten durchgeführt und fanden in Rückenlage mit hyperabduzierten Arm auf der untersuchten Seite statt. Nach Auftragen von ausreichend Gel auf die betreffende Brust wurde diese mäanderförmig von kranial nach kaudal und anschließend nach Drehen des Schallkopfs um 90 Grad von medial nach lateral mit senkrecht aufgesetztem Schallkopf untersucht. Komplementär wurde teilweise noch ein radiärer Untersuchungsgang zur Brustwarze hin durchgeführt. Der perimamilläre Teil der Brust wurde unter leichtem Druck und Gelpolster auf der Brustwarze zusätzlich beurteilt. Herdbefunde wurden soweit möglich in zwei Ebenen dargestellt und ausgemessen.

Daran schloss sich die sonographische Beurteilung der Axillarregion an. Die Führung des Schallkopfs erfolgte entlang der großen Gefäße in sagittaler und transversaler Ausrichtung. Die Region ober- und unterhalb der Clavicula wurde zuletzt untersucht, um die Level III und die supraclaviculären Lymphknoten zu erfassen.

3.1.2. Mammographie

Die mammographische Untersuchung erfolgte ausschließlich mit digitaler Vollfeldmammographie, was eine geringere Strahlenbelastung, eine bessere Beurteilbarkeit von dichtem Brustgewebe sowie eine verbesserte Nachbearbeitung ermöglicht. Die Geräte standen unter ständiger Kontrolle der Strahlenphysiker.

In der Regel wurden von jeder Brust 2 Aufnahmen gemacht, eine kraniokaudale sowie eine mediolaterale. Die Bildgebung wurde von einer Röntgenassistentin durchgeführt und erfolgte im Stehen mit leicht komprimierter Brust unter einer Kompressionsplatte. Dies ist notwendig um eine ausreichende Bildqualität zu erreichen und um die Strahlendosis so gering wie möglich zu halten. Der günstigste Zeitpunkt für die Untersuchung ist der siebte bis zwölfte Tag nach Beginn der Monatsblutung, da sie dann als weniger schmerzhaft empfunden wird und mit einer geringeren Strahlendosis durchgeführt werden kann. Nach der Mammographie führte der Radiologe die klinische Untersuchung der Brust, die Auswertung der Bilder und den Vergleich der

Untersuchungen durch. Die Befunde werden im Regelfall den Patientinnen mündlich mitgeteilt. Die endgültige schriftliche Beurteilung erfolgte gemäß BI-RADS Klassifikation erst nach Doppelbefundung durch zwei erfahrene Radiologen unter Unkenntnis der sonographischen Befunde.

3.1.3. Automatisierter Ultraschall

3.1.3.1. Aufbau

In der vorliegenden Studie fand das Gerät SomoVu, Automated Breast Ultrasound System (ABUS) von Siemens U-Systems, Siemens Medical Solutions USA, Inc. Anwendung. Es besteht aus einer Scan- und einer View-Station. Der Scan-Station-Empfänger (siehe auch Abb. 3), über dem eine für jede Patientin auswechselbare Membran liegt, ist über einen beweglichen Arm mit dem Rest des Geräts verbunden (siehe Abb.4).

Dieses wiederum ist mit der View Station verknüpft, die aus einem Computer mit spezieller U-Systems Software, einer Tastatur, einer Maus und einem Monitor (24 Zoll) besteht.

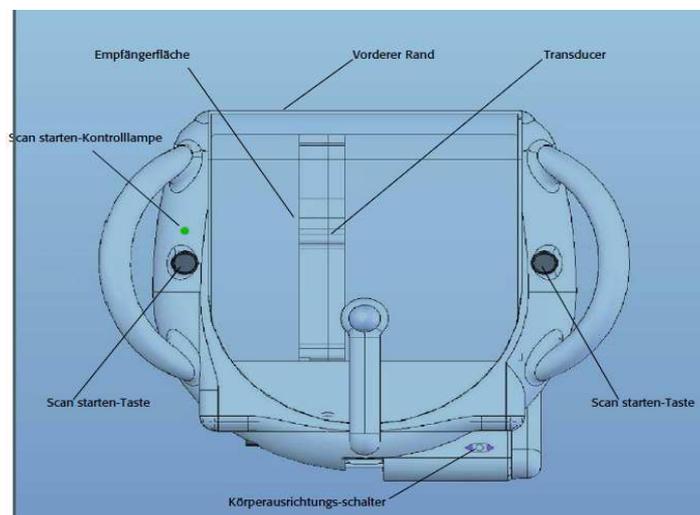


Abbildung 3: Scan-Station-Empfänger mit Schallkopf (aus SomoVu User Manual, Positioning Guide, U-Systems, Siemens).



Abbildung 4: SomoVu Scan Station (aus U-Systems Sales Customer Press, Siemens).

An der View Station können verschiedenste Ansichten und Einstellungen begutachtet werden. Zum einen besteht die Auswahl der rechten und der linken Brust, zum anderen der verschiedenen Scanansichten (medial, lateral, AP, inferior, superior). Es sind 5 verschiedene Layouts möglich, die sich jeweils für bestimmte Situation besser eignen: study-overview-layout, six-slices-layout, single-slice-layout, ultrasound-wide-layout und coronal-review-layout. Im multi-slice-layout können zudem 12 benachbarte Bilder jeweils in transversaler, koronarer oder sagittaler Ebene zum Punkt von Interesse dargestellt werden.

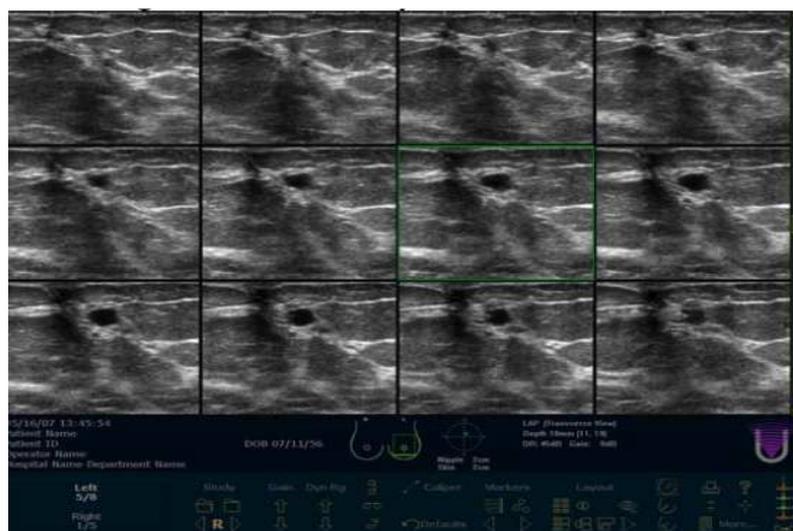


Abbildung 5: Multi-slice-layout (aus User Manual, View Station, U-Systems, Siemens).

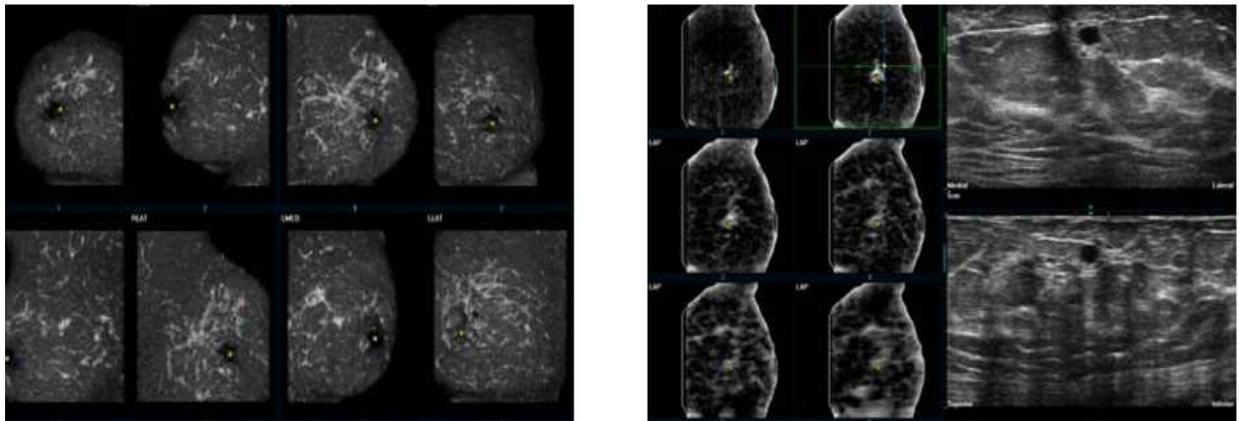


Abbildung 6: Study-overview-layout und six-slice-layout (aus User Manual, View Station, U-Systems, Siemens).

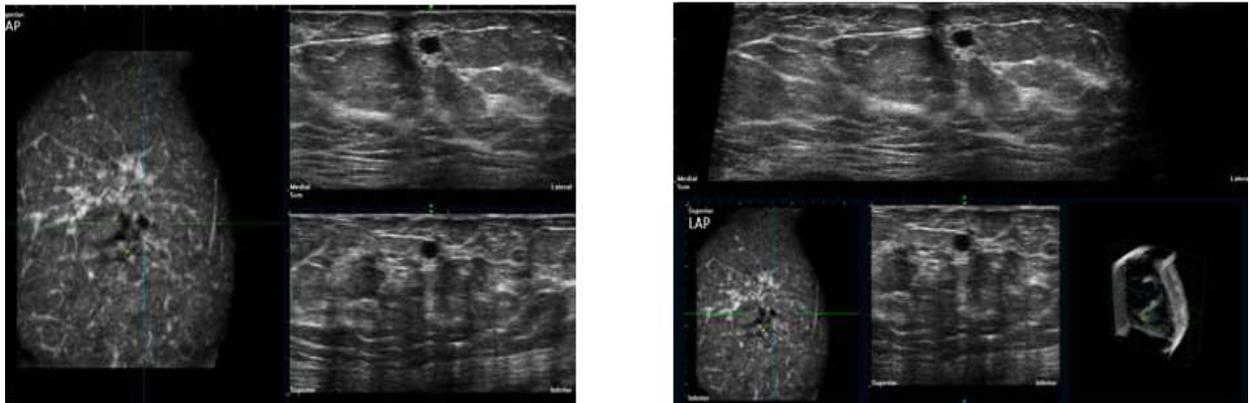


Abbildung 7: Single-slice-layout und ultrasound-wide-layout (aus User Manual, View Station, U-Systems, Siemens).

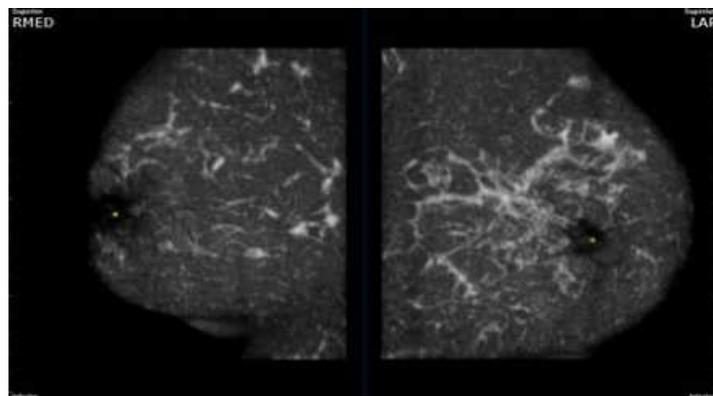


Abbildung 8: Coronal-review-layout (aus Users Manual, View Station, U-Systems, Siemens).

Zur Überprüfung auffälliger Befunde stehen Anwendungen wie eine Zoom Funktion, Caliper zum Ausmessen, Markierungen und die sogenannte Virtual Probe zur Verfügung, in denen man durch Bewegen der Maus den suspekten Befund aus allen Blickwinkeln betrachten kann

3.1.3.2. Untersuchung

Der Scanvorgang wurde von Krankenschwestern durchgeführt, welche in den Umgang mit dem Gerät geschult wurden und mit dem System vertraut waren. Pro Scan kann mit dem 14,5 cm großen Schallkopf ein maximales Volumen von 14x17x5 cm generiert werden. Die Anzahl der Scans war von der Größe der Brust abhängig. Bei kleiner Brust erfolgte eine anterior-posterior Aufnahme und optional eine laterale Aufnahme. Bei durchschnittlicher Brustgröße wurden eine AP, eine mediale und eine laterale Aufnahme gemacht. Große Brüste erforderten einen AP, einen medialen, einen lateralen und optional einen inferioren und einen superioren Scan.

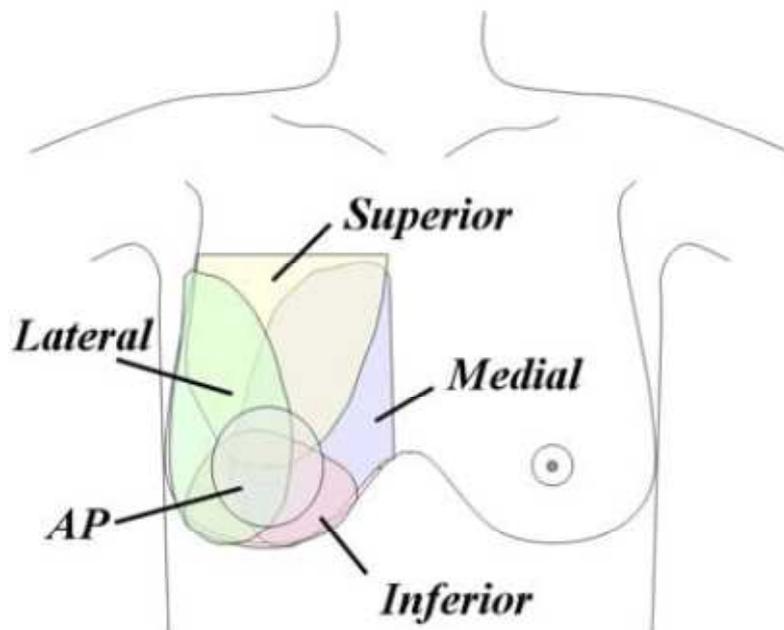


Abbildung 9: Positionierungsmöglichkeiten der Scan Station auf der Brust (aus Positionierungshandbuch, U-Systems, Siemens AG, Medical Solution).

Die Patientin lag in Rückenlage mit leicht angehobenem Oberkörper, sodass sich die Brust etwas aufrichtet. Der Arm war über den Kopf gelegt oder in 90 Grad abduziert. Das Brustgewebe sollte hierbei in der Mitte des Brustkorbs liegen, die Brustwarze mittig und zur Decke weisen. Der Kopf wurde von der zu scannenden Seite weggedreht. Nach dem Auftragen von spezieller Lotion und Betätigen des Körperausrichtungsschalters in Richtung des Kopfes wurde unter gleichmäßigem Druck der Scan begonnen. Der Empfänger sollte hierbei flach auf der Brust positioniert sein und so viel Hautkontakt wie möglich haben. Nach dem Scansvorgang (Dauer eines Scans ca. 60 Sek.) musste auf dem Bildschirm die Brustwarze markiert werden und die Patientin für den nächsten Durchgang positioniert werden.

3.1.3.3. Befunderhebung

Die Befunderhebung erfolgte durch zwei in der Mammasonographie erfahrene Gynäkologinnen an der View-Station primär in der in der Abbildung 10 dargestellten Ansicht. Beide Ärztinnen waren mit dem Gerät und dessen Bedienung vertraut. Die Befunde aus Mammographie und handgeführtem Ultraschall waren bekannt, wurden jedoch bei der Befundung nicht beachtet. Die transversale Aufnahme wurde auf Auffälligkeiten durchsucht und bei Auffinden eines suspekten Befundes wurde dieser in der sagittalen und koronaren Ebene dargestellt und beurteilt. Mithilfe des Calipers wurden die Befunde ausgemessen und falls notwendig, in den anderen Modalitäten überprüft.

Festgehalten wurden die Ergebnisse in einem Formular des Brustzentrums der Universität des Saarlandes (siehe Anhang). Es beinhaltet neben den Ergebnissen des automatisierten Ultraschalls auch die Ergebnisse aus Mammographie und Sonographie bewertet nach dem BI-RADS System. Zusätzliche Informationen wie Einweisungsgrund, Tastbefund oder anamnestisch relevante Daten wurden ebenfalls vermerkt.

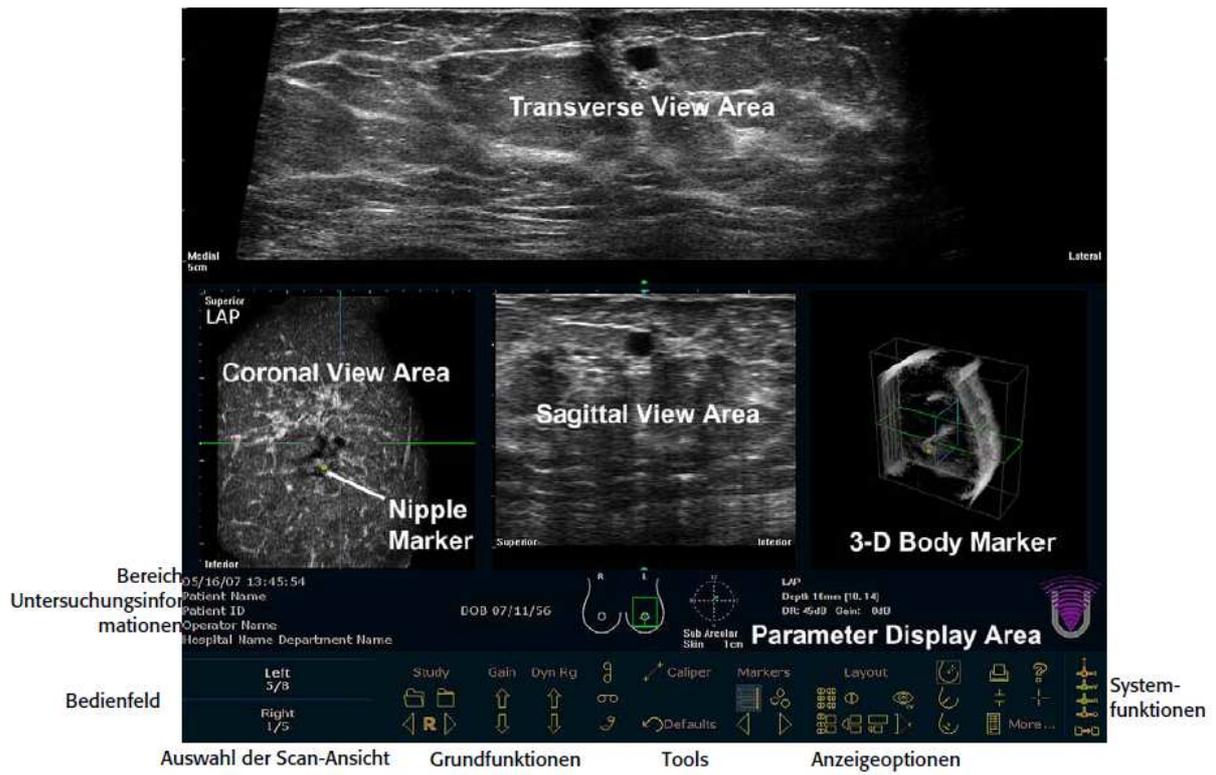


Abbildung 10: View-Station Hauptansicht zur Befundung (aus User Manual, View-Station, U-Systems, Siemens AG, Medical Solutions).

3.2. Methodik

3.2.1. Datenerhebung

Die Daten wurden depersonalisiert aus den Sonographiebefunden des Brustzentrums der Uniklinik (siehe Anhang) und zusätzlich aus dem SAP Programm der Klinik entnommen und in einer Excel Tabelle zusammengetragen. Erhoben wurden folgende Daten:

- Alter
- Indikation
- Zusatzindikation (familiäre Mammakarzinombelastung, Z.n. BET, etc.)
- Untersuchungsdatum SomoVu
- Brustseite re/li
- ACR Sonographie
- ACR Mammographie
- ACR SomoVu
- BI-RADS Sonographie
- Eventuell vorliegender Befund mit Lokalisationsangabe
- Größe des Befundes
- BI-RADS Mammographie
- BI-RADS SomoVu
- Eventuell vorliegender Befund mit Lokalisationsangabe
- Größe des Befundes
- Bei stattgefundener Biopsie das Histologieergebnis
- Besonderheiten (Herdbefunde die nicht dargestellt werden können, LK, etc.)
- Histologie des Tumors
- Therapie des Tumors
- Lymphknotenbefall

3.2.2. Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Epidemiologie an der Universitätsklinik Homburg/Saar mithilfe des Statistikprogramms SPSS (SPSS Statistics 19, IBM, Inc.) sowie mit Excel.

Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeitstabellen erstellt. Es wurde jeweils das Gesamtkollektiv sowie Untergruppen nach Indikation, Alter und Dichte der Brust evaluiert. Die Dichte der Brust wurde gemäß der ACR Kriterien in Klasse 1-4 eingeteilt. Die Befunde wurden der BI-RADS Klassifikation entsprechend eingeteilt, wobei Befunde ≥ 4 als maligne eingestuft wurden und solche ≤ 3 als benigne. Nach dieser Einteilung wurde die Übereinstimmung der BI-RADS Klassen in den verschiedenen Gruppen berechnet.

Die erhobenen BI-RADS und ACR Gruppen entsprechen qualitativen Merkmalen und sind ordinal skaliert. In den Vierfeldertafeln, die zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, ppW und npW sowie zum Vergleich der Genauigkeit der einzelnen Methoden eingesetzt wurden, fanden qualitative, nominal skalierte Stichproben Anwendung. Ebenso im Vergleich der BI-RADS Übereinstimmung ja/nein in den einzelnen Subgruppen.

Handelte es sich um abhängige Stichproben, da eine Stichprobe zweimal in einem gewissen zeitlichen Abstand auf ein bestimmtes Merkmal untersucht wird, fand zum Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungen der χ^2 - Test von McNemar Anwendung (24). Bei unabhängigen Stichproben wie z.B. nach Einteilung in ACR Dichteklassen der χ^2 Test auf Unabhängigkeit. Der berechnete p-Wert stellt die Wahrscheinlichkeit dar, mit der eine ebenso große oder größere Prüfgröße wie die berechnete erwartet werden kann, wenn die Nullhypothese zutrifft. D. h. je kleiner p ist, desto unwahrscheinlicher ist, dass die Nullhypothese zutrifft. Es wurde ein Signifikanzniveau von $>0,05$ definiert. Dies bedeutet, wenn der berechnete Wert mithilfe des χ^2 Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 größer als 3,84 ist, ist das Ergebnis als statistisch signifikant zu werten und die Nullhypothese zu verwerfen (nach der Chi-Quadratverteilung mit 1 Freiheitsgrad).

Die Nullhypothese lautet:

Die Häufigkeiten in der Grundgesamtheit sind für beide Untersuchungen nicht unterschiedlich, d.h. die Nichtübereinstimmung der angezeigten Häufigkeiten sind zufällige Stichprobenschwankungen (McNemar), bzw. die Übereinstimmungsrate der BI-RADS Befunde ist unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (χ^2 Test auf Unabhängigkeit).

Die Arbeitshypothese lautet:

Die Häufigkeiten sind für beide Untersuchungen unterschiedlich, d.h. die Nichtübereinstimmungen der angezeigten Häufigkeiten sind keine zufälligen Stichprobenschwankungen, bzw. die Übereinstimmungsrate der BI-RADS Befunde ist abhängig von der Gruppenzugehörigkeit.

Es wurden folgende Werte, jeweils für das Gesamtkollektiv sowie für die Untergruppen, berechnet (laut der „Deutsche Statistische Gesellschaft“):

- Sensitivität

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein tatsächlich positiver Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis erkannt wird, d.h. der Anteil der richtig als positiv erkannten in der Gesamtheit der positiven Sachverhalte. Als richtig positiv wurden die Patientinnen definiert, die im SomoVu BI-RADS ≥ 4 eingestuft worden sind, im Kollektiv derer, die in der Sonographie bzw. in der Mammographie BI-RADS ≥ 4 erhalten haben, zum Anderen jene, die im SomoVu BI-RADS ≥ 4 erhalten haben und bei denen sich der Verdacht histologisch bestätigte. Berechnet wird sie folgendermaßen: Anzahl der richtig Positiven/(Anzahl der richtig Positiven + Anzahl der falsch Negativen).

- Spezifität

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein tatsächlich negativer Sachverhalt auch durch ein negatives Testergebnis erkannt wird, d.h. der Anteil der richtig als negativ erkannten in der Gesamtheit der negativen Sachverhalte. In unserer Studie waren dies zum Einen die Patientinnen, die im SomoVu BI-RADS ≤ 3 eingestuft worden sind, im Kollektiv derer, die in der Sonographie bzw. in der Mammographie BI-RADS ≤ 3 erhalten haben, zum Anderen jene, die im SomoVu BI-RADS ≤ 3 erhalten haben und bei denen sich der Verdacht histologisch bestätigte. Berechnet wird sie folgendermaßen: Anzahl der richtig Negativen/(Anzahl der richtig Negativen + Anzahl der falsch Positiven)

- Positiv prädiktiver Wert

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis auch tatsächlich positiv ist, d.h. der Anteil der richtig positiven Testergebnisse in der Gesamtheit der als positiv erkannten Testergebnisse. Im gegebenen Studienzusammenhang bedeutet dies, wieviele Patientinnen, die als BI-RADS ≥ 4 im SomoVu klassifiziert wurden, auch tatsächlich BI-RADS ≥ 4 waren. Berechnet wird er

folgendermaßen: Anzahl der richtig Positiven/(Anzahl der Richtig Positiven + Anzahl der falsch Positiven)

- Negativ prädiktiver Wert

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Testergebnis auch tatsächlich negativ ist, d.h. der Anteil der richtig negativen Testergebnisse in der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse. In unserem Studiendesign bedeutete dies, die Patientinnen, die tatsächlich BI-RADS ≤ 3 waren, unter denen, die als BI-RADS ≤ 3 klassifiziert worden waren. Berechnet wird er folgendermaßen: Anzahl der richtig Negativen/(Anzahl der richtig Negativen + Anzahl der falsch Negativen)

In der Studie wurden einerseits die tatsächlichen Sensitivitäten bzw. Spezifitäten der einzelnen Untersuchungsverfahren aufgrund des histologischen Befundes berechnet, andererseits aufgrund BI-RADS ≥ 4 Ergebnisse der etablierten Verfahren.

Die Auswertung dieser Daten erfolgte überwiegend mit einer Vierfeldertafel.

| | | Goldstandard | | |
|----------------------|--------------------|---------------|---------------|------------------|
| | | benigne | maligne | |
| Untersuchungsmethode | Vd. auf Benignität | RP (A) | FN (B) | A+B |
| | Vd. auf Malignität | FP (C) | RN (D) | C+D |
| | | A+C | B+D | Gesamt (A+B+C+D) |

Tabelle 3: Vierfeldertafel: Sensitivität = $A/(A+C)$, Spezifität = $D/(D+B)$, ppW = $A/(A+B)$, npW = $D/(C+D)$; rp=richtig positive, fp=falsch positive, rn=richtig negative, fn=falsch negative.

Zur Überprüfung der Testvalidität wurde der Youden Index berechnet. Dieser ist prävalenzunabhängig und kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen. Ergibt sich ein Wert >0 besteht ein tatsächlicher Sachverhalt zwischen Testergebnis und positivem Sachverhalt, ergibt der Youden Index 0 ist der Test diagnostisch wertlos, <1 stimmt die Zuordnung der Kranken und Gesunden nicht Er bestätigt eine gute Validität, wenn Sensitivität + Spezifität $- 1$ nahe an 1 liegen. Die Resultatvalidität gilt als annehmbar, wenn der $ppW + npW \leq 2$ ist (24). Dies bedeutet, mit welcher Genauigkeit ein Test das erfasst, was er erfassen soll.

In einem experimentellen Ansatz wurden die einzelnen Testverfahren miteinander nach dem BTN bzw. BTP Ansatz kombiniert. Nach dem BTN Verfahren wird die Kombination als positiv gewertet, wenn beide Ergebnisse positiv sind. Nach dem BTP Verfahren, wird die Kombination als positiv gewertet, wenn ein Ergebnis positiv ist. Da es nicht möglich ist zwei Testverfahren zu kombinieren und so eine Verbesserung der Sensitivität als auch der Spezifität zu erreichen, kann man entweder nach dem BTN Verfahren die Spezifität steigern, hier muss jedoch eine Verschlechterung der Sensitivität in Kauf genommen werden, oder nach dem BTP Verfahren die Sensitivität steigern, folglich jedoch unter einer Verschlechterung der Spezifität.

Zudem wurde die BI-RADS Korrelation und das Auffinden von Herdbefunden der einzelnen Methoden verglichen und berechnet, wie oft eine Übereinstimmung der Befunde mit den einzelnen Verfahren vorlag. Statistisch überprüft wurden die Aussagen mithilfe des Cohens κ Wert. Dieser dient zur zufallskorrigierter Übereinstimmung kategorialer Merkmale. Eine vollständige Übereinstimmung wird durch einen $\kappa=1$ beschrieben, $\kappa=0$ bedeutet, dass eine zufällsmäßige Übereinstimmung vorliegt. Insgesamt kann κ einen Wert von -1 bis +1 annehmen.

| | |
|---------|-------------------------------------|
| < 0,01 | keine Übereinstimmung |
| 0,1-0,4 | schwache Übereinstimmung |
| 0,4-0,6 | deutliche Übereinstimmung |
| 0,6-0,8 | starke Übereinstimmung |
| 0,8-1 | (fast) vollständige Übereinstimmung |

Tabelle 4: Richtwerte der Übereinstimmung des Cohen κ Werts.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

4.1.1. Alter

In die Studie eingeschlossen wurden 394 Patientinnen. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 57,72 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,91. Die Jüngste war 20, die Älteste 90 Jahre alt. 217 Patientinnen waren zwischen 50 und 69 Jahre alt und somit Teil der Screeningpopulation des Mammographiescreenings.

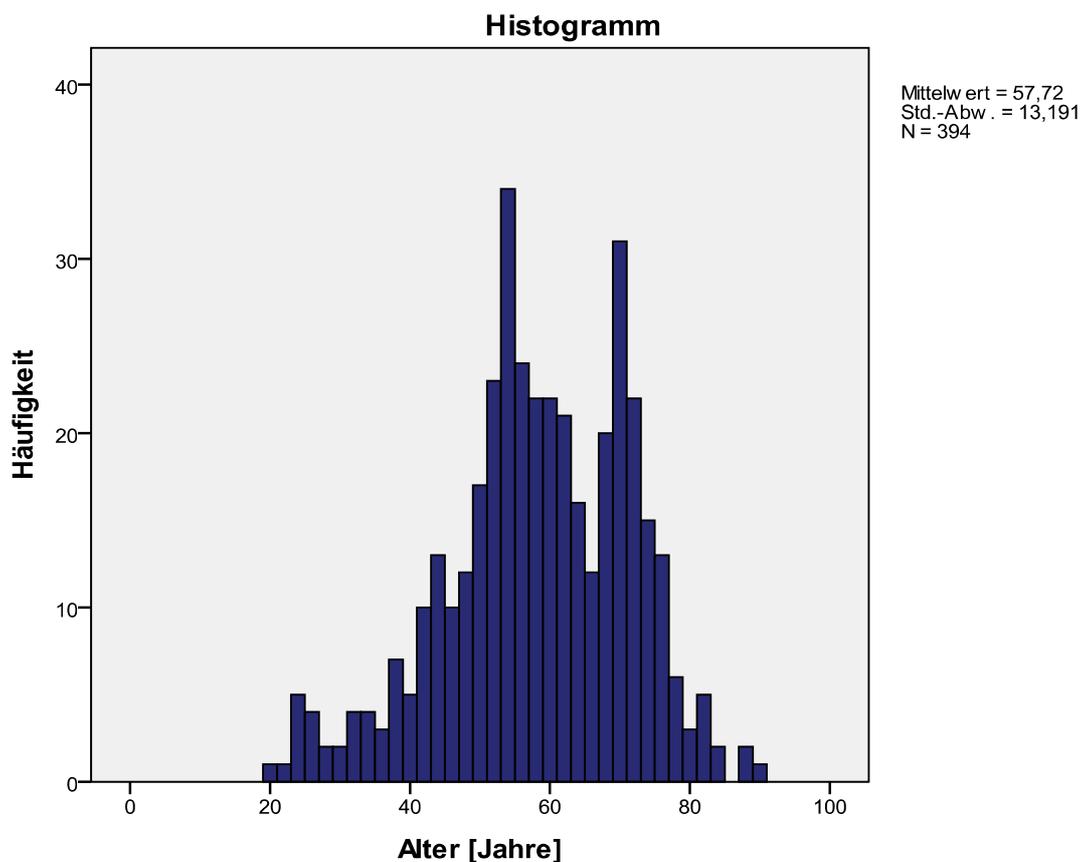


Abbildung 11: Altersverteilung der teilnehmenden Patientinnen.

4.1.2. Indikation

Bei 374 Patientinnen, entsprechend 94,9 % aller Teilnehmenden, konnten die Brustuntersuchungen ausgewertet werden. 9,6 % der Frauen kamen zur Abklärung eines auswärts aufgefallenen Befundes, 25,9 % zur Nachsorge nach Therapie eines Mammakarzinoms und 62,6 % zur Vorsorge. Somit waren über 60 %

Screeningteilnehmer. Bei 1,8 % fand sich ein anderer Grund, z.B. Schmerzen oder sonstige Auffälligkeiten.

Relevante Befunde aus der medizinischen Vorgeschichte konnten in 194 Fällen anamnestisch exploriert werden. 70 Frauen waren Zustand nach BET, 36 gaben eine familiäre Mammakarzinombelastung an, 27 waren Z.n. Mamma-TE, 24 Z.n. Ablatio. 13 litten unter Mastodynie, 9 hatten einen Tastbefund, 8 eine bekannte Mastopathie, 4 kamen mit Verdacht auf ein Mammakarzinom und 3 hatten diagnostizierten Mikrokalk.

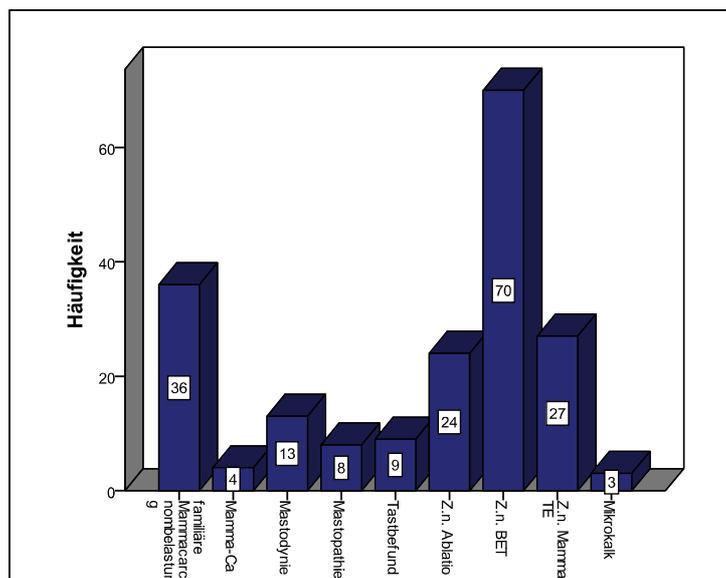


Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten der Mammakarzinom-relevanten Vorbefunde.

4.2. Untersuchungsmethoden

4.2.1. Brustsonographie

In 610 Untersuchungen konnte eine Einteilung gemäß BI-RADS Kriterien (siehe Abb. 1) im Ultraschall erfolgen. In ca. 50 % der Fälle wurde ein benigner Befund erhoben, 23 % der Fälle waren negativ, 21 % wahrscheinlich benigne. Die verbleibenden 6 % verteilten sich auf suspekthe, hochgradig malignitätsverdächtige, maligne und nicht beurteilbare Befunde.

Eine Einteilung der Brust nach ihrer Dichte gemäß ACR Kriterien konnte in 463 Fällen vorgenommen werden. 45 % der Mammae waren von fibroglandulärer Struktur, weitere 34 % waren heterogen dicht, die Verbleibenden erschienen lipomatös bzw. extrem dicht. Die genaue Verteilung ist den ist in Abbildung 14 und 15 ersichtlich.

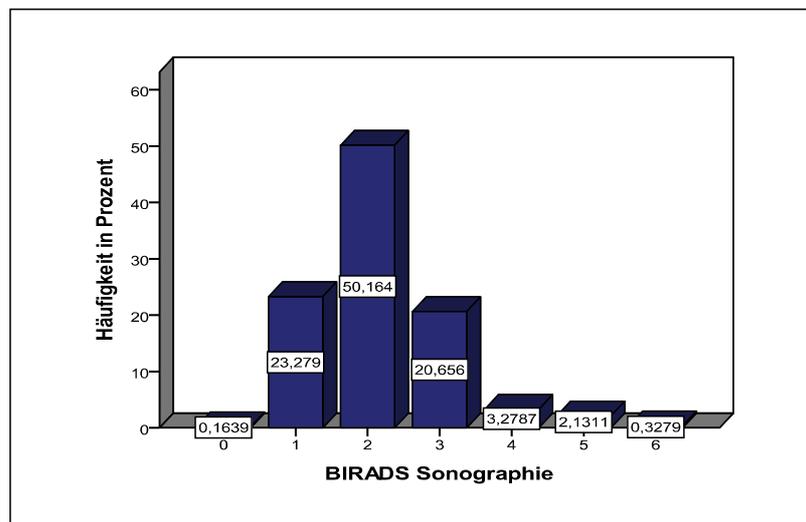


Abbildung 13: Relative Häufigkeiten der BI-RADS Klassifikation im handgeführten Ultraschall aus n=610 Untersuchungen in Prozent.

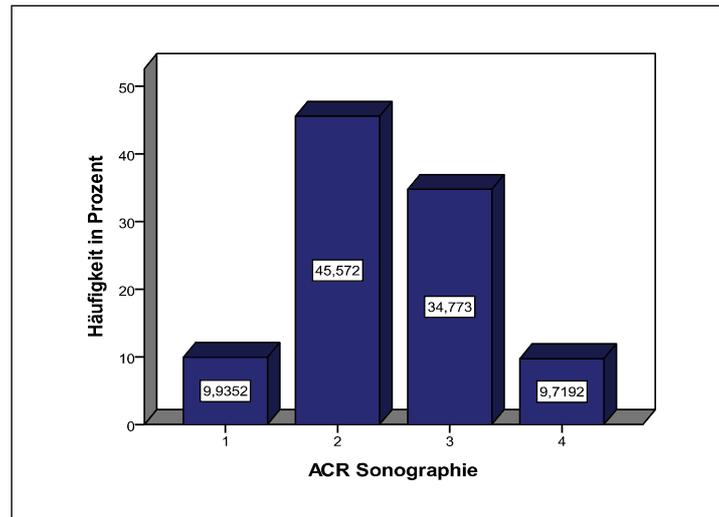


Abbildung 14: Relative Häufigkeiten der Dichteinteilung des Brustgewebes im handgeführten Ultraschall gemäß ACR aus n=463 Untersuchungen in Prozent.

Im Ultraschall konnten 274 Befunde dargestellt werden. Darunter fanden sich Lymphknoten, Lipome, Liponekrosen, unklare Herdbefunde, Zysten, Mikrokalk, Ductektasien, Narben, Fibroadenome, Mastopathie und Serome. Am häufigsten waren unklare Herdbefunde gefolgt von Zysten. Die absoluten Häufigkeiten sind in Abbildung 16 zu entnehmen.

In 211 Fällen wurden die Befunde genauer lokalisiert. Die Angaben erfolgten nach Einteilung der Brust in 4 Quadranten: oben außen, unten außen, unten innen und oben innen sowie einem zentralen Bereich. Die meisten Befunde imponierten oben außen sowie oben innen. Es finden sich die genauen absoluten Häufigkeiten in Abbildung 17.

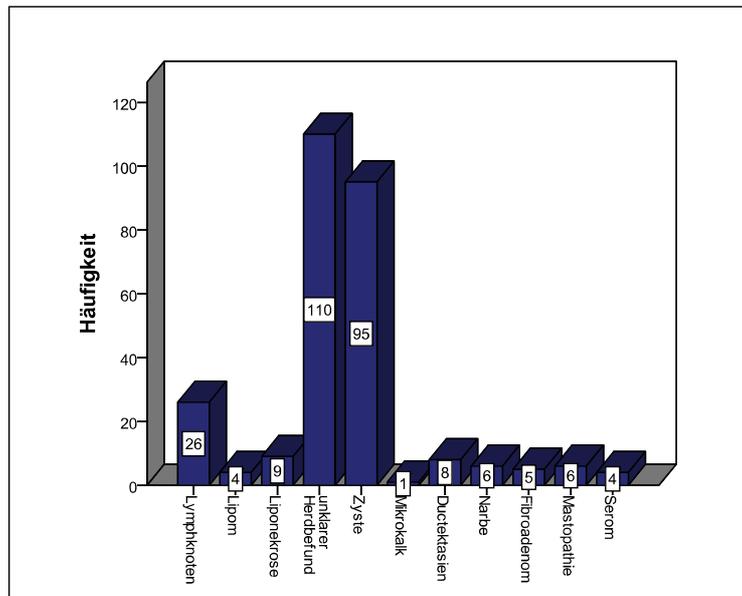


Abbildung 15: Absolute Häufigkeiten der beschriebenen Befunde im handgeführten Ultraschall aus n=274 Untersuchungen in Stückzahl.

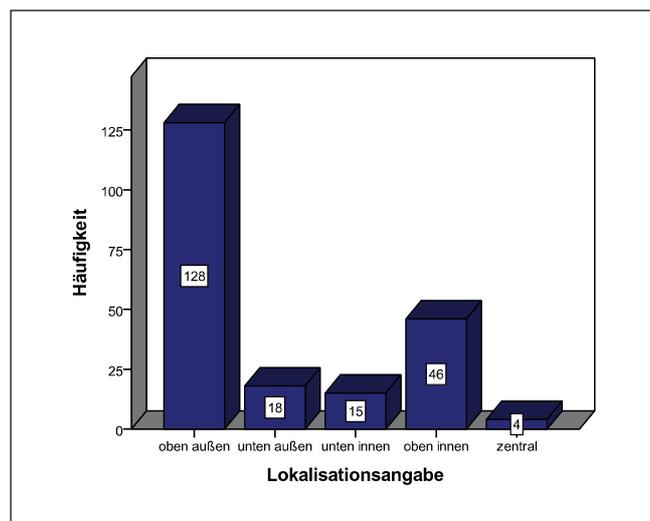


Abbildung 16: Absolute Häufigkeiten der Lokalisationsangaben umschriebener Befunde im handgeführten Ultraschall aus n = 211 Untersuchungen in Stückzahl.

4.2.2. Mammographie

521 BI-RADS Klassifizierungen konnten mit der Mammographie gemacht werden. Mit 79 % waren die benignen Befunde deutlich am häufigsten. BIRADS 0,1,3,4 und 5 Befunde lagen je unter 10 %.

497 Dichteinteilungen gemäß den ACR Kriterien wurden vorgenommen, unter denen die Hälfte heterogen dichte Struktur aufwies, gefolgt von fibroglandulärer,

lipomatöser und extrem dichter Struktur. Die genauen relativen Häufigkeiten können den folgenden Abbildungen 18 und 19 entnommen werden.

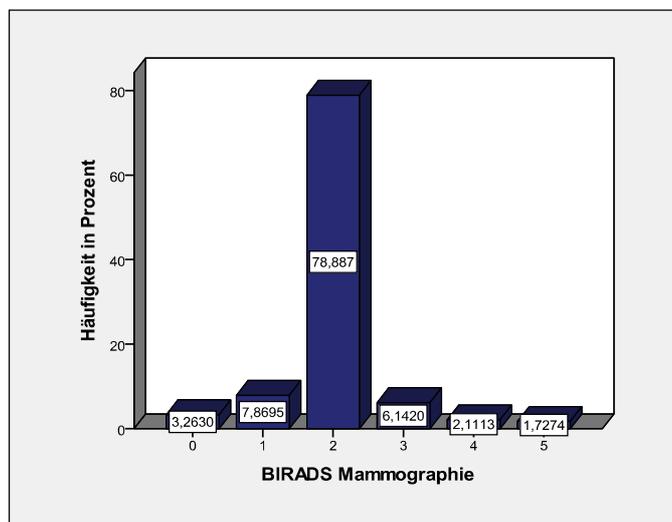


Abbildung 17: Relative Häufigkeiten der BI-RADS Klassifikation in der Mammographie aus n=521 Untersuchungen in Prozent.

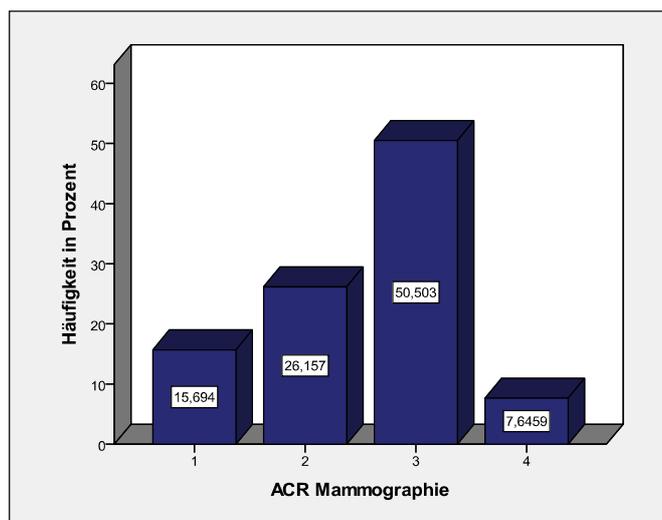


Abbildung 18: Relative Häufigkeiten der Dichteinteilung des Brustgewebes in der Mammographie gemäß ACR aus n=497 Untersuchungen in Prozent.

4.2.3. Automatisierter Ultraschall

Mit dem SomoVu konnten 743 BI-RADS Klassifikationen gemacht werden. 42 % waren benigne, 33 % negative und 21 % wahrscheinlich benigne Befunde. Suspekte und hochgradig malignitätsverdächtige Befunde waren je in unter 2 % der Fälle zu finden, unklare oder maligne in unter 0,5 %.

Von den 745 Dichteteilungen nach den ACR Kriterien, waren etwa die Hälfte der Fälle von fibroglandulärer Struktur, ca. 33 % heterogen dicht. Die exakten relativen Häufigkeiten können Abbildung 20 und 21 entnommen werden.

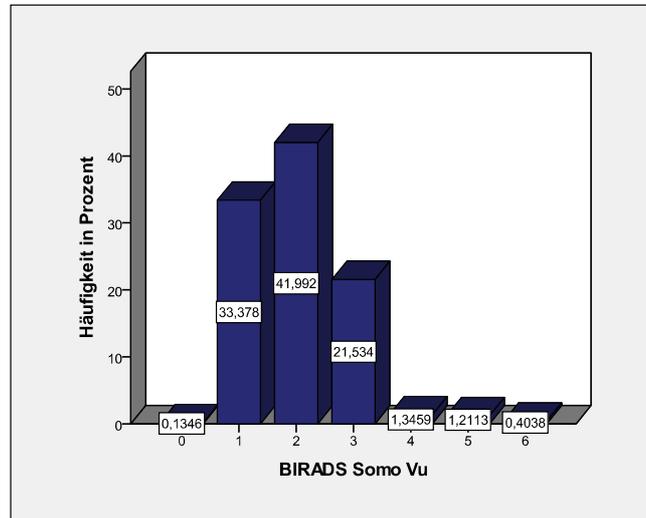


Abbildung 19: Relative Häufigkeiten der BI-RADS Klassifikation im automatisierten Ultraschall aus n=743 Untersuchungen in Prozent.

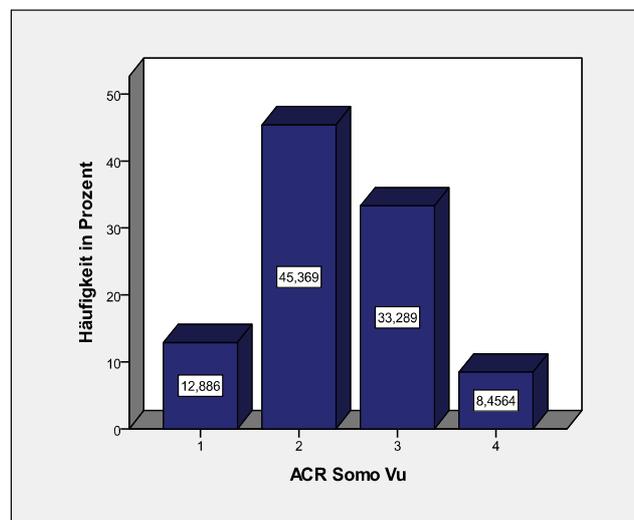


Abbildung 20: Relative Häufigkeiten der Dichteinteilung des Brustgewebes im automatisierten Ultraschall gemäß ACR aus n=745 Untersuchungen in Prozent.

180 Herdbefunde konnten mit dem Gerät dargestellt werden, darunter Lipome, Liponekrosen, unklare Herdbefunde, Zysten, Ductektasien, Narben, Fibroadenome und Mastopathie. Keiner der im Ultraschall diagnostizierten Lymphknoten konnte mit

dem automatisierten Verfahren nachvollzogen werden. Am häufigsten fanden sich auch hier unklare Herdbefunde gefolgt von Zysten.

Die Befunde fanden sich in den 4 Quadranten oben außen, unten außen, unten innen und oben innen sowie in dem zentralen Bereich und konnten in 129 Fällen gemäß dieser Aufteilung lokalisiert werden. Auch hier wurden die meisten Befunde oben außen und oben innen gefunden. Die exakten Häufigkeiten sind in den folgenden Abbildungen 22 und 23 dargestellt.

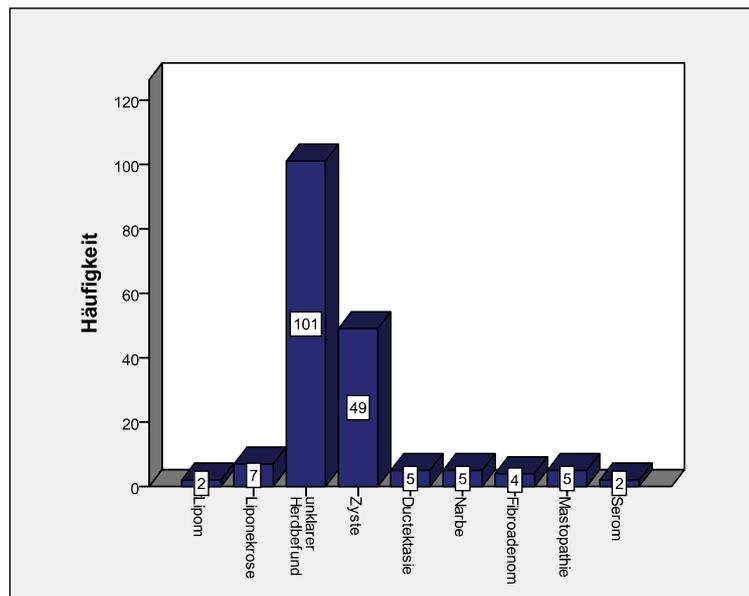


Abbildung 21: Absolute Häufigkeiten der beschriebene Befunde im automatisierten Ultraschall aus n=190 Untersuchungen in Stückzahl.

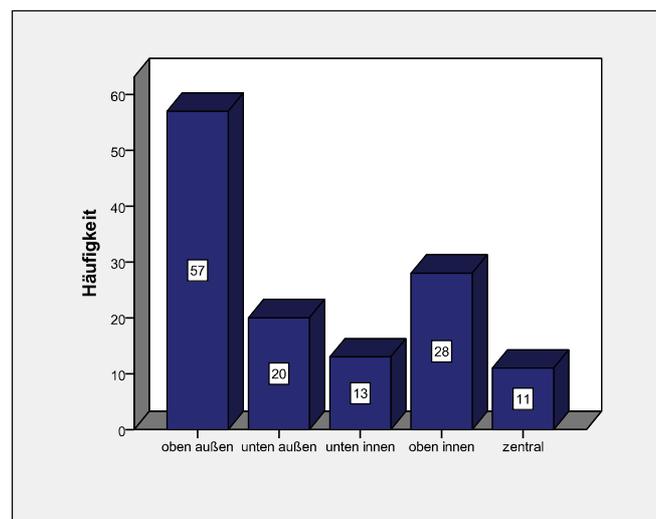


Abbildung 22: Absolute Häufigkeiten der Lokalisationsangaben im automatisierten Ultraschall aus n=129 Untersuchungen in Stückzahl.

4.3. Korrelation der Ergebnisse

4.3.1. Sonographie und automatisierter Ultraschall

589 Fälle (74,7%) konnten sowohl im handgeführten als auch im automatisierten Ultraschall gemäß BI-RADS klassifiziert werden. Es fand sich eine Korrelation der Befunde in 51,4% der Fälle. Daraus ergibt sich ein Cohens κ von 0,275, was einem schwachen Zusammenhang entspricht. Nach Einteilung der Fälle in 2 Gruppen (BI-RADS ≤ 3 und BI-RADS ≥ 4) ergaben sich verbesserte Werte für den κ Wert (0,715, starke Übereinstimmung). Somit ist eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen bzw. potentiell malignen Befunden mit beiden Verfahren gut möglich und es ergaben sich gute Übereinstimmungen zwischen den BI-RADS Klassen in der handgeführten Sonographie und dem automatisierten Ultraschall.

Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich für die Korrelation der BI-RADS Befunde nach Einteilung der Patientinnen in Indikationsklassen (Vorsorge, Nachsorge, Abklärung und sonstiges, $p=0,954$) oder in Altersgruppen (20-50, 51-69 und 70-90 Jahre, $p=0,207$). Nach Einteilung der Patientinnen gemäß anamnestisch erhobener Vorbefunde wie familiäre Mammacarcinombelastung, Z.n. BET, Z.n. Ablatio, Z.n. Mamma-TE, Mastodynie, Mastopathie, Tastbefund, Mamma-Ca und Mikrokalk fand sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in der Korrelation. Jedoch war in der Gruppe der Patientinnen mit familiärer Mammacarcinombelastung ein Cohens κ von 0,428 zu erreichen, was einer deutlichen Übereinstimmung entspricht. Besonders schwache Übereinstimmungen gab es in den Gruppen Z.n. Ablatio (Cohens κ 0,01, d.h. keine Übereinstimmung) und bei Mastodynie (Cohens κ 0,02). Eine statistisch signifikant ($p<0,05$) verbesserte BI-RADS Korrelation fand sich für ACR 1 ($\kappa=0,535$, d.h. deutliche Übereinstimmung) und 3 ($\kappa=0,534$) im Vergleich zu 2 ($\kappa=0,176$) und 4 ($\kappa=0,261$) (siehe auch Abbildung 24). Die genaue Einteilung in die entsprechenden BI-RADS Klassen ist der unten abgebildeten Kreuztabelle zu entnehmen.

| | | BI-RADS Somo Vu | | | | | | Gesamt | |
|--------------------------|---|-----------------|-----|-----|-----|----|---|--------|-----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | 6 |
| BI-RADS So- nographie | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 1 | 0 | 91 | 36 | 11 | 0 | 0 | 0 | 138 |
| | 2 | 0 | 84 | 148 | 62 | 0 | 0 | 0 | 294 |
| | 3 | 1 | 14 | 57 | 50 | 1 | 0 | 0 | 123 |
| | 4 | 0 | 2 | 1 | 11 | 4 | 1 | 0 | 19 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 8 | 0 | 13 |
| Gesamt | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Gesamt | | 1 | 191 | 243 | 134 | 10 | 9 | 2 | 590 |

Tabelle 5: Absolute Häufigkeiten, Vergleich und Korrelation der BI-RADS Klassen aus der handgeführten und automatisierten Sonographie aus n=590 Untersuchungen in Stückzahl.

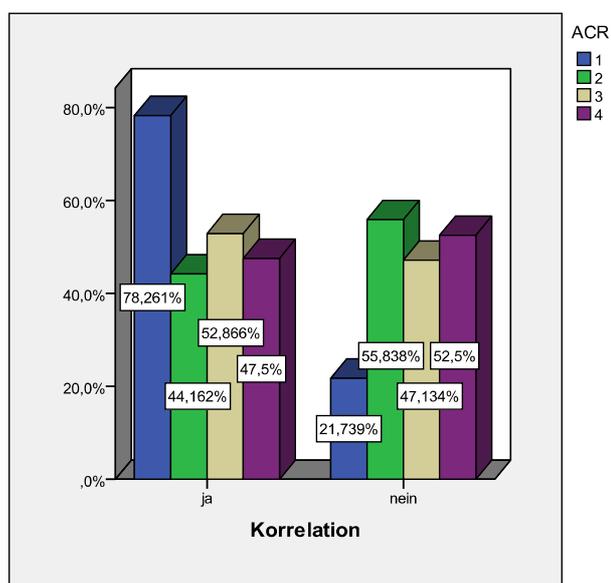


Abbildung 23: Relative Häufigkeiten der Korrelationen der BI-RADS Klassen aus handgeführter und automatisierter Sonographie in unterschiedlichen Brustdichten in Prozent.

Fand keine Korrelation der BI-RADS Befunde statt, so erfolgte in den meisten Fällen eine Herabstufung der Klassen durch das automatisierte Verfahren. Bei 0,7% eine Herabstufung um 3 Klassen, in 5,3% um 2 Klassen und in 55,2% um eine Klasse. In

34,9% der Fälle wurde eine höhere BI-RADS Klasse erreicht, in 3,9% fand eine Höherstufung um 2 Klassen statt. Die genaue Aufteilung war wie folgt: Von den 138 BI-RADS 1 Befunden im handgeführten US entsprachen 91 im automatisierten Ultraschall derselben Klasse, 36 Befunde wurden BI-RADS 2 eingestuft und 11 Stufe 3. In dieser Gruppe fand also eine Höherstufung um 1 bzw. 2 Klassen statt. 148 der 294 BI-RADS 2 Fälle wurden im SomoVu gleich befundet, 84 eine Stufe tiefer und 62 eine höher. 123 BI-RADS 3 Befunde ergaben sich in der Sonographie von denen 50 im SomoVu gleich befundet wurden, 57 BI-RADS 2, 14 BI-RADS 1. Nur in einem Fall wurde eine höhere Klasse erreicht, ansonsten fanden wir eine Herabstufung der Fälle. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der BI-RADS 4 Klasse. 4 gehörten im SomoVu derselben Klasse an, 11 BI-RADS 3, 1 BI-RADS 2, 2 BI-RADS 1. Auch hier wurde nur ein Befund eine Kategorie höher eingestuft. Bei den BI-RADS 5 und 6 Befunden gab es eine höhere Übereinstimmung (8/13 BI-RADS 5 und 5 BI-RADS 4 bzw. 2/2 BI-RADS 6 Befunde).

51,2% der Nichtkorrelationen fanden sich in Brustgewebe der Dichte ACR 2, 34,4% bei Dichte ACR 3, 9,8% bei ACR Dichte 4 und 4,6% bei ACR Klasse 1.

Die meisten nichtkorrelierenden Befunde fanden sich unter den Vorsorge Patientinnen (64,6%) gefolgt von Nachsorge Probandinnen (24,2%), abklärungsbedürftigen Befunden (9%) und sonstigen (2%).

Bei der Berechnung der Sensitivität, Spezifität, ppV und npV für das SomoVu Gerät in Bezug auf den handgeführten Ultraschall wurden BI-RADS 4, 5 und 6 als maligne, 1,2 und 3 als benigne Befunde definiert. BI-RADS 0 wurde nicht berücksichtigt. Es wird also angenommen, dass alle BI-RADS 4, 5 und 6 Befunde ein tatsächlich malignes Ergebnis sind. Es ergab sich eine Sensitivität von 58,8%, eine Spezifität von 99,8%, ein ppV von 95,3% und ein npV von 97,5%. Als Testvalidität ergab sich ein Wert von 0,6 und als Resultatvalidität 1,8.

| | | Sonographie | | |
|--------|---------------|---------------------|--------------------|---------------|
| | | benigne | Maligne | |
| SomoVu | Vd.a. benigne | 554 99,8% | 14 41,2 % | 568 94,6 % |
| | Vd.a. maligne | 1 0,2 % | 20 58,8% | 21 3,6 % |
| | | 555 100 % | 34 100 % | 589 100,0% |

Tabelle 6: Berechnung der Sensitivität, Spezifität, ppW und npW anhand der Kreuztabelle automatisierter Ultraschall mit handgeführtem Ultraschall als Goldstandard.

275 Befunde wurden mit dem handgeführten Ultraschall beschrieben. Darunter fielen: 111 unklare Herdbefunde, 95 Zysten, 26 auffällige Lymphknoten, 9 Liponekrosen, 8 Ductektasien, 6 Narben, 6 Mastopathien, 5 Fibroadenome, 4 Serome, 4 Lipome und 1 Mikrokalk. 514 Untersuchungen waren ohne Befund.

Im automatisierten Ultraschall konnte keiner der in der konventionellen Sonographie beschriebenen Lymphknoten als solcher identifiziert werden. 6 wurden als unklare Herdbefunde definiert, 1 als Zyste, die restlichen 19 waren nicht nachvollziehbar. 2 der 4 Lipome (50%) wurden korrekt als Lipom erkannt ebenso wie 7/9 Liponekrosen (78%), 101/111 unklarer Herdbefunde (91%), 49/95 Zysten (52%), 5/8 Ductektasien (63%), 5/6 Narben (83%), 4/5 Fibroadenome (80%), 5/6 Mastopathien (83%) und 2/4 Serome (50%). Der diagnostizierte Mikrokalk konnte nicht dargestellt werden. 609 Fälle waren ohne Befund. 2 unklare Herdbefunde wurden im automatisierten Ultraschall gefunden, die im handgeführten nicht beschrieben wurden. Hierbei handelt es sich um 2 BI-RADS 3 Befunde jeweils oben außen gelegen, 12 und 12,4 mm groß die im handgeführten US als BI-RADS 2 eingestuft wurden.

Statistisch fand sich als Maß der Übereinstimmung für n=789 Untersuchungen, d.h. der Gesamtpopulation der durchgeführten Untersuchungen, ein Cohens κ von 0,613 (starke Übereinstimmung). In der folgenden Tabelle 7 sind die einzelnen Befunde aus der handgeführten Sonographie aufgelistet mit dem jeweiligen Korrelat aus dem automatisierten Verfahren.

| | | Befund SomoVu | | | | | | | | | | Ge- samt |
|---------------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|------------------------|------------|----------------------|------------|-----------------------|-----------------------|------------|---------------------|-------------|
| | | Li- pom | Lipo- nekro- se | unklarer Herdbefund | Zys- te | Duc- tektasi e | Nar- be | Fibro- ade- nom | Masto- - pathie | Sero- m | ohne Be- fund | |
| Befund Sono- gra- phie | Lymphkno- ten | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 | 26 |
| | Lipom | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | Liponekrose | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 9 |
| | unklarer Herdbefund | 0 | 0 | 67 | 8 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 34 | 111 |
| | Zyste | 0 | 1 | 19 | 40 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 34 | 95 |
| | Mikrokalk | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Ductektasien | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| | Narbe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 6 |
| | Fibroadenom | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| | Mastopathie | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 1 | 6 |
| | Serom | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 4 |
| | ohne Be- fund | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 512 | 514 |
| Gesamt | | 2 | 7 | 101 | 49 | 5 | 5 | 4 | 5 | 2 | 609 | 789 |

Tabelle 7: Absolute Häufigkeiten und Vergleich beschriebener Herdbefunde aus der handgeführten und automatisierten Sonographie aus n=789 Untersuchungen in Stückzahl.

Eine deutliche Übereinstimmung ($\kappa=0,506$) wurde für die Lokalisationsangabe erreicht. Die meisten Befunde fanden sich in beiden Untersuchungsmethoden oben außen (43/130 bzw. 33% Übereinstimmung), gefolgt von oben innen (16/46 bzw. 35% Übereinstimmung) und unten außen (8/18 bzw. 44% Übereinstimmung). Unterschiede fanden sich bei den Befunden die zentral nahe der Brustwarze lagen. 11 Befunde wurden vom SomoVu als zentral gelegen beschrieben, in der Sonographie waren 3 oben außen, 1 unten außen, 2 oben innen, 4 ebenfalls zentral und 1 nicht lokalisierbar gelegen (4/11 bzw. 36% Übereinstimmung). Unten innen fand sich eine Übereinstimmung in 6/15 bzw. 40% der Fälle. Insgesamt konnten im automatisierten Verfahren weniger Lokalisationsangaben gemacht werden als im handgeführten (129

vs. 213). In Tabelle 8 sind die Lokalisationsangaben aus den beiden Verfahren im direkten Vergleich dargestellt.

| | | Lokalisationsangabe SomoVu | | | | | | Gesamt |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|---------------|---------|-------------------------------------|--------|
| | | oben außen | unten außen | unten innen | oben innen | Zentral | keine Lokali- sations- angabe | |
| Lokalisationsangabe Sonographie | oben außen | 43 | 10 | 4 | 9 | 3 | 61 | 130 |
| | unten außen | 1 | 8 | 1 | 1 | 1 | 6 | 18 |
| | unten innen | 2 | 1 | 6 | 1 | 0 | 5 | 15 |
| | oben innen | 5 | 0 | 1 | 16 | 2 | 22 | 46 |
| | Zentral | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| | keine Lokalisations- angabe | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 566 | 576 |
| Gesamt | | 57 | 20 | 13 | 28 | 11 | 660 | 789 |

Tabelle 8: Absolute Häufigkeiten und Vergleich der Lokalisationsangaben aus der handgeführten und automatisierten Sonographie aus n=789 Untersuchungen in Stückzahl.

4.3.2. Mammographie und automatisierter Ultraschall

In 496 Fällen (62,9%) konnte sowohl im SomoVu als auch in der Mammographie ein BI-RADS Befund erhoben werden. Eine Korrelation der Befunde lag in 43,5% der Fälle vor. Daraus ergibt sich ein Cohens κ von 0,101 (schwache Übereinstimmung). Nach Einteilung der Fälle in BI-RADS ≤ 3 und BI-RADS ≥ 4 ergaben sich ein verbesserter Wert für κ auf 0,75.

Nach Einteilung der Fälle in die Indikationsgruppen (Vorsorge, Nachsorge, Abklärung und sonstiges), Altersgruppen (20-50, 51-69, 70-90 Jahre) oder anamnestisch erhobene Vorbefunde wie Tastbefund, familiäres Mammakarzinomrisiko, Z.n. BET etc. fand sich keine signifikante Verbesserung der Übereinstimmung ($p=0,627$; $0,207$; $0,632$). Signifikant unterschiedlich war die Übereinstimmung der BI-RADS Klassen nach Einteilung der Fälle gemäß ihrer Dichte nach ACR ($p=0,007$). Für ACR 1 und 3 war keine Übereinstimmung zwischen den 2 Verfahren feststellbar (Cohens κ $0,002$ bzw. $0,087$), für ACR 2 und 4 ließ sich eine schwache Übereinstimmung ermitteln (Cohens κ $0,131$ bzw. $0,136$).

| | | BI-RADS Sono Vu | | | | | | Gesamt |
|---------------------------|---|-----------------|------------|------------|----------|----------|----------|------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| BI-RADS Mam- mographie | 0 | 2 | 10 | 5 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| | 1 | 25 | 12 | 3 | 0 | 0 | 0 | 40 |
| | 2 | 126 | 181 | 94 | 3 | 0 | 0 | 404 |
| | 3 | 11 | 11 | 10 | 0 | 0 | 0 | 32 |
| | 4 | 0 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 | 11 |
| | 5 | 0 | 0 | 1 | 3 | 5 | 0 | 9 |
| Gesamt | | 164 | 216 | 116 | 8 | 8 | 1 | 513 |

Tabelle 9: Absolute Häufigkeiten, Vergleich und Korrelation der BI-RADS Befunde aus der Mammographie und der automatisierten Sonographie aus n=513 Untersuchungen in Stückzahl.

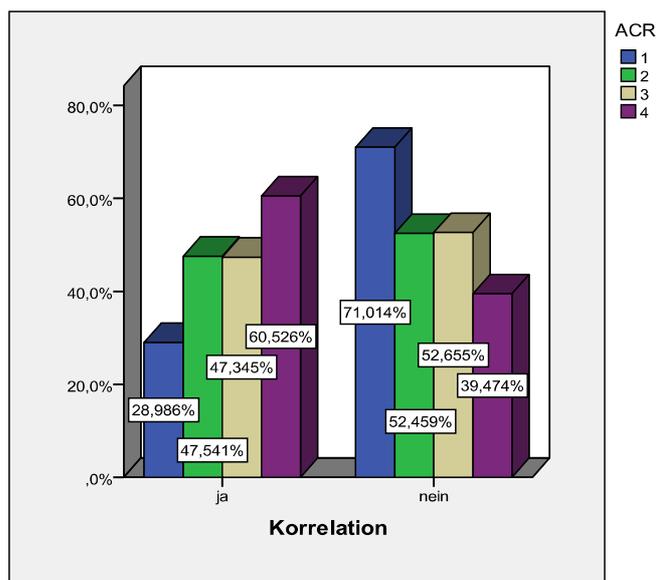


Abbildung 24: Relative Häufigkeiten der Korrelationen der einzelnen BI-RADS Klassen aus Mammographie und automatisierter Sonographie in unterschiedlichen Brustdichten in Prozent.

In der Gruppe der Fälle bei denen keine Korrelation der BI-RADS Befunde festzustellen war, fanden sich 62,7 % Vorsorgepatientinnen, 26,3 % der Frauen kamen zur Nachsorge, 9,8 % zur Abklärung und 1,2 % aus sonstigen Gründen. Die Dichteverteilung war folgendermaßen: 48,2 % ACR 3, 25,9 % ACR 2, 19 % ACR 1 und 6,1 % ACR 4. In den meisten Fällen wurde mithilfe des automatisierten Ultraschalls niedri-

gere BI-RADS Klassen im Vergleich zur Mammographie definiert. So fand in 52,7% der Fälle eine Herabstufung um 1 Klasse statt, in 39,9% wurde eine höhere Klasse erreicht, in 5,4% wich die Einteilung um -2 bzw. in 1,9% um +2 Stufen ab.

Wie der obigen Kreuztabelle entnommen werden kann, waren die einzelnen Übereinstimmungen folgendermaßen: 17 unklare Befunde wurden in der Mammographie gefunden, davon waren im SomoVu 2 BI-RADS 1, 10 BI-RADS 2 und 5 BI-RADS 3. 40 Befunde wurden mammographisch BI-RADS 1 eingestuft, 25/40 Fälle waren im SomoVu ebenfalls BI-RADS 1, 12/40 wurden eine Kategorie höher eingestuft und 3 zwei Kategorien höher. 181/404 BI-RADS 2 Befunde aus der Mammographie entsprachen im SomoVu dieser Klasse, 126/404 wurden eine Kategorie tiefer eingestuft, 94 eine höher und 3 zwei höher. 32 wahrscheinlich benigne Befunde fand man in der Mammographie, davon waren 10 im SomoVu ebenfalls wahrscheinlich benigne, jeweils 11 negativ oder benigne. Von den 11 BI-RADS 4 Befunden wurden 2 mit beiden Verfahren als BI-RADS 4 befundet, 2/11 durch das SomoVu zwei Kategorien tiefer, 3/11 eine tiefer, 3/11 eine höher und einer zwei höher. Unter den 9 BI-RADS 5 Befunden fanden wir eine Korrelation von 5 Befunden, einmal wurde mit dem automatisierten Ultraschall ein BI-RADS 3 erhoben und dreimal ein BI-RADS 4.

Auch hier definierten wir für die Berechnung der Sensitivität, Spezifität, ppV und npV alle BI-RADS 4,5 und 6 Befunde in der Mammographie als tatsächlich maligne und verglichen sie mit denen des SomoVu. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 70%, eine Spezifität von 99,4% ein ppV von 82,4% und ein npV von 98,7%. Als Testvalidität erreichten wir 0,7 und als Resultatvalidität 1,8.

| | | Mammographie | | |
|--------|---------------|---------------------|--------------------|---------------|
| | | Benigne | maligne | |
| SomoVu | Vd.a. benigne | 473 99,4% | 6 30,0 % | 479 96,6 % |
| | Vd.a. maligne | 3 0,6 % | 14 70,0% | 17 3,4 % |
| | | 476 100 % | 20 100 % | 496 100,0% |

Tabelle10: Berechnung der Sensitivität, Spezifität, ppW und npW anhand der Kreuztabelle automatisierter Ultraschall mit handgeführtem Ultraschall als Goldstandard.

4.4. Histologie

23 Biopsien, das entspricht 2,9% der Gesamtfälle, wurden durchgeführt. Es ergaben sich 11 benigne (47,8%) und 12 maligne (52,2%) Befunde. Darunter 1 Fibroadenom, 1 Papillom, 1 Mastitis, 8 mal fibrös-zystische Mastopathie, 6 invasiv duktales, 3 invasiv lobuläre, 1 multizentrisches, 1 tubulär sekretorisches und 1 Mamma-Karzinom mit DCIS Anteilen.

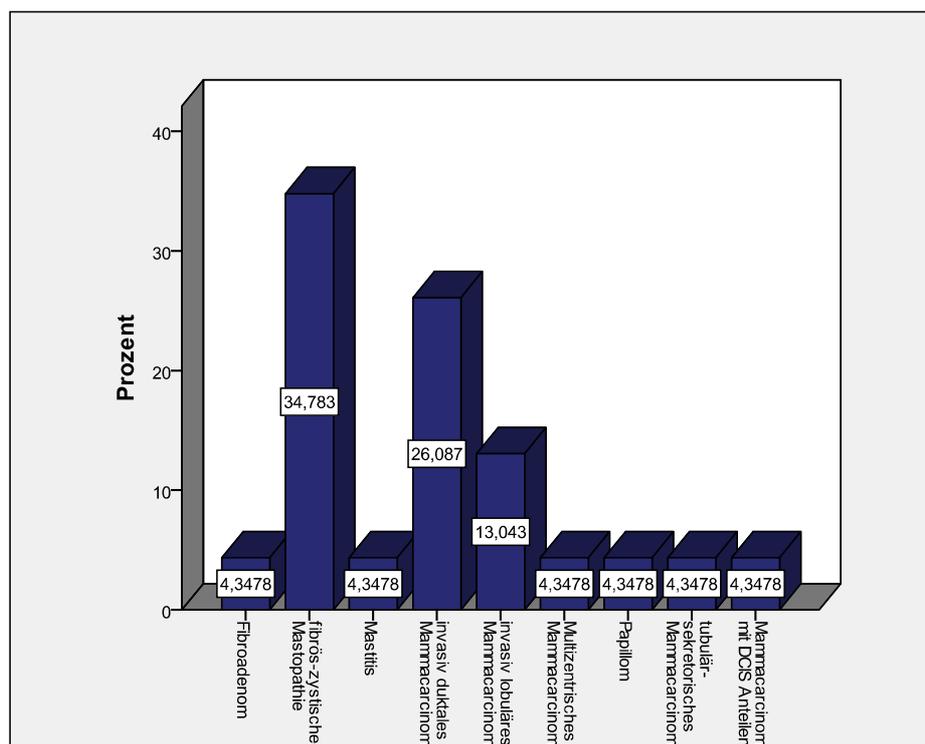


Abbildung 25: Relative Häufigkeiten der Histologien aus n=23 Biopsien.

12 dieser Befunde konnten im handgeführten Ultraschall explizit beschrieben werden: 11 x als unklarer Herdbefund (histologisch 1 Fibroadenom, 1 Mastopathie, 1 Mastitis, 1 Papillom, 3 invasiv duktales Karzinome, 3 invasiv lobuläre Karzinome, 1 DCIS, 1 tubulär sekretorisches Karzinom) und 1x als Zyste (histologisch Mastopathie) Im SonoVu wurden dieselben explizit auffindbare Architekturstörungen als 12 unklare Herdbefunde diagnostiziert, somit konnten alle beschriebenen Befunde aus dieser Gruppe auch mit dem automatisierten Ultraschall dargestellt werden. In 14 Fällen wurde in der Histologie eine Lokalisationsangabe gemacht. 5 Fälle (35,7%) waren oben außen lokalisiert, jeweils 3 (21,4%) unten außen, oben innen und multizentrisch.

4.4.1. BI-RADS Klassifikation der benignen Histologien

| Histologie | BI-RADS US | BI-RADS Mx | BI-RADS SomoVu | ACR | Indikation | Alter in Jahren |
|---|------------|------------|----------------|----------|---|-----------------|
| Fibroadenom | 4 | 2 | 3 | 3 | Abklärung Tastbefund | 38 |
| Mastopathie | 4 | 2 | 2 | 3 | Vorsorge mit bekannter Mastopathie | 49 |
| Mastopathie | 4 | 0 | 3 | 3 | Vorsorge | 48 |
| Mastopathie | | 2 | 3 | 3 | Vorsorge | 55 |
| Mastopathie | 2 | 2 | 3 | 3 | Vorsorge | 55 |
| Mastopathie | 4 | 2 | 4 | 3 | Vorsorge – familiäre Mamma – Ca Belastung | 46 |
| Mastopathie | 4 | 2 | 3 | 2 | Vorsorge | 53 |
| Mastopathie | 2 | 3 | 4 | 4 | Vorsorge | 45 |
| Mastitis | 3 | 2 | 3 | 3 | Vorsorge | 81 |
| Papillom | 4 | | 4 | 3 | Abklärung Tastbefund | 27 |
| Mammaadenose mit intraduktalem Mikrokalk | 3 | 4 | 3 | 3 | Vorsorge - familiäre Mamma-Ca Belastung | |

Tabelle 11: Benigne Histologie Ergebnisse und ihre BI-RADS Klassen in den einzelnen Verfahren mit hervorgehobenen falsch positiven Befunden aus n=11 benignen Biopsien.

Es ergaben sich 6 falsch positive Befunde für die Sonographie in 5 Mammæ mit ACR 3 Dichte und 1 ACR 2 Mamma. Histologisch ergaben sich 1 Papillom, 4 Mastopathien und 1 Fibroadenom.

Mammographisch wurde eine Mammaadenose mit Mikrokalk falsch positiv befundet, bei einer Mastopathie mit ACR Dichte 3 konnte die Bilder nicht bewertet werden und bei einer jungen Frau mit dem Papillom wurde aufgrund des Alters der Patientin keine Mammographie durchgeführt.

Im automatisierten Ultraschall wurden 1 Papillom und 2 Mastopathien falsch positiv befundet, jeweils in heterogen dichtem Gewebe.

4.4.2. BI-RADS Befunde der malignen Histologien

| Histologie | BI-RADS US | BI- RADS Mx | BI- RADS SomoVu | ACR | Indikation | Alter in Jahren |
|--|---------------|-------------------|-----------------------|-----|------------|--------------------|
| Invasiv duktales Mamma-Ca | 4 | 4 | 3 | 2 | Abklärung | 73 |
| Invasiv duktales Mamma-Ca | 5 | 5 | 5 | 3 | Abklärung | 51 |
| Invasiv duktales Mamma-Ca | 5 | 5 | 4 | 2 | Abklärung | 65 |
| Invasiv duktales Mamma-Ca | 4 | 4 | 4 | 2 | Abklärung | 69 |
| Invasiv duktales Mamma- Ca | 4 | | 5 | 3 | Abklärung | 50 |
| Invasiv duktales Mamma- Ca | 5 | | 4 | 3 | Abklärung | 59 |
| Invasiv lobuläres Mamma- Ca | 3 | 1 | 3 | 3 | Vorsorge | 53 |
| Invasiv lobuläres Mamma- Ca | 5 | 4 | 5 | 2 | Abklärung | 57 |
| Invasiv lobuläres Mamma-Ca | 5 | 5 | 5 | 3 | Abklärung | 54 |
| Multizentrisches Mamma-Ca | 5 | 5 | 5 | 3 | Abklärung | 54 |
| Tubulär sekretori- sches Mamma-Ca | 4 | 3 | 3 | 2 | Abklärung | 73 |
| DCIS | 5 | 5 | 4 | 3 | Abklärung | 57 |

Tabelle 12: Maligne Histologie Ergebnisse und ihre BI-RADS Klassen in den einzelnen Verfahren mit hervorgehobenen falsch negativen Befunden aus n=12 malignen Biopsien.

Sonographisch wurde ein invasiv lobuläres Karzinom falsch negativ befundet. Es handelt sich um ein pT1b, 0,9 cm großes Karzinom oben innen gelegen mit einer perifokalen DCIS Komponente in einer heterogen dichten Brust bei einer Vorsorgepatientin.

Mit der Mammographie ergaben sich zwei falsch negative Befunde. Ein pT1b invasiv lobuläres Karzinom von 0,9 cm oben innen gelegen mit einer perifokalen DCIS Komponente in einer heterogen dichten Brust bei einer Vorsorge Patientin und um ein tubulär sekretorisches Karzinom pT1c oben außen mit einer Größe vom 1,2 cm bei fibroglandulärem Brustgewebe im Rahmen einer Abklärung.

Dem automatisierten Ultraschall entgingen 3 Karzinome. Hierbei handelt es sich um das invasiv lobuläre Karzinom, das auch im handgeführten Ultraschall sowie in der

Mammographie nicht dargestellt werden konnte und das tubulär sekretorische Karzinom das in der Mammographie ebenfalls falsch befundet wurde. Bei dem dritten Befund handelt es sich um ein invasiv duktal multizentrisches Karzinom pT1c, N1 mit einem medialen 1,5 cm großem Anteil und einem 0,4 cm großem lateralen Anteil in einer fibroglandulären Brust bei einer Abklärungsindikation.

Durch den automatisierten Ultraschall oder die Mammographie konnten keine zusätzlichen malignen Befunde im Vergleich zur handgeführten Sonographie gefunden werden. Für die Korrelation der BI-RADS Befunde unter den einzelnen Untersuchungsmethoden ergab sich in dieser Gruppe ein κ von 0,228 (schwache Übereinstimmung) (Sonographie-SomoVu) bzw. ein κ von 0,181 (Mx-SomoVu).

| BI-RADS | Handgeführter US | Mammographie | SomoVu |
|---------|------------------|--------------|------------|
| 0 | | 1 (5%) | |
| 1 | | 1 (5%) | |
| 2 | 1 (4,5%) | 8 (40%) | 1 (4,3%) |
| 3 | 4 (18,2%) | 1 (5%) | 10 (43,7%) |
| 4 | 10 (45,5%) | 4 (20%) | 7 (30,4%) |
| 5 | 7 (30,4%) | 5 (25%) | 5 (21,7%) |
| Fehlend | 1 | 3 | 0 |

Tabelle 5: Vergleich der BI-RADS Einstufungen im handgeführten, im automatisierten Ultraschall und in der Mammographie bei n=23 Patientinnen mit Mammabiopsie.

Ersichtlich ist, dass durch die Sonographie im Durchschnitt die höchsten BI-RADS Stufen erreicht wurden, was sich auch in der höchsten Zahl der falsch positiven aber auch in der geringen Anzahl der falsch negativen Ergebnisse widerspiegelte. Mithilfe der Mammographie und des automatisierten Ultraschalls wurden mehr Befunde BI-RADS ≤ 3 eingestuft und somit auch weniger falsch positive Befunde erzielt. In dem automatisierten Verfahren wurden viele BI-RADS 3 Befunde im Vergleich zu den anderen 2 Verfahren erzielt, was auch mit der Zahl der falsch negativen kongruent ist.

4.4.3. Sensitivität, Spezifität, ppW, npW

Aus folgenden Kreuztabellen konnte für jedes Verfahren Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert berechnet werden. Definiert wurde BI-RADS 0,1,2,3 als benigne, BI-RADS 4,5,6 als maligne.

4.4.3.1. Mammographie

| | | Histologie | | |
|--------------|----------------|------------|---------|----|
| | | Benigne | Maligne | |
| Mammographie | Vd. a. benigne | 8 | 2 | 10 |
| | Vd. a. maligne | 2 | 8 | 10 |
| | | 10 | 10 | 20 |

Tabelle 6: Kreuztabelle Mammographie und Histologie als Goldstandard.

Hieraus ergaben sich eine Sensitivität von 0,8 (80%), eine Spezifität von 0,8 (80%), ein positiv prädiktiver Wert von 0,8 (80%) und ein negativ prädiktiver Wert von 0,8 (80%). Es resultierte eine Testvalidität von 0,6 und eine Resultatvalidität von 1,6.

4.4.3.2. Sonographie

| | | Histologie | | |
|-------------|----------------|------------|---------|----|
| | | Benigne | maligne | |
| Sonographie | Vd. a. benigne | 4 | 1 | 5 |
| | Vd. a. maligne | 6 | 11 | 17 |
| | | 10 | 12 | 22 |

Tabelle 15: Kreuztabelle Sonographie und Histologie als Goldstandard.

Für den handgeführten Ultraschall erreichten wir eine Sensitivität von 0,917 (91,7%), eine Spezifität von 0,4 (40%), ein positiv prädiktiver Wert von 0,647 (64,7%) und ein negativ prädiktiver Wert von 0,8 (80%) mit einer Testvalidität von 0,3 und einer Resultatvalidität von 1,45.

4.4.3.3. Automatisierter Ultraschall

| | | Histologie | | |
|--------|----------------|------------|---------|----|
| | | benigne | Maligne | |
| SomoVu | Vd. a. benigne | 8 | 3 | 11 |
| | Vd. a. maligne | 3 | 9 | 12 |
| | | 11 | 12 | 23 |

Tabelle16: Kreuztabelle automatisierter Ultraschall und Histologie als Goldstandard.

Der automatisierte Ultraschall ergab eine Sensitivität von 0,75 (75%), eine Spezifität von 0,73 (73%), ein positiv prädiktiver Wert von 0,75 (75%) und ein negativ prädiktiver Wert von 0,73 (73%). Es lässt sich eine Testvalidität von 0,48 und eine Resultatvalidität von 1,48 ermitteln.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Genauigkeit der unterschiedlichen Methoden festgestellt werden. Aufgrund dessen musste auch keine Bonferoni-Holm Korrektur für eine Anpassung des Signifikanzniveaus durchgeführt werden.

Die p-Werte der einzelnen Verfahrensgenauigkeiten im Vergleich gliedern sich wie folgt:

| | Mammographie | Sonographie |
|-----------------------------|--------------|-------------|
| Sonographie | 0,453 | |
| Automatisierter Ultraschall | 0,625 | 1 |

Tabelle 17: p-Werte der einzelnen Untersuchungsmethoden im Vergleich.

4.4.3.4. Mammographie kombiniert mit automatisiertem Ultraschall

| RP | | RN | | FP | | FN | |
|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|
| Mx | Mx + SomoVu |
| 8 | 7 | 8 | 10 | 2 | 0 | 2 | 3 |

Tabelle18: Auswirkungen auf die Ergebnisse nach Addition des automatisierten Ultraschalls zur Mammographie nach dem BTN Verfahren.

Nach Addition der Werte des automatisierten Verfahrens zu den Ergebnissen der Mammographie nach dem BTN Verfahren ergeben sich eine Sensitivität von 0,7 und eine Spezifität von 1. Der ppW beträgt 1 der npW 0,75.

Nach Addition der Werte nach dem BTP Verfahren erhält man eine Sensitivität von 0,8, eine Spezifität von 0,7, ein ppW von 0,61 und ein npW von 0,78.

4.4.3.5. Sonographie kombiniert mit automatisiertem Ultraschall

| RP | | RN | | FP | | FN | |
|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|
| Sono | Sono + SomoVu |
| 11 | 9 | 4 | 8 | 6 | 2 | 1 | 3 |

Tabelle 19: Auswirkungen auf die Ergebnisse nach Addition des automatisierten Ultraschalls zur handgeführten Sonographie nach dem BTN Verfahren.

Nach Addition der Ergebnisse des handgeführten und des automatisierten Ultraschalls nach dem BTN ergeben sich eine Sensitivität von 0,75 eine Spezifität von 0,8 ein ppW von 0,81 und ein npW von 0,77.

Analog kann man durch das BTP Verfahren Werte von 0,92, 0,3, 0,61 und 0,75 ermitteln.

4.4.3.6. Mammographie kombiniert mit Sonographie

| RP | | RN | | FP | | FN | |
|----|-----------|----|-----------|----|-----------|----|-----------|
| Mx | Mx + Sono |
| 8 | 8 | 8 | 9 | 2 | 1 | 2 | 2 |

Tabelle 20: Auswirkungen auf die Ergebnisse nach Addition des handgeführten Ultraschall zur Mammographie nach dem BTN Verfahren.

Nach Addition der Ergebnisse der handgeführten Sonographie zu den Ergebnissen der Mammographie nach dem BTN Verfahren ergeben sich eine Sensitivität von 0,8, eine Spezifität von 0,9, ein ppw von 0,88 und ein npW von 0,81.

Errechnet man dasselbe nach dem BTP Verfahren erreichen wir eine Sensitivität von 0,9, eine Spezifität von 0,4, ein ppW von 0,60 und ein npW von 0,8.

Vergleicht man die Genauigkeit der Mammographie mit der Genauigkeit Mammographie kombiniert mit Ultraschall oder SomoVu ergeben sich p Werte von annähernd 1 und somit auch kein signifikanter Unterschied. Für den Vergleich der Sonographie mit der Kombination Sonographie SomoVu errechnet man einen p Wert von 0,687.

| | Sensitivität | Spezifität | ppW | npW |
|---------------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| Mammographie | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| Sonographie | 0,917 | 0,4 | 0,647 | 0,8 |
| SomoVu | 0,75 | 0,73 | 0,75 | 0,73 |
| Mx+SomoVu | 0,7 | 1 | 1 | 0,75 |
| Sono+SomoVu | 0,75 | 0,8 | 0,81 | 0,77 |
| Mx+Sono | 0,8 | 0,9 | 0,88 | 0,81 |

Tabelle 21: Überblick der Sensitivität, Spezifität, ppW und npW der verschiedenen Verfahren.

4.4.4. Mammakarzinome

Folgende Tabelle zeigt die malignen Befunde

| Patient | Histologie | Größe in mm | | | Lokalisation | | | TNM | Rezeptorstatus |
|---------|--------------------------------------|-------------|------|---------|--------------|---------|---------|--------------|------------------------|
| | | Histo | Sono | Somo Vu | Histo | Sono | Somo Vu | | |
| 1 | Mäßig diff, inv. Dukt. Mamma-Ca | 15,4 | | | Multi | | | pT1c pN1a | ER/PR+ Her2neu- |
| 2 | Mäßig diff, inv. Dukt. Mamma-Ca | | | | u.a. | | | cT2 cN0 | ER+ Her2neu+ PR- |
| 3 | Niedr. Diff, inv. Dukt. Mamma-Ca | 38 | 27 | 17,5 | u.a. | u.i. | u.i. | pT2 pN0 | ER/PR+ Her2neu+ |
| 4 | Mäßig diff, inv. Dukt. Mamma-Ca | 14 | | | o.a. | | | pT1c pN0 | ER/PR+ Her2neu- |
| 5 | Mittelgr. Diff, inv. Dukt. Mamma-Ca | | 27 | 21,4 | o.i. | o.i. | o.i. | pT2 pN0 | ER/PR+ Her2neu+ |
| 6 | Niedr. Diff, inv. Dukt. Mamma-Ca | 39 | 49 | 16 | Multi | o.a. | o.a. | pT2 pN3a | ER/PR- Her2neu+ |
| 7 | Mittelgr. Diff, inv. Lobul. Mamma-Ca | 9 | 5 | 7,6 | o.i. | o.i. | o.i. | pT1b pN0 | |
| 8 | Invasiv lobuläres Mamma-Ca | 29 | 34 | 34,6 | | o.i. | u.a. | pT2 pN0 | ER+ PR- Her2neu- |
| 9 | Multizentrisches Mamma-Ca | 25 | | | o.a. | | | pT2 pN1a | ER/PR+ Her2neu- |
| 10 | Gut diff, tubulärsekret. Mamma-Ca | 12 | 9,9 | | o.a. | zentral | Zentral | pT1c pN0 | |
| 11 | Invasiv lobuläres Mamma-Ca | | 8,7 | 10,2 | | o.a. | o.a. | pT1c pN0 | ER/PR+ Her2neu- |
| 12 | Mamma-Ca mit DCIS | 25 | | | multi | | | pT1a pN0 | ER/PR- Her2neu+ |

Tabelle22: Auflistung der malignen Befunde und ihrer Eigenschaften.

Für die Größe der Läsionen in der Histologie ergibt sich ein Mittelwert von 23,9 mm, mit einer minimalen Größe von 9 und einer maximalen von 39 mm.

In der Sonographie erreichen wir einen Mittelwert von 22,9 mm, eine minimale Größe von 5 mm und eine maximale von 49 mm.

Der automatisierte Ultraschall erreicht ein Mittelwert von 17,9 mm, mit einem Minimum von 8 und einem Maximum von 35 mm.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem potentiellen Einsatz des automatischen Ultraschallgeräts SomoVu im Brustkrebsscreening. Bis dato ist die Mammographie die einzige etablierte Screeningmethode. Sie ist schnell durchzuführen, reproduzierbar, kosteneffizient und relativ genau und gut akzeptiert unter den Patientinnen. Am wichtigsten ist jedoch, dass mit der Einführung des Mammographiescreening eine verminderte Mortalität unter den Brustkrebserkrankten erreicht werden konnte (50, 52, 55, 61), was bisher für kein anderes Verfahren möglich ist. Besonders im Auffinden mikrokalzifizierender Tumore gibt es gegenwärtig unseres Wissens nach, keine gute Alternative zur Mammographie (48). Da bei einem Screening das Hauptaugenmerk auf das Erkennen der frühen Stadien einer Krebserkrankung gelegt wird, ist im Falle des Brustkrebses das oft kalzifizierte DCIS eine besonders wichtige Komponente. Dennoch ist es auch mit der Mammographie schwer möglich alle unterschiedlichen Subtypen der sehr heterogenen Brustkrebserkrankung im frühen Stadium zu erkennen und darzustellen. Die Limitationen liegen besonders in der Detektion kleiner, nicht kalzifizierten Tumoren in dichtem Brustgewebe (27, 28, 38). Wie Berg et al. und andere Studien zeigen konnten, steigt die Sensitivität des Screenings bei Addition des Ultraschalls zur herkömmlichen Methode bei Patientinnen mit dichtem Brustgewebe (8, 15). Auch für Patientinnen aus der Hochrisikogruppe ist die Sonographie ein mögliches additives Untersuchungsverfahren. Die Brustsonographie ist eine gut anwendbare Untersuchung, da sie von den meisten Patienten als nicht unangenehm empfunden wird und keine Strahlenbelastung darstellt. Problematisch ist, dass die mit dem handgeführten Ultraschall erzeugten Bilder nicht reproduzierbar sind und die Ergebnisse stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängen. Der automatisierte Ultraschall verspricht diese Problematik zu beheben. Die Untersuchung kann von medizinisch fortgebildetem Personal ausgeführt werden und bedarf keiner ärztlichen Anwesenheit. Während beim handgeführten Ultraschall eine Untersuchung um die 15 Minuten dauert und von einem Arzt ausgeführt wird, braucht der durchschnittliche Untersuchungsgang beim automatisierten Verfahren ca. 7 Minuten (54). Die ärztliche Tätigkeit beschränkt sich auf die darauffolgende Auswertung der Bilder an der Befundungsstation und dauert ebenfalls etwa 7 Minuten (54). Prosch et al. konnten zeigen, dass eine BI-RADS-Einstufung mithilfe des automatisierten Ultraschalls durch zwei unabhängige

Befunder eine hohe Übereinstimmung erzielt. Ähnliche Ergebnisse ergab eine Studie von Zhang et al., in der eine starke Übereinstimmung für Merkmale wie Läsionsform, Echogenität oder finale Einteilung von Läsionen erreicht werden konnte (73). Studien wie diese sprechen für eine gute Reproduzierbarkeit der Bilder sowie für ein Untersucher-unabhängiges Verfahren. Der Erfahrungsgrad der Befunder wird aber auch bei der Bildbeurteilung eine Rolle spielen. Die vorliegende Studie beschäftigte sich jedoch nicht mit der Reproduzierbarkeit der Befunde oder der Untersuchungsqualität, sondern mit dem Vergleich der Befunde des automatisierten Verfahrens zu den etablierten wie handgeführte Sonographie und Mammographie. Einige Studien untersuchten ein ähnliches Thema, die meisten Studienpopulationen waren jedoch selektiert nach Brustgewebe oder Läsionen, während in unserer Studie über 60 % der Patientinnen im Rahmen des Screening untersucht wurden und keine Selektion betrieben wurde. Auch das Durchschnittsalter von 57 Jahren lag in der Spannbreite der durchschnittlichen Screeningteilnehmerinnen von 50-69 Jahren. Die Dichteverteilung des Brustgewebes unserer Patientinnen entsprach ebenfalls in etwa der zu erwarteten Verteilung innerhalb einer solchen Studienpopulation. Fast 60% der Patientinnen hatten heterogen oder extrem dichtes Brustgewebe. In einer Dichteverteilung in einer typischen Screeningpopulation in der Neckar-Alb-Region in Deutschland finden sich ca. 60% transparente Mammæ (ACR 1 und 2) und etwa 40% heterogen oder extrem dichtes Brustgewebe (40). Das im Schnitt etwas dichtere Brustgewebe in unserer Studie ist vermutlich auf den Anteil der jüngeren Patientinnen zurückzuführen, die nicht im Rahmen der Vorsorge vorstellig wurden. Blend et al. bestimmten und verglichen die Dichte von Brustgewebe mit Mammographie und Sonographie und konnten eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Verfahren feststellen (10). Unterschiede fanden sich bei uns in den Klassen 2 und 3, wo mit der Sonographie mehr fibroglanduläres Brustgewebe definiert wurde. Somit wurde in der Sonographie das Gewebe eher transparenter eingestuft. Dieses Ergebnis ergab sich auch in der vorliegenden Studie. Die Ergebnisse der ACR Dichteklassifizierung aus dem automatischen Verfahren entsprachen relativ genau denen aus der handgeführten Sonographie.

Um die Ergebnisse des automatisierten Ultraschalls mit denen der zwei anderen Methoden zu vergleichen, wurden bei den Patientinnen eine Mammographie und eine Sonographie durchgeführt, was den Vergleich unserer Daten aus der Sonographie

mit denen aus anderen Arbeiten erschwerte, da eine Ultraschalluntersuchung standardgemäß nicht bei allen Frauen durchgeführt wird, sondern nur bei solchen mit dichtem Brustgewebe oder Risikopatientinnen. Dementsprechend finden sich auch kaum Arbeiten in denen eine BI-RADS Klassifikation von ACR 1-4 gemacht wurde. 2008 führten Heinig et al. eine Studie durch, um die Genauigkeit der BI-RADS Klassifikation im Ultraschall zu überprüfen. Das Studienkollektiv entsprach in etwa dem unseren mit einem Großteil Screening Patienten und Nachsorge- sowie Abklärungspatientinnen. Etwa 60 % der Befunde waren BI-RADS 1 oder 2 klassifiziert, was in etwa den unseren Ergebnissen entspricht (etwa 70 % BI-RADS 1 und 2). 19,9 % bei Heinig et al. und 20 % bei uns entsprachen BI-RADS 3. Lediglich in der Kategorie 4 lagen Heinig et al. mit knapp 10 % über unseren 4 %, was an der höheren Fallzahl von 2462 Patientinnen im Vergleich zu unseren 394 liegen könnte (25). Man kann aber davon ausgehen, dass unsere BI-RADS Klassifikation ein realistisches Abbild der Teilnehmerinnen unserer Studie darstellt. Zudem konnte Heinig mit ihrer Arbeit zeigen, dass die BI-RADS Klassifikation des Ultraschalls im Vergleich mit der Histologie eine gute Genauigkeit hat.

Im Vergleich unserer BI-RADS Klassifikationen der Mammographie mit denen aus einer holländischen Studie von Timmers et al. finden sich ebenfalls vielfach Ähnlichkeiten. In dieser Studie wurden 93 793 Screening Patientinnen gemäß BI-RADS eingeteilt. 98 % der Patientinnen wurden in BI-RADS 1 und 2 Klassen eingeteilt und knapp 1 % in 4 und 5 (67). Bei uns finden sich 5 % BI-RADS 4 und 5 und 87 % 1 und 2. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass bei uns im Gegensatz zu der holländischen Studie keine reine Vorsorge Indikation vorlag, sondern auch einige Patientinnen zur Abklärung einer Auffälligkeit untersucht wurden. BI-RADS 3 konnte nicht verglichen werden, da Timmers et al. diese Klasse zur Kategorie 0 rechneten. Unsere Einteilung stellt demzufolge eine realistische Abbildung unserer Studiengruppe dar.

5.1. Korrelation der Ergebnisse des automatisierten Ultraschalls mit der handgeführten Sonographie und Mammographie

Einen ähnlichen Vergleich zwischen den BI-RADS Klassen der handgeführten Sonographie und der automatisierten führten Prosch et al. 2011 in Wien durch (54). Sie untersuchten 148 Mammae von 78 Frauen. Auch ihr Studienkollektiv setzte sich aus Vorsorge-, Nachsorge- und Abklärungspatientinnen zusammen. Jedoch war die Vorsorgegruppe mit 8 % deutlich kleiner als bei uns und fast die Hälfte der Patientinnen kamen zur Abklärung eines BI-RADS ≥ 3 Befundes. Die Übereinstimmung der Einstufung betrug bei den beiden Untersuchern im Vergleich der beiden Verfahren $\kappa = 0,592$ und $0,518$. Wir konnten einen κ Wert von $0,275$ erreichen. Der Unterschied könnte darauf beruhen, dass bei einem höheren Anteil an Vorsorgepatientinnen die Klassifizierung schwieriger fällt als bei einem hohen Anteil an Abklärungspatientinnen, bei denen, wie in der Studie von Prosch, die Einweisungsdiagnose bekannt ist. In den BI-RADS Klassen 3 und 4 fand, wie in der vorliegenden Studie, eher eine Herabstufung der Klassen um eine oder zwei Ebenen statt, das bedeutet, dass das automatisierte Verfahren die Läsionen im Schnitt eher benigner einstuft. In einer Studie von Kim et al. aus Japan, die 2012 veröffentlicht wurde, verglichen 3 Radiologen die BI-RADS Klassen an 87 Patientinnen mit 106 soliden Brustbefunden (37). Sie erreichten deutlich bessere κ Werte ($0,679$, $0,755$ und $0,885$). Ähnliche Werte konnten auch bei Wenkel et al 2008 erreicht werden (69). Sie untersuchten 35 Patientinnen, die zur weiteren Abklärung eines auswärts aufgefallenen Befundes in die Universitätsklinik Erlangen überwiesen wurden. Auch hier fanden sich κ Werte zwischen $0,83$ und $0,87$. Ein Vergleich dieser beiden Studien mit der bei uns durchgeführten ist schwierig, da sich das Patientenkollektiv deutlich unterscheidet. Möglich wäre eine Differenz der Ergebnisse, durch das Wissen, dass die untersuchten Patientinnen schon bei Eintritt in die Klinik einen Befund, sei er maligne oder benigne, hatten. Wojcinski et al. führten 2011 eine Studie durch, bei der 13 Frauen mit deutlich benignen Brustläsionen (BI-RADS 1 und 2) und 14 Frauen mit malignen Befunden (BI-RADS 5) im handgeführten Ultraschall mit dem ABVS, einem vergleichbaren 3-D-Ultraschallgerät wie das SomoVu, untersucht wurden und die Ergebnisse einem zweiten Untersucher zur Befundung vorgelegt wurden (71). So konnte eine Übereinstimmung von $\kappa = 0,37$ erreicht werden, was in etwa dem Übereinstimmungsgrad unserer Studie entspricht. Besonders schlechte Übereinstimmung fand sich bei uns in den Klassen 3 und 4,

diese Klassen wurden bei Wojcinski leider nicht verglichen. Eine vergleichbar gute Korrelation ergab sich für die Klasse 5 (jeweils über 50 %). Zusammenfassend ließen sich Befunde in den tiefen und hohen Klassen mit einer ziemlich hohen Sicherheit wiedergeben, während sich in den Klassen 3 und 4 keine gute Übereinstimmung der Befunde zeigen ließ.

Wojcinski et al. berechneten zudem die Sensitivität und die Spezifität des ABVS vs. die Ergebnisse aus der handgeführten Sonographie und kamen auf eine Sensitivität von 100 % und auf eine Spezifität von 52,8 %. Wir erreichten eine Sensitivität von 58,8 % und eine Spezifität von 99,8 %. Golatta et al. stellten am Ultraschall Dreiländertreffen in Mainz 2010 Sensitivitäten und Spezifitäten im Vergleich automatisierter Brustultraschall vs. Mammographie und handgeführter Ultraschall vor. Hier zeigte sich ähnlich wie bei unseren Ergebnissen eine Sensitivität von 58 % bei guter Spezifität von 94 % (22). Daraus kann man schließen, dass im SomoVu gefundene benigne Ergebnisse auch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit benigne sind, die falsch positiv Rate also gering ist. Die Ergebnisse sind jedoch kritisch zu betrachten, da jeweils die Sonographie und nicht die Histologie als definitives Ergebnis als Goldstandard gesetzt wurde. In keiner der Studien wurde eine Einteilung in Dichteklassen oder Indikationen gemacht, sodass ein Vergleich unserer Daten nicht möglich ist. Wir fanden eine statistisch verbesserte Korrelation in den ACR Klassen 2 und 4. Dies lässt also nicht den Schluss zu, dass in dichterem Brustgewebe eine bessere Korrelation der BI-RADS Befunde zwischen handgeführten und automatisierten US zu finden ist. Die Einteilung der BI-RADS Klassen in 2 Gruppen ≤ 3 und ≥ 4 ergab einen guten κ Wert von 0,715. Dieser Wert entspricht dem κ Wert (0,48-0,76 je nach Befunder) von Golatta et al., der ebenfalls auf dem Ultraschall Dreiländertreffen 2010 vorgestellt wurden (20). Man kann daraus schließen, dass eine gute Übereinstimmung für die Einteilung in wahrscheinlich benigne und maligne Befunde vorliegt.

180 der 275 Herdbefunde, die in der handgeführten Sonographie gefunden wurden, konnten auch im SomoVu dargestellt werden. Für die Übereinstimmung der Befunde im Allgemeinen konnten wir einen κ Wert von 0,613 erreichen. Damit liegen wir hinter den Studien von Lin et al. und Rotten et al., die alle Befunde in der handgeführten und automatisierten Sonographie darstellen konnten (44, 60). In beiden Studien wurden jedoch nur Patienten mit bekannten Läsionen eingeschlossen. Alle Fibroadenome konnten bei Rotten et al. richtig im automatisierten Ultraschall darge-

stellt und bewertet werden. Auch in unserer Studie konnten 4 von 5 Fibroadenome richtig klassifiziert werden. Über die restlichen Befunde im Vergleich wurden in beiden Studien keine Angaben gemacht. Es konnten in den vorliegenden Ergebnissen gute Übereinstimmungen für Narben, Mastopathie und Liponekrosen belegt werden. Die errechenbaren koronaren Schichten des 3-D-Ultraschalls scheinen besonders hilfreich zur Beurteilung von Läsionen wie Narben oder malignen Befunden zu sein, die oft eine Parenchymraffung verursachen (45, 69). Dies könnte eine Erklärung sein, weshalb sich Narben gut im SomoVu darstellen lassen. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit konnten sich keine vergleichbaren Ergebnisse zu den restlichen Darstellungen in der aktuellen Literatur finden lassen. Es fällt auf, dass keiner der in der handgeführten Methode beschriebenen Lymphknoten mit dem SomoVu definitiv nachvollziehbar war. Die Gründe sind vielfach. Eine Untersuchung der Axilla ist mit dem SomoVu nur schlecht bis gar nicht möglich. Besonders im Screening Setting stellt dies ein Nachteil dar, da die Axilla bei jedem Patient im Ultraschall mit untersucht werden muss. Dies müsste bei einem Einsatz des automatisierten Verfahrens eine zusätzliche handgeführte Sonographie erbringen, was ein erhebliches Maß an Mehrarbeit bedeuten würde. Des Weiteren ist es mit der bisherigen Technik nicht möglich den Blutfluss im Gewebe darzustellen. Eine Doppler Untersuchung wie mit dem handgeführten US kann man somit nicht durchführen.

Lokalisationsangaben wurden für beide Verfahren gemacht und verglichen. Insgesamt konnten im SomoVu weniger Lokalisationsangaben gemacht werden als im handgeführten US. Eventuell ist die Orientierung an der Befundungsstation schwieriger als beim Ausführen einer handgeführten Sonographie. Wir konnten aber mit einem $\kappa=0,506$ eine deutliche Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Verfahren in Bezug auf die Lokalisationsangebe zeigen. Wenn mit dem SomoVu eine Aussage getroffen werden konnte, so entsprach sie in weiten Teilen der sonographischen. Die meisten Befunde wurden im äußeren oberen Quadranten gefunden, was Lin et al. ebenfalls zeigen konnten und was den Zahlen der gängigen Literatur entspricht.

Wir untersuchten in unserer Studie zusätzlich die Korrelation der BI-RADS Befunde zwischen Mammographie und automatisiertem US. Ähnlich wie in dem Vergleich mit der handgeführten Sonographie fand sich eine schwache Übereinstimmung der BI-RADS Befunde ($\kappa=0,101$). Golatta et al. erreichten ein κ von 0,4 (20). Nach Einteil-

lung der Befunde in potentiell benigne (BI-RADS ≤ 3) und potentiell maligne (BI-RADS ≥ 4) besserte sich der κ Wert auf 0,75, was einer starken Übereinstimmung entspricht. Somit kann man auch aus dem Vergleich dieser beiden Verfahren schließen, dass eine Unterscheidung von malignen und benignen Befunden mit dem SonoVu ähnlich gut möglich ist wie mit der Mammographie.

Die berechnete Sensitivität und Spezifität mit der Mammographie als Gold Standard ergab 70 % und 99,4 % der ppW 82,4 % und der npW 98,7 %. Somit konnten wir eine etwas bessere Sensitivität erreichen als Golatta et al., die zwar eine vergleichbare Spezifität mit 94% aber eine etwas schwächere Sensitivität von 58 % errechneten (22).

5.2. Diskussion der Histologien

23 Patientinnen wurden histologisch abgeklärt. Das entspricht 5,8 % unserer Studienteilnehmerinnen. Dieser Wert liegt über den ca. 1 % der Patientinnen, die im Rahmen eines Screeningprogramms in der Regel in etwa biopsiert werden (49, 50). Zum einen fanden sich in der Studiengruppe einen Anteil von etwa 10 % abklärungsbedürftiger Teilnehmerinnen, die die Anzahl der Biopsien erhöhten. Hier zeigt sich vermutlich ebenfalls der mit über 50% hoch gelegene Anteil maligner Befunde an den Histologieergebnissen. Zum anderen setzten wir neben der Mammographie auch die Sonographie als Untersuchungsmethode bei den meisten Patientinnen ein, was zu 6 zusätzlichen Biopsien mit benignem und zu 2 mit malignem Resultat führte. So entstand auch in der Studie von Kolb et al. durch den zusätzliche Einsatz des Ultraschalls in dichtem Brustgewebe eine um ca. 1% höheren Biopsierate, von 2,2% aufgrund von Mammographie und Brustuntersuchung auf 3,2% (38). Eingeschlossen in die Studie von Kolb et al. waren asymptotische Frauen.

Am häufigsten unter den hier vorliegenden malignen Befunden war das invasiv duktales Mammakarzinom, gefolgt von dem invasiv lobulären, zudem fanden sich ein tubulär sekretorisches, 1 multizentrisches und 1 DCIS. Passend zur Bildgebung wurden die meisten histologischen Befunde oben außen gefunden, gefolgt von den restlichen drei Quadranten der Brust. Diese Ergebnisse liegen im Bereich dessen, was in der gängigen Literatur zu finden ist.

Es war in der vorliegenden Studie mit keiner der drei Untersuchungsmethoden möglich alle benignen Ergebnisse als richtig negativ und alle malignen als richtig positiv zu werten. Unter den benignen Befunden fand sich jedoch keine BI-RADS 5 Klasse in keinem Verfahren. Zu einem gleichen Ergebnis kamen auch Wenkel et al. und Wang et al. (68, 69). Am wenigsten falsch positive Ergebnisse erbrachte die Mammographie, welche lediglich eine Mammaadenose mit intraduktalem Mikrokalk gemäß BI-RADS 4 einstuft. Vermutlich beruht dieses falsche Ergebnis auf dem Mikrokalk, der bekanntlich durch die Mammographie sehr sensitiv erkannt werden kann und oft im Rahmen eines DCIS auftritt. Die meisten falsch positiven Befunde erbrachte die handgeführte Sonographie mit 6 BI-RADS 4 Einstufungen. Zwei dieser sechs Befunde wurden auch durch den automatisierten Ultraschall in diese Klasse eingestuft, zusätzlich eine Mastopathie in sehr dichtem Brustgewebe. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der benignen Läsionen ergaben sich in der Studie von Wenkel et al. die 35

Frauen mit Mammographie, Sonographie und automatisiertem Ultraschall untersuchten, die einer weiteren Abklärung bei auswärts aufgefallenen Befunden benötigten (69). Auch hier fanden sich die meisten falsch positiven Befunde in der Sonographie, während der automatisierte Ultraschall je nach Untersucher 1-2 dieser falsch positiven als BI-RADS 1 oder 2 einstuft. Ebenfalls fanden sich hier keine BI-RADS 5 Befunde unter den benignen Läsionen. Die Ergebnisse waren für alle 5 Untersucher in der Wenkel Studie in etwa konkordant. Der automatisierte Ultraschall könnte also die falsch-positiv-Rate der handgeführten Sonographie verbessern.

Bezüglich des Auffindens maligner Tumore erzielte die Studie von Wenkel et al. bessere Ergebnisse. Alle Läsionen wurden durch alle 5 Untersucher erkannt. In unserer vorliegenden Studie stuft das SomoVu drei Malignitäten BI-RADS 3 und somit falsch negativ ein. Ein invasiv lobuläres Karzinom wurde mit der handgeführten Sonographie ebenfalls BI-RADS 3 eingestuft und von der Mammographie BI-RADS 1. Der Grund für den Unterschied könnte darauf beruhen, dass in der Wenkel Studie keine BI-RADS 3 Kategorie berücksichtigt wurde. Alle falsch negativen Befunde in der vorliegenden Studie waren BI-RADS 3 im Vergleich zu BI-RADS 4 aus der handgeführten Sonographie. So könnte auch der deutlich bessere κ von 0,83-0,87 im Vergleich zu unserem 0,228 erklärt werden. Die größte Differenz unserer BI-RADS Einstufung fand sich tatsächlich in der Klasse 3 (18% im handgeführten Ultraschall vs. 43% im SomoVu), während in der Klasse 5 eine relativ gute Übereinstimmung (30% vs. 22%) erreicht werden konnte. Dieser Theorie widersprechen jedoch die Ergebnisse einer chinesischen Studie von Lin et al., die ebenfalls eine sehr hohe BI-RADS Übereinstimmung (κ 0,886) erzielten (44). Auch in der BI-RADS Klasse 3 fand sich eine hohe Konkordanz. Eventuell kann dieser Unterschied mit einer längeren Erfahrung der Untersucher (7 und 10 Jahre) und der Auswerter im Brustultraschall begründet werden.

Aus den histologisch bestätigten Ergebnissen berechneten wir die einzelnen Sensitivitäten der unterschiedlichen Verfahren. Nachteilig ist an diesem Ansatz die relativ kleine Anzahl an Histologien ($n=23$). Das geschaffene Studienkonzept hatte jedoch nicht die Kapazität, ein follow up über mehrere Jahre zu verfolgen und somit auch die nicht biopsierten Ergebnisse mit einzubeziehen. Mehrere Arbeiten berechneten diese Parameter für den automatisierten Ultraschall im Vergleich zur handgeführten Sono-

graphie und Mammographie. Die folgende Tabelle zeigt unsere Werte im Vergleich zu denen aus einigen ähnlich konzipierten Studien.

| | Mammographie | | | | Handgeführter US | | | | Automatisierter US | | | |
|---------------------------|---------------|---------------|-------------|-------------|------------------|---------------|-------------|-------------|---|---|----------------------|----------------------|
| | Sens. in % | Spez. in % | ppW in % | npW in % | Sens. in % | Spez. in % | ppw in % | npW in % | Sens. in % | Spez. in % | ppW in % | npW in % |
| Eigene n=23 | 80 | 80 | 80 | 80 | 91,7 | 40 | 64,7 | 80 | 75 | 73 | 75 | 73 |
| Wang et al. n=165 | 83,5 | 90,3 | 93,5 | 88,7 | 93,2 | 88,7 | 93,2 | 88,7 | 96,1 | 91,9 | 95,2 | 93,4 |
| Lin et al. n=35 | | | | | 100 | 85 | | | 100 | 95 | | |
| Stavros et al. n=750 | | | | | 98,4 | 67,8 | | 99,5 | | | | |
| Kim et al. n=106 | | | | | 98,7 | 80,1 | 84,1 | 98,5 | 89,2 | 79 | 81,3 | 94,1 |
| Kotsianos et al. n=107 | 76,5 | 91,4 | | | 97,5 | 88,5 | | | 96,5 | 92,3 | | |
| Golatta et al. n=248 | 86,8 | | 69,1 | | 81,6 | | 69,7 | | 53,3 | | 88,5 | |
| Prosch et al. n=64 | 83,3 | 99,1 | 83,3 | 99,1 | 87,5 | 100 | 100 | 99,1 | 75 bzw. 87,5 | 97,4 bzw. 98,3 | 66,7 bzw. 77,8 | 98,3 bzw. 99,1 |

Tabelle 23: Sensitivität, Spezifität, ppW und npW im Vergleich mit anderen Arbeiten.

Der Vergleich mit manch anderen Arbeiten ist etwas erschwert. So nutzten Wang, Lin und Kim et al. ein anderes Gerät als wir in der vorliegenden Studie (37, 44, 68). Hierbei handelt es sich um den AcusonS2000, ein ähnliches, ebenfalls von Siemens produziertes Gerät. Zudem handelt es sich bei allen drei Arbeiten um Studien aus dem asiatischen Raum. Die asiatischen Frauen haben im Durchschnitt ein dichteres Brustgewebe als europäische. Dies lässt sich z.B. auch in der Studie von Wang et al. wiederfinden. Über 70% der Teilnehmerinnen hatten heterogen oder extrem dichtes Brustgewebe. In den beiden anderen Studien wurden keine Dichteangaben gemacht. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Lin et al. lag jedoch bei 40 Jahren (bei Wang et al. bei 43), was darauf hindeuten dürfte, dass auch das Brustgewebe bei diesen Frauen dichter war als in unserer Population. Vielleicht lassen sich hierauf die besseren Werte der Ultraschallmethoden zurückführen, da der Ultraschall bekanntlich bessere Ergebnisse in dichtem Brustgewebe liefern kann und zudem die errechnete dritte Achse im 3-D-Ultraschall besonders bei diesen Frauen hilfreich sein könnte. Als dritter Punkt beinhaltet die Studiengruppe in keiner der drei Arbeiten

Vorsorgepatientinnen. Möglich wäre hiermit die doch deutlich schlechtere Sensitivität der Sonographie in unserer Arbeit zu erklären. Da die Sonographie als Mittel der Wahl zur Abklärung auffälliger Befunde, bei Hochrisikopatientinnen oder bei dichter Brust gilt, nicht jedoch als allgemeines Screeningtool, läuft man Gefahr bei einer heterogenen Untersuchungsgruppe auch viele falsch positive zu deklarieren.

Auch Kotsianos et al. nutzten ein anderes Gerät, das sie extra für die Studie konzipiert hatten. Auch hier waren die Studienteilnehmer vorselektiert und auch hier fand sich im Schnitt dichteres Brustgewebe, weshalb der Vergleich ähnlich wie mit den asiatischen Studien nicht eins zu eins gezogen werden kann (39).

Für die ziemlich schlechte Sensitivität des automatisierten Ultraschalls in den Ergebnissen von Golatta et al. konnten wir keinen stichhaltigen Grund finden (21). Es fand sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied für die diagnostische Genauigkeit der einzelnen Methoden, was konkordant zu unseren Ergebnissen ist. Zudem wurde ebenfalls das Gerät SomoVu von Siemens genutzt.

76 Patientinnen, die zu Abklärung einer Mammaläsion in das radiologische Institut der Universität Wien kamen, wurden in die Studie von Prosch et al. eingeschlossen (54). Somit sind unsere Probandinnen wieder nicht mit jenen aus dieser Arbeit zu vergleichen. Jedoch ähneln sich die Dichteeinteilungen der beiden Studien. Im Vergleich zu unserer vorliegenden Studie fanden sich bei Prosch et al. etwas mehr ACR 2 Mammae (50% vs. 26% bei uns) bei uns etwas mehr 1 und 3 (15% vs. 1% und 50% vs. 30%). In der Zusammenschau spiegeln die Resultate aus dieser Studie am ehesten die unseren wider. Im Vergleich der Sensitivität des SomoVu konnten hier im Falle des Befunder 1 der Prosch Studie gleiche Ergebnisse erzielt werden. Die verbesserte Spezifität der Studie des handgeführten und automatisierten Ultraschalls lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass mit 76 Patientinnen eine deutlich kleinere Anzahl Frauen untersucht wurde (bei uns 394) und dass bei Prosch et al. die Zuweisungsdiagnose, Tastbefund, Inspektion und Eigen- und Familienanamnese bekannt war. Bei uns erfolgte die Befundung auch nicht verblindet, jedoch war die Anamnese der 60% Vorsorgepatientinnen größtenteils leer. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Verfahren wurden in der vorliegenden und in der Prosch-Studie nicht gefunden.

Wir haben in einem experimentellen Ansatz die einzelnen Verfahren kombiniert und die Auswirkungen auf die Ergebnisse beschrieben. Nach dem BTP Verfahren fanden

wir in der Kombination Mammographie und automatisierter Ultraschall keine verbesserte Sensitivität, aber folglich eine verschlechterte Spezifität. Im Vergleich zu der Kombination Mammographie und handgeführter Ultraschall erreichte diese Kombination eine Verbesserung der Sensitivität um 10%, jedoch auf Kosten einer deutlich schlechteren Spezifität um 40%. Vielversprechender war die Verknüpfung der Ergebnisse nach dem BTN Verfahren. Hier musste zwar eine Verschlechterung der Sensitivität um 10% in Kauf genommen werden, jedoch konnte die Spezifität auf 100% gesteigert werden. Mit der Vereinigung der Werte von handgeführter Sonographie und Mammographie gingen keine Verschlechterung der Sensitivität und eine Verbesserung der Spezifität auf 90% einher. Signifikant unterschiedlich waren einzig die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Mammographie und Mammographie kombiniert mit SomoVu (exakter Test nach Fischer 0,045).

Kelly et al. verglich in zwei Studien die Krebsentdeckungsrate mit Mammographie und zusätzlich automatisiertem Ultraschall. Die Studien wurden jeweils bei Frauen mit dichtem oder sehr dichtem Brustgewebe durchgeführt. In einer dieser Studie mit 4419 Frauen konnten durch Addition des automatisierten Verfahrens doppelt so viele Karzinome erkannt werden (34). Besonders gut war die Detektion der kleinen Tumore im Vergleich zur Mammographie möglich. So wurde eine Sensitivität in der Kombination von 81% (Mammographie alleine 40%, automatisierter Ultraschall 67%) und eine Spezifität von 98,7% (Mx 95,15%, und automatisierter US 89,9%) ermittelt. Mögliche Gründe für die guten Ergebnisse der Kelly Studie könnten die bessere Aussagekraft des Ultraschalls in dichtem Brustgewebe, größere Fallzahlen oder ein anderer Rechenansatz bei der Kombination der Resultate sein, mit dem eine Verbesserung sowohl der richtig positiv Rate als auch der richtig negativ Rate erreicht werden kann. Zu der Berechnung dieser Ergebnisse konnten keine Angaben gefunden werden. Auch Wang et al. beschrieben in der Kombination von automatisiertem Ultraschall, handgeführter Sonographie und Mammographie eine verbesserte Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den je einzelnen Methoden (68). In der Methodik ist nicht beschrieben, wie die Kombination berechnet wurde, sodass sich auch hier ein Vergleich der Daten als schwierig erweist. Aufgrund unserer geringen Fallzahlen finden wir nur einen geringen Einfluss auf die Daten durch Addition einer zusätzlichen Methode, sodass dieser Ansatz in der vorliegenden Arbeit als experimentell angesehen werden muss. Folglich ist es fraglich, ob ein Vergleich zu ähnlichen

Studien sinnvoll ist. Ähnliches gilt für die Größenangaben der malignen Histologien. Ein aussagekräftiges Ergebnis ist aus diesen Werten eher nicht zu erwarten, da sie lückenhaft erhoben wurden.

Unsere Studie hat einige Limitationen. Die beiden Befunder der Bilder des SonoVu waren gegenüber den Befunden der anderen beiden Untersuchungsmethoden nicht verblindet, sodass eventuell eine Beeinflussung des Ergebnisses stattgefunden haben könnte. Die beiden Ärztinnen kannten sowohl die BI-RADS Einstufung aus der Mammographie als auch aus dem handgeführten US und gegebenenfalls durch die Patientin gemachte anamnestische Angaben. Der handgeführte US wurde größtenteils von den beiden Befunderinnen durchgeführt oder von anderen im Brustultraschall erfahrenen Ärzten, die am Brustzentrum der Frauenklinik der Universität des Saarlandes beschäftigt sind.

Des Weiteren untersuchten wir keine reine Screeningpopulation. Zwar entsprechen unsere Probandinnen in weiten Teilen dem Studienkollektiv eines Screenings, dennoch fanden wir z.B. durch die Aufnahme der abklärungsbedürftigen Patientinnen eine größere Zahl an Karzinomen, als in einer reinen Screeningpopulation zu erwarten ist.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die kleine Zahl an histologisch gesicherten Ergebnissen. Die Aussagekraft der Sensitivität und Spezifität der Verfahren ist somit vermindert, da schon ein falscher Befund eine große Auswirkung auf die Zahlen hat. Wie oben schon erwähnt, können die gemachten Größenangaben der Histologien und die Kombination der einzelnen Verfahren lediglich als experimenteller Ansatz gesehen werden, da angemessene Daten und Fallzahlen nicht ausreichend vorlagen.

5.3. Schlussfolgerung

Mithilfe des automatisierten Ultraschalls können BI-RADS Einstufungen ähnlich zu den Einstufungen des handgeführten US und der Mammographie vorgenommen werden. In unserer Studie zeigten sich gute Übereinstimmungen in den Klassen 1,2, und 5, während 3 und 4 großen Variationen unterworfen waren.

Jeweils gute Übereinstimmung mit den beiden anderen Verfahren konnten nach Einteilung der Patientinnen in 2 Gruppen BI-RADS ≥ 4 und ≤ 3 erreicht werden. Somit ist eine gute Unterscheidung, ähnlich wie die mittels handgeführtem US und Mammographie, in potentiell maligne und benigne Befunde möglich. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Korrelation der Befunde nach Einteilung der Studiengruppe in Untergruppen aufgrund von Alter, Brustdichte oder Indikation.

Im Vergleich mit den beiden gängigen Methoden konnten wir eine sehr gute Spezifität des SomoVu (94 und 99,4%) bei mittlerer Sensitivität zeigen. In Bezugnahme auf die Histologie errechneten wir eine mittlere Sensitivität und Spezifität (75 und 73%), was sich in Studien mit größeren Fallzahlen als unterdurchschnittlich erwies. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit der einzelnen Verfahren. Hier sind zur Überprüfung gewiss Studien mit größeren Fallzahlen und der Screeningpopulation entsprechenden Merkmalen notwendig.

Die Spezifität der Mammographie konnte in einem experimentellen Ansatz durch beide Ultraschallverfahren verbessert werden. In Kombination mit dem automatisierten Ultraschall musste hier aber eine Verschlechterung der Sensitivität in Kauf genommen werden und ist somit dem handgeführten Ultraschall unterlegen.

Befunde aus der handgeführten Sonographie lassen sich mit dem SomoVu mit starker Übereinstimmung darstellen, besonders gute Reproduzierbarkeit fand sich für Narben und Fibroadenome, Lymphknoten konnten nicht nachvollzogen werden.

Zusammenfassend ist der automatisierte Ultraschall potentiell als Screeningtool denkbar, da er eine relativ hohe Spezifität und somit eine niedrige falsch positiv Rate erreicht. Hier ist der automatisierte US dem handgeführten überlegen und somit im Screeningeinsatz vorstellbar. Vorteile zeigen sich hier selbstverständlich auch in der Reproduzierbarkeit der Bilder und der Untersucherunabhängigkeit. Die mittlere Sensitivität benötigt aber weitere diagnostische Abklärung. Möglich wäre eine Überprü-

fung der BI-RADS 3 und 4 Befunde mittels handgeführtem US, da dieser eine hohe Sensitivität besitzt. Ein Einsatz zur Senkung der falsch-positiv Rate des handgeführten Ultraschalls wäre ebenfalls vorstellbar.

Technische Fortschritte sind nötig, um die Axilla ebenfalls gut untersuchen zu können, was unserer Meinung nach einen der größten Nachteile dieser Methode darstellt. Des Weiteren muss nach einer Möglichkeit gesucht werden, um den Blutfluss im Gewebe darstellen zu können, und um somit die Untersuchung der Lymphknoten zu verbessern.

Zur Abklärung suspekter Befunde ist der SomoVu nach unseren Ergebnissen dem handgeführten US unterlegen. Er kann den handgeführten US in seiner jetzigen Position nicht ersetzen. Auch Prosch et al. empfehlen in ihrer Studie zur Patientenzufriedenheit (54) den SomoVu eher in der Vorsorge als in der Abklärung einzusetzen, da viele Patientinnen besonders in der Abklärungssituation lieber einen Arzt bei der Untersuchung dabei haben, der ihnen für Fragen und bei Sorgen zur Verfügung steht.

Quellenverzeichnis

1. American College of Radiology. The ACR breast imaging reporting and data system 4th edition. 2003.
2. Abdullah N, Mesurolle B, El-Khoury M, Kao E. Breast imaging reporting and data system lexicon for US: interobserver agreement for assessment of breast masses. *Radiology*. 2009 Sep;252(3):665-72.
3. Alanko A, Heinonen E, Scheinin T, Tolppanen EM, Vihko R. Significance of estrogen and progesterone receptors, disease-free interval, and site of first metastasis on survival of breast cancer patients. *Cancer*. 1985 Oct 1;56(7):1696-700.
4. Albert U, S. AH, Duda V., Engel J., Geraedts M., Heywang-Köbrunner S., Hölzel D., Kalbheim E., Koller M., König K., Kreineberg R., Kühn T., Lebau A., Naß-Griegoleit I., Schlake W., Schmutzler R., Schreer I., Schulte H., Schulz-Wendtland R., wagner U., Kopp I. Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs Früherkennung in Deutschland 2008. *Geburtsh. Frauenheilk.* 2008. 2008;68:251-61.
5. Baltzer M, Bahnsen. *Praxis der gynäkologischen Onkologie*. 2. Auflage: Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Georg Thieme Verlag; 2000.
6. Barth V. *Atlas der Mammadiagnostik*. 2006.
7. Benndorf M, Baltzer PA, Vag T, Gajda M, Runnebaum IB, Kaiser WA. Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes. *Acta Radiol*. 2010 Sep;51(7):715-21.
8. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *Jama*. 2008 May 14;299(18):2151-63.

9. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Nov;7(10):1060-96.

10. Blend R, Rideout DF, Kaizer L, Shannon P, Tudor-Roberts B, Boyd NF. Parenchymal patterns of the breast defined by real time ultrasound. *Eur J Cancer Prev*. 1995 Aug;4(4):293-8.

11. Chang JM, Moon WK, Cho N, Park JS, Kim SJ. Breast cancers initially detected by hand-held ultrasound: detection performance of radiologists using automated breast ultrasound data. *Acta Radiol*. 2011 Feb 1;52(1):8-14.

12. Chang JM, Moon WK, Cho N, Park JS, Kim SJ. Radiologists' performance in the detection of benign and malignant masses with 3D automated breast ultrasound (ABUS). *Eur J Radiol*. 2011 Apr;78(1):99-103.

13. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5697-704.

14. Chou Yi-Hong TC-M, Chen Jiayu, Chang Ruey-Feng. Brief History of Automated Whole Breast Ultrasound. 2009.

15. Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelini O, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer*. 2008 Mar;44(4):539-44.

16. e.V. DGfSuDK. Stufe - 3 - Leitlinie Brustkrebs - Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008.

17. Egan RL, Egan KL. Detection of breast carcinoma: comparison of automated water-path whole-breast sonography, mammography, and physical examination. *AJR Am J Roentgenol.* 1984 Sep;143(3):493-7.

18. European P. Committee on Women´s Rights and Equal Opportunities, JOENS. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union (2002/2278(INI)). OJ C 68 E (18 March 2004). Office for Official Publications of the European Communities; . 2004:611-7.

19. Fischer D. SB, Diesing D., Cordes T., Friedrich M. Sonographie benigner und maligner Mammatumore. *Gynäkologe* 2006. 2006;39:509-15.

20. Golatta M, Franz D, Harcos A, Junkermann H, Scharf A, Sohn C, et al. Automatisierter Brustvolumenscanner (ABVS): Evaluierung einer neuen Ultraschallmethode der Brust-eine Pilotstudie. *Ultraschall Dreiländertreffen in Mainz.* 2010.

21. Golatta M, Kuseyri O, Harcos A, Scharf A, Sohn C, Heil J. Analysis of 248 breast lesions with an automated breast volume scanner (SomoV) in comparison with Handheld Ultrasound and Mammography. *Ultraschall Dreiländertreffen in Mainz.* 2010.

22. Golatta M, Sitz C, Junkermann H, Scharf A, Sohn C, Heil J. Evaluierung eines automatisierten Brustultraschalls-SomoV-im Vergleich zum handgeführten US und zur Mammografie anhand von 2252 Fällen. *Ultraschall Dreiländertreffen in Mainz* 2010.

23. Group EBCTC. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.

24. Hedderich J, Sachs L. *Angewandte Statistik: Springer Gabler;* 2012.

25. Heinig J, Witteler R, Schmitz R, Kiesel L, Steinhard J. Accuracy of classification of breast ultrasound findings based on criteria used for BI-RADS. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Sep;32(4):573-8.

26. Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008-A period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiol.* Apr 4.

27. Houssami N, Ciatto S. Ultrasound and mammography for breast cancer screening. *Jama.* 2008 Oct 1;300(13):1514-5; author reply 5.

28. Houssami N, Ciatto S. The evolving role of new imaging methods in breast screening. *Prev Med.* 2011 May 14.

29. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology.* 1990 Nov;177(2):305-11.

30. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr;61(2):69-90.

31. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2005 May 18;97(10):755-65.

32. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology.* 2001 Dec;221(3):641-9.

33. Katalinic A, Pritzkeleit R, Waldmann A. Recent Trends in Breast Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Breast Care (Basel).* 2009;4(2):75-80.

34. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol.* 2010 Mar;20(3):734-42.
35. Kelly KM, Dean J, Lee SJ, Comulada WS. Breast cancer detection: radiologists' performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound. *Eur Radiol.* 2010 Nov;20(11):2557-64.
36. Kessler M, Igl W, Krauss B, Bassermann R, Bohmert DH, Eiermann W, et al. [Comparison of mammography and automated sonography in 700 patients]. *Rofo.* 1983 Mar;138(3):331-9.
37. Kim H, Cha JH, Oh HY, Kim HH, Shin HJ, Chae EY. Comparison of conventional and automated breast volume ultrasound in the description and characterization of solid breast masses based on BI-RADS features. *Breast Cancer.* 2012 Oct 20.
38. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology.* 2002 Oct;225(1):165-75.
39. Kotsianos-Hermle D, Hiltawsky KM, Wirth S, Fischer T, Friese K, Reiser M. Analysis of 107 breast lesions with automated 3D ultrasound and comparison with mammography and manual ultrasound. *Eur J Radiol.* 2009 Jul;71(1):109-15.
40. Krainick-Strobel U, Majer M, Heinemann A, D. W, Wietek B. *Mammografie-Screening: Ist die Dichte des Drüsenparenchyms die Achillesferse?* Senologie: Georg Thieme Verlag; 2010.
41. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology.* 2007 Sep;244(3):672-91.

42. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8469-76.
43. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004 Sep 20;111(5):762-71.
44. Lin X, Wang J, Han F, Fu J, Li A. Analysis of eighty-one cases with breast lesions using automated breast volume scanner and comparison with handheld ultrasound. *Eur J Radiol*. 2011 May;81(5):873-8.
45. Lüghausen A. Evaluation der 3D-Sonographie zur Dignitätsbeurteilung von Herdbefunden der Mamma. 2007.
46. Madjar H. Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(2):109-14.
47. Maki DD, Grossman RI. Patterns of disease spread in metastatic breast carcinoma: influence of estrogen and progesterone receptor status. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jun-Jul;21(6):1064-6.
48. Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG. US of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2002 Mar-Apr;22(2):269-80; discussion 80-1.
49. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):727-37, W237-42.
50. Nemec CF, Listinsky J, Rim A. How should we screen for breast cancer? Mammography, ultrasonography, MRI. *Cleve Clin J Med*. 2007 Dec;74(12):897-904.

51. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*. 2009;9:335.
52. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):614-22.
53. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1773-83.
54. Prosch H, Halbwachs C, Strobl C, Reisner LM, Hondl M, Weber M, et al. [Automated breast ultrasound vs. handheld ultrasound: BI-RADS classification, duration of the examination and patient comfort]. *Ultraschall Med*. 2011 Oct;32(5):504-10.
55. R. Kreienberg IK, U. Albert, H. H. Bartsch, M.W. Beckmann, D. Berg, U. Bick, A. du Bois, W. Budach, J. Dunst, J. Engel, B. Ernst, M. Geraedts, U. Henschler, D. Hölzel, C. Jackisch, K. König, H. Kreipe, T. Kühn, A. Lebeau, S. Leinung, H. Link, H.-J. Lück, H. Madjar, A. Maiwald, G. Maiwald, N. Marschner, M. Marx, G. von Minckwitz, I. Naß-Griegoleit, K. Possinger, A. Reiter, W. Sauerbrei, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, K.-D. Schulz †, R. Souchon, C. Thomssen, M. Untch, U. Wagner, J. Weis, T. Zemmler. Interdisziplinäre S3 - Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinom, 1. Aktualisierung 2008.
56. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999 Dec;213(3):889-94.

57. Ran S, Volk L, Hall K, Flister MJ. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. *Pathophysiology*. 2009 Sep;17(4):229-51.
58. Ravert PK, Huffaker C. Breast cancer screening in women: An integrative literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010 Dec;22(12):668-73.
59. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends 2010.
60. Rotten D, Levailant JM, Zerat L. Analysis of normal breast tissue and of solid breast masses using three-dimensional ultrasound mammography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Aug;14(2):114-24.
61. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer*. 2009 Jul;45(11):1916-23.
62. Schoppmann SF, Horvat R, Birner P. Lymphatic vessels and lymphangiogenesis in female cancer: mechanisms, clinical impact and possible implications for anti-lymphangiogenic therapies (Review). *Oncol Rep*. 2002 May-Jun;9(3):455-60.
63. Sickles EA. Mammographic detectability of breast microcalcifications. *AJR Am J Roentgenol*. 1982 Nov;139(5):913-8.
64. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3628-36.
65. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Jan;170(1):109-14.

66. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2010 Mar-Apr;60(2):99-119.
67. Timmers JM, van Doorne-Nagtegaal HJ, Zonderland HM, van Tinteren H, Visser O, Verbeek AL, et al. The Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) in the Dutch breast cancer screening programme: its role as an assessment and stratification tool. *Eur Radiol.* 2011 Aug;22(8):1717-23.
68. Wang ZL, Xw JH, Li JL, Huang Y, Tang J. Comparison of automated breast volume scanning to hand-held ultrasound and mammography. *Radiol Med.* 2011 Jun 28.
69. Wenkel E, Heckmann M, Heinrich M, Schwab SA, Uder M, Schulz-Wendtland R, et al. Automated breast ultrasound: lesion detection and BI-RADS classification--a pilot study. *Rofo.* 2008 Sep;180(9):804-8.
70. Wohrle NK, Hellerhoff K, Notohamiprodjo M, Reiser MF, Clevert DA. [Automated breast volume scanner (ABVS) : a new approach for breast imaging]. *Radiologe.* 2010 Nov;50(11):973-81.
71. Wojcinski S, Farrokh A, Hille U, Wiskirchen J, Gyapong S, Soliman AA, et al. The Automated Breast Volume Scanner (ABVS): initial experiences in lesion detection compared with conventional handheld B-mode ultrasound: a pilot study of 50 cases. *Int J Womens Health.* 2011;3:337-46.
72. Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Lu W, Cai Q, Xiang YB, Zheng Y, et al. Evaluation of Functional Genetic Variants for Breast Cancer Risk: Results From the Shanghai Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol.* Mar 31.
73. Zhang Q, Hu B, Li WB. Detection of breast lesions using an automated breast volume scanner system. *J Int Med Res.* 2012;40(1):300-6.

Anhang 1

Ultraschallbogen des Brustzentrums, Beispiel eines malignen Befund

UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

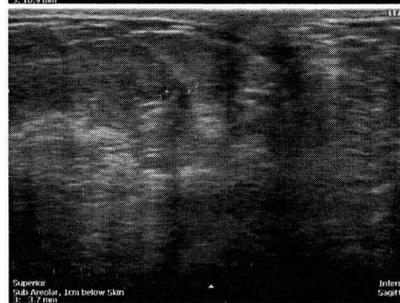
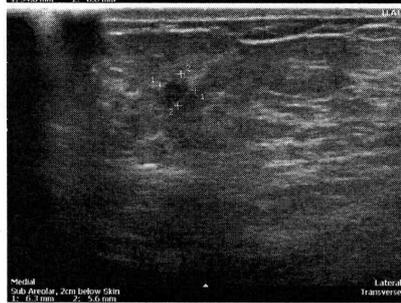
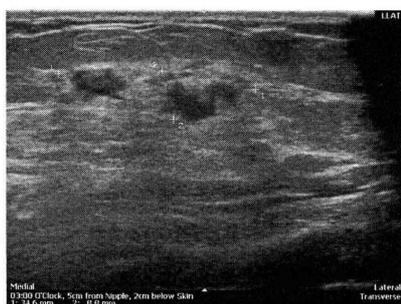
Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer



66421 Homburg, den 15.07.2010
Telefon: 06841 - 28123
Telefax: 06841 -

Sonographie-Befund

Patient: [REDACTED]



Befund:

Klinische Angaben:

Hochgradiger V.a. Mammacarcinom rechts bei 2 Uhr, einem Tastbefund entsprechend.

Mammasonographie vom 15.07.2010:

ACR II beidseits

Rechts: BIRADS 5

1. bei 2 Uhr dem Tastbefund entsprechend bis 2 cm zur Mamille reichend 19 x 10 x 34 mm echoarmer, lobulierter HB, BIRADS 5,
2. bei 6 Uhr perimamillär 9 x 10 x 10 mm echoarmer, unregelmäßig berandeter Herdbefund, BIRADS 4

Links: BIRADS 2 bei zentralen Duktectasien ohne intraduktale Raumforderung

Lymphabflussgebiete: beidseits sonographisch unauffällig

Mammographie vom 15.07.2010:

ACR II

BIRADS 4c rechts bei 2 Uhr,

Links BIRADS 1

Somo-Vu (automatisiertes Ultraschall-System) vom 15.07.2010:

ACR III beidseits

Rechts: BIRADS 5

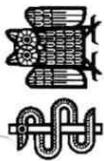
1. bei 3 Uhr 5 cm MA 34,6 x 8,8 x 10,9 mm echoarmer, lobulierter Herdbefund BIRADS 5
2. zentral 6,3 x 5,6 x 3,7 mm echoarmer, flauer Herdbefund BIRADS 4
3. bei 3 Uhr 2 cm MA 10,7 x 8,9 x 7,4 mm echoarmer, unscharf berandeter Herdbefund BIRADS 4

Links: BIRADS 2 bei zentralen Ductectasien ohne intraductale Raumforderung

Korrelation mit Mammosonographie vom 15.07.2010:

Ultraschallbogen des Brustzentrums, Beispiel eines benignen Befunds

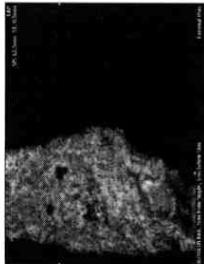
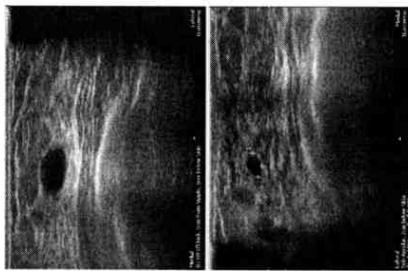
UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES
 Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
 Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer



66421 Homburg, den 23.08.2010
 Telefon: 06541 - 28123
 Telefax: 06541 -

Sonographie-Befund

Patient: [REDACTED]



Befund:

Klinische Angaben:

Vorsorge

Mammasonographie vom 23.08.2010:

ACR III rechts:
 ACR IV links

Rechts: BIRADS 3

- bei 10 Uhr 3 cm MA 4,8 x 4,7 x 5,4 mm glatt begrenzter echoeiner Herdbefund, V.a. Mammazyste BIRADS II
- neben 10 Uhr mastopathischer Herdbefund ohne Vakuolarisation 8 x 3 x 8 mm BIRADS 3

Sonographie-Befund

Seite 2 / 2

Links: BIRADS 3

- bei 12-3 Uhr mehrere, glatt begrenzte, echoeiere Herdbefunde, Mammazysten BIRADS 2
- bei 3 Uhr 5 cm MA thoraxwandnah kleinzystischer, mastopathischer Herdbefund 9 x 9 x 5 mm BIRADS 3

Lymphknotenbeileite beidseits sonographisch unauffällig

Mammographie vom 03.2009:

ACR IV beidseits,
 BIRADS 2 beidseits bei fibrocystischer Mastopathie

Sono-Yu (automatisiertes Ultraschall-System) vom 23.08.2010:

ACR III beidseits

BIRADS 2 beidseits bei multiplen, kleinzystischen, bis zu 13 mm großen Cysten

Korrelation mit Mammasonographie vom 23.08.2010:

Übereinstimmung der Befunde: NEIN

Beidseits BIRADS-Differenz 1

Korrelation mit Mammographie von 03.2009:

Übereinstimmung der Befunde: JA

beidseits keine BIRADS-Differenz

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Anhang 2

TNM Klassifikation des Mammakarzinom (7. Auflage 2010)

| pT-Primärtumor | |
|--------------------------|--|
| pTx | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| pT0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| pTis | Carcinoma in situ |
| pTis (DCIS) | Duktales Carcinoma in situ |
| pTis (LCIS) | Lobuläres Carcinoma in situ |
| pTis (Paget) | Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor |
| pT1 | Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| pT1mi | Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung |
| pT1a | Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 in größter Ausdehnung |
| pT1b | Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung |
| pT1c | Mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung |
| pT2 | Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung |
| pT3 | Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung |
| pT4 | Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut |
| pT4a | Mit Ausdehnung auf die Brustwand |
| pT4b | Mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut derselben Brust |
| pT4c | Kriterien 4a und 4b gemeinsam |
| pT4d | Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom |
| pN-Regionäre Lymphknoten | |
| pNx | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt) |
| pN0 | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen |
| pN1 | Metastase (n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer (en) Metastase (n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren |
| pN1mi | Mikrometastase (n) ($\geq 0,2$ mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber $\leq 0,2$ cm) |

| | |
|-------------------|---|
| pN1a | Metastase (n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in maximaler Ausdehnung |
| pN1b | Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer (en) Metastase (n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren |
| pN1c | Metastasen in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer (en) Metastase (n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren |
| pN2 | Metastase (n) in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen |
| pN2a | Metastasen in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in maximaler Ausdehnung |
| pN2b | Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen |
| pN3 | Metastasen in mindesten 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbar(en), mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten |
| pN3a | Metastasen in mindesten 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm in maximaler Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten |
| pN3b | Metastase(n) in klinisch erkennbarem(en) Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder Metastasen in mehr als 3 axilläre Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Sentinellymphknoten-Dissektion, aber nicht klinisch erkennbar |
| pN3c | Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären Lymphknoten |
| pM-Fernmetastasen | |
| pM0 | Keine Fernmetastasen |
| pM1 | Fernmetastasen |

Anhang 3

WHO Klassifikation (aus Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2007)

Nicht-invasiv

- Intraduktales Karzinom (DCIS)
- Carcinoma lobulare in situ (LCIS)

Invasiv

- Invasive duktales Karzinom
- Invasiv duktales Karzinom mit dominierender intraduktalen Komponente
- Invasiv lobuläres Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Papilläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Adenoid-zystisches Karzinom
- Sekretorisches Karzinom
- Apokrines Karzinom
- Karzinom mit Metaplasie
- Squamöser Typ
- Spindelzelltyp
- Kartilaginärer und ossärer Typ
- Gemischter Typ
- Andere

Morbus Paget der Mamille (nicht invasive und invasive Form)

Datenpräsentation

Die vorliegende Arbeit wurde auf der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Dresden, 23.-25. Juni 2011, mit dem Titel „Automatisierte Ultraschalluntersuchung in der Mammadiagnostik-Erweiterte Ergebnisse nach 786 Untersuchungen“ vorgestellt

Dankesworte

Bedanken möchte ich mich bei der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer für die Überlassung des Themas. Besonderer Dank gilt hier PD Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss und seiner Frau Dr. med. Stephanie Juhasz-Böss, die mich stets unterstützten ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ich möchte mich ebenfalls bei dem Institut für Biometrie des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Hilfestellung mit dem SPSS Programm bedanken.

Ein großes Dankeschön an meine Familie, ohne die mein bisheriger Lebensweg in dieser Weise nicht möglich gewesen wäre, ihr habt mich stets vorbehaltlos unterstützt. Danke!

Vielen Dank an all die geduldigen Helfer bei zahlreichen Computerproblemen und Korrekturen im Verlauf dieser Arbeit, an dieser Stelle ein besonders dickes Dankeschön an meinen Bruder, Robbi du hast mich vor so manchem Computerdesaster gerettet.

Curriculum vitae

Persönliche Daten Marianne Obst
Geb. 03.03.1986, in Rottweil

Bildungslaufbahn

11/2012 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote 2 be-
standen
09/2006-11/2006 Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Homburg,
Deutschland
08/2008 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote 2 be-
standen
09/1996-06/2005 Besuch des Gymnasiums in Spaichingen

Praxiserfahrung

Seit 03/2013 Assistenzärztin in der Klinik für Viszeral- und Allgemein Chirurgie
des Hegau-Bodensee-Klinikums in Singen/Hohentwil
04/2012-07/2012 Gynäkologie, Kantonsspital Münsterlingen
3. Tertial des Praktischen Jahres
12/2011-04/2012 Chirurgie, Kantonsspital Frauenfeld
2. Tertial des Praktischen Jahres
08/2011-12/2011 Innere Medizin, Centre Hospitalier de Luxembourg
1. Tertial des Praktischen Jahres
02/2011 Famulatur in der Notaufnahme, Centre Hospitalier Universitaire
de Fort-de-France, Martinique
09/2010 Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Singen
02/2010 Unfallchirurgische Famulatur, Klinikum Konstanz
08/2009 Orthopädische Famulatur, Orthoklinik Rottweil