

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. M. Zygmunt)

der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Wertigkeit von B-Bild und Sonoelastographie bei der präoperativen Größenbestimmung intramammärer Läsionen im Vergleich zur Histologie - eine prospektive Untersuchung mit Betrachtung der Interobserver-Variabilität

Inauguraldissertation zur Erlangung des

akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2010

vorgelegt von: Ricarda Isermann

geb. am 11. Juli 1982 in Münster

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Gutachter: PD Dr. med. R. Ohlinger, Greifswald

2. Gutachter: Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer, Berlin

Ort, Raum: Universitätsfrauenklinik Greifswald, Seminarraum

Tag der Disputation: 28.07.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Mammasonographie (B-Bild)	7
1.3 Sonoelastographie	8
1.4 Problemstellung und Zielsetzung dieser Studie	11
2. Patientengut und Methodik	12
2.1 Patientengut	12
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3 Methodik	13
2.3.1 Dokumentation	13
2.3.2 Durchführung der B-Bild-Sonographie und der Sonoelastographie	14
2.3.3 Interobserver-Betrachtung	15
2.4 Pathologische Befundung	16
2.5 Statistische Methoden	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Allgemeine Ergebnisse	18
3.1.1 Patientenkollektiv	18
3.1.2 Histologie / Dignität	22
3.2 Spezielle Ergebnisse der Größenbestimmung	25

3.2.1 Gesamtkollektiv	25
3.2.2 Benigne Befunde	27
3.2.3 Maligne Befunde	30
3.3 Interobserver-Variabilität	32
3.4 Beeinflussung der Befundung durch die Lage der Läsion	35
3.4.1 Vergleich zwischen benignen und malignen Befunden	35
3.4.2 Vergleich zwischen prä- und postmenopausalen Frauen	37
4. Diskussion	39
4.1 Literaturvergleich	39
4.1.1 Literaturvergleich des B-Bildes	39
4.1.2 Literaturvergleich der Sonoelastographie	40
4.2 Ergebnisse unserer Studie	41
4.3 Interobserver-Variabilität	44
4.4 Beeinflussung der Befundung durch die Lage der Läsion	45
4.5 Methodenkritik	47
5. Schlussfolgerungen	48
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	51

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung

Thesen

Danksagung

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist nicht nur die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland und den westlichen Industrieländern [1], sondern auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen [2]. Das mittlere Lebenszeitrisiko einer Frau liegt zwischen 9 % und 10 %. Dies bedeutet, dass jede 10. bis 11. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken wird [3], [4]. Nach Angaben der International Association on Research of Cancer (IARC) erkranken weltweit pro Jahr etwa 1,2 Millionen Frauen an Brustkrebs. An den Folgen von Brustkrebs versterben ungefähr ein halbe Millionen Frauen jedes Jahr [5], [6]. Zudem ist Brustkrebs die wichtigste Krebserkrankung bei jüngeren Frauen. Im Alter zwischen 35 und 59 Jahren sind rund 40 % der Krebsneuerkrankungen und knapp 30 % der Krebstodesfälle verursacht durch Brustkrebs.

Eine Studie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) schätzt, dass bis zum Jahr 2020 der Bedarf an onkologischer Betreuung um 48 % wachsen wird [7]. Somit wird die Frage einer effektiven Nachsorge [8], [9] und einer guten postoperativen Betreuung [10], [11] in den Vordergrund treten.

Um Brustkrebs möglichst effektiv zu behandeln, ist es jedoch wichtig, durch eine verbesserte Diagnostik möglichst frühzeitig Mammakarzinome zu erkennen, genau zu lokalisieren und ein exaktes präoperatives Staging durchzuführen. Ein wichtiges prognostisches Element ist in diesem Rahmen der Brustultraschall [12], [13], [14], [15].

1.2 Mammasonographie (B-Bild)

Die Mammasonographie wird seit Anfang der 1950er Jahre durchgeführt [16], [17]. Seit vielen Jahren hat sie sich neben der Mammographie als wichtigste Methode zur Abklärung von Brustbefunden etabliert. Dies ist durch zahlreiche Studien gesichert [13], [18], [19], [20], [21], [22]. Es folgten in den letzten Jahren weitere Qualitätsverbesserungen im Hinblick auf die Gerätetechnik und die standardisierte Untersuchungstechnik [23]. Zur Verbesserung der Diagnostik kamen weitere Untersuchungsmethoden, wie z. B. der Farbdoppler [24], [25], hinzu.

2003 erarbeitete eine Arbeitsgruppe des American College of Radiology (ACR) eine einheitliche Einteilung für die Ultraschallbefunde [26]. Dabei wurde auch Wert auf eine Minimierung der Intra- und Interobservervariabilität gelegt. Eine deutsche Version wurde im Jahr 2006 veröffentlicht [13].

Der Brustultraschall ist eine nicht-invasive und strahlungsfreie Untersuchungsmethode, die schnell, sicher und preisgünstig durchzuführen ist [13], [27], [28], [29]. Es profitieren vor allem junge Frauen, solche mit einem dichten Drüsenkörper oder einer negativen Mammographie [30], [31], [32] sowie Frauen mit nicht palpablen Brustkrebsbefunden [33], [34] vom Brustultraschall.

Die Mammasonographie ist zur präoperativen Größenbestimmung von Mammaläsionen eine unumstrittene Hilfe [35], [36]. Durch eine präzise Größenbestimmung kann für die Patientin die optimale Therapiemöglichkeit gefunden werden. Von der Tumorgröße hängt die Entscheidungsfindung, ob ein chirurgisches Vorgehen, im Sinne einer gewebeschonenden Resektion oder einer Mastektomie, bzw. ob eine primäre Chemotherapie angeraten ist, maßgeblich ab.

1.3 Sonoelastographie

In den letzten 15 Jahren wurden verschiedene Ultraschallmethoden entwickelt, um die Beziehungen zwischen verschiedenen Strukturen und ihrer Gewebeelastizität sowie dem möglichen Nutzen dieser Beziehungen für die Diagnose maligner Tumoren zu ermitteln [37], [38], [39], [40].

Die neuen Methoden verwenden das Prinzip der Palpation, eine der ältesten medizinischen Untersuchungsmethoden um pathologische Veränderungen im Gewebe zu erkennen. Grundlage der strukturellen Veränderungen des Gewebeaufbaus ist eine Veränderung der Elastizität. Diese führt zu einer Änderung der Härte bzw. Verformbarkeit des Gewebes und somit seiner physikalischen Eigenschaften [41]. Ein großer Nachteil der Palpation ist allerdings die subjektive Betrachtungsweise und die Ungenauigkeit der Aussagekraft vor allem bei tiefen Läsionen.

Die Methode der Elastographie wurde erstmals im Jahr 1991 beschrieben [42]. Ende der 1990er Jahre wurde dieses Verfahren in Bochum durch Einführung der Echtzeitfähigkeit der Elastographie weiterentwickelt [43].

Erste vielversprechende Ergebnisse der Sonoelastographie als eine zusätzliche Routinemethode wurden 2001 verfasst [44], [45], [46], [47], [48], [49].

Tumorerkrankungen gehen oftmals mit einer Veränderung der Gewebeelastizität, meistens in Form einer lokalen Verhärtung, einher.

Mit der Elastographie ist es möglich, diese verhärteten Gewebereiche in Dehnungsbildern bzw. Elastogrammen zu visualisieren [50]. Bei der Elastographie wird ein von der Rücksteuerung unabhängiger Parameter abgebildet, d. h. es besteht die Möglichkeit auch solche Läsionen im Gewebe zu visualisieren, die sich beim konventionellen B-Bild nicht oder nur gering vom umliegenden Gewebe unterscheiden. Es können somit zusätzliche Informationen für die Diagnose und Abgrenzung von Tumoren gewonnen werden.

Die Grundlage der Elastographie ist die Darstellung der Gewebeelastizität, diese ist jedoch nicht direkt aus den reflektierten Ultraschallechos abzuleiten. Daher sind zwei Schritte notwendig: zuerst wird aus den Ultraschallechos der Umfang des Dehnungsfeldes abgeleitet um dann in einem zweiten Schritt die Abbildung aus dem ermittelten Dehnungsfeld rekonstruieren zu können. Dabei sind Rückschlüsse auf die Elastizität des untersuchten Gewebeareals bis hin zu einer quantitativen Darstellung des Elastizitätsmoduls möglich [51].

Unter der Einwirkung von Kraft auf einen Körper kommt es zu seiner Deformation. Ist die Deformation vollständig reversibel sobald die erzeugenden Kräfte nicht mehr wirken, so handelt es sich um eine elastische Deformation. Die relative Längenänderung im Verhältnis zum angewandten Druck (oder Zug) wird bestimmt durch die elastischen Eigenschaften, also den Zusammenhalt der Atome und Moleküle, ausgedrückt durch das Elastizitätsmodul [41]. Dieses Elastizitätsmodul, d.h. die Gewebeelastizität, lässt sich also aus den Dehnungs- und Belastungswerten der untersuchten Gewebestrukturen ableiten.

Für die Rekonstruktion des Dehnungsfeldes ist ein mathematisches Verfahren notwendig, die sogenannte Finite-Elemente-Methode (FEM). Mit ihr lassen sich Rückschlüsse auf die lokale Elastizität des untersuchten Gewebeareals ableiten. Weiches Gewebe hat eine hohe Elastizität und Dehnung, festeres Gewebe hingegen hat eine geringe Elastizität und Dehnung.

Die Finite-Elemente-Methode ist ein Verfahren aus der Ingenieurwissenschaft, mit dem komplexe geometrische Strukturen in kleine Teilchen (finite elements) unterteilt werden. An diesen kleinen Teilchen können dann Veränderungen, z. B. durch Druck, analysiert werden. Nach Berechnungen [52], [53] kann anschließend auf das Zusammenwirken der kleinen Teilchen als Ganzes geschlossen werden.

Es handelt sich um einen iterativen Prozess, der durch variable Randbedingungen (u. a. Stärke, Geschwindigkeit, Dauer und Oberflächenverteilung des eingeleiteten

Drucks) beeinflusst wird. Er muss solange wiederholt werden, bis vorgegebene Schwellenwerte unterschritten werden (Anzahl der Iterationen) [51].

Die Berechnung der Dehnungsbilder ist mit dem Verfahren der Phasen-Nullstellen-Suche in Echtzeit möglich [50], [54]. Eventuell auftretende seitliche Verschiebungen können mit der sogenannten Autokorrelationsmethode erfasst und zufriedenstellend kompensiert werden. Die Messungen lassen sich mit dieser Methode in Echtzeit durchführen und auf der Rechnerplattform des Ultraschallgerätes parallel verarbeiten [51].

Bisherige Testergebnisse und Phantomergebnisse haben gezeigt, dass sich mit Hilfe der gelieferten Informationen mit der hier beschriebenen Realtime-Elastographie Läsionen sicherer und schneller darstellen lassen als mit herkömmlichen 2D-Verfahren und sich sogar Läsionen visualisieren lassen, die im konventionellen B-Bild nicht erkennbar sind [51].

Für die Befundung der Sonoelastographiebilder der Brust wird ein von Dr. Ei Ueno entwickelter Score angewendet [55] (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Ueno Score.

Score 1 (benigne)	starke Dehnung über die gesamte Läsion
Score 2 (benigne):	Dehnung über den Großteil der Läsion mit dehnungsarmen Bereichen
Score 3 (benigne/maligne):	zentral geringere Dehnung, periphere Dehnung
Score 4 (maligne):	geringe Dehnung über die gesamte Läsion
Score 5 (maligne):	geringe Dehnung, peripher hellblauer Saum

In der Sonoelastographie stellen sich Bereiche mit weichem Gewebe durch eine starke Dehnung, also einer hohen Elastizität, dar und werden durch die Farbe rot kenntlich gemacht. Verhärtetes Gewebe hingegen hat eine geringere Dehnung und

somit eine geringere Elastizität. Diese Bereiche stellen sich in der Sonoelastographie blau dar.

Die genaue Größenbestimmung einer Läsion lässt sich durch diesen Score präziser festlegen, da man durch ihn die Grenzen des Herdbefundes ausmachen kann.

1.4 Problemstellung und Zielsetzung dieser Studie

Nach Durchsicht der zur Sonoelastographie publizierten Fälle in der Mammadiagnostik finden sich kaum Auswertungen zur Größenbestimmung [56], [57], [58], [59]. In den meisten Studien zur Sonoelastographie wird der Ueno-Score mit der Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS) - Klassifikation verglichen [60] und untersucht, ob die Sonoelastographie eine bessere Differenzierung zwischen benignen und malignen Brustläsionen erlaubt [61], [62], [63], [64], [65], [66] und welche Aussagekraft die Sonoelastographie bei Patientinnen mit nichtpalpablem Brustgewebe hat [33], [67], [68], [69].

Im Rahmen der für diese Arbeit durchgeführten prospektiven Untersuchung soll ermittelt werden, ob die sonographische Größenbestimmung von Mammatumoren durch die Sonoelastographie im Vergleich zum B-Bild verbessert werden kann. Desweiteren soll geklärt werden, wie sich die Interobserver-Variabilität der beiden Ultraschallverfahren verhält und ob die Befundung durch die Lage der Läsionen beeinflusst wird.

2. Patientengut und Methodik

2.1 Patientengut

Diese prospektive Untersuchung basiert auf Daten von Patientinnen der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde am Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. Die Datenerhebung erfolgte im Mai 2004 sowie von April 2007 bis Juli 2008 und umfasst 92 Patientinnen.

Die Patientinnen stellten sich im interdisziplinären Brustzentrum zur Diagnostik, inklusive sonographischer Größenbestimmung, und entsprechender Therapie vor. Drei der 92 Patientinnen hatten vor der operativen Entfernung eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten.

Es wurden insgesamt 100 Befunde operativ entfernt.

Bei der postoperativen feingeweblichen Untersuchung fanden sich 77 maligne und 23 benigne Brustdrüsenveränderungen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an dieser prospektiven Untersuchung war eine operativ zu entfernende Mammaläsion. Dabei wurden sowohl Patientinnen mit malignen, als auch mit benignen Herdbefunden eingeschlossen. Die Befunde mussten mit dem konventionellen B-Bild und der Sonoelastographie darstellbar sein. Läsionen, die allein mammographisch sichtbar waren, wurden ausgeschlossen.

Bei den Patientinnen, die zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, musste sowohl der Befund mit dem Ultraschall darstellbar sein, als auch eine pathologische Größenbestimmung möglich sein.

2.3 Methodik

2.3.1 Dokumentation

In der Vorbereitung für diese prospektive Studie wurde ein Studienprotokoll erstellt, nach dem alle Befunde beurteilt wurden (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Standard-Protokoll (gelb hinterlegt: relevante Auswertungsdaten; HB = Herdbefund, BI-RADS = Breast Imaging and Reporting Data System, FNAZ = Feinnadelaspirationszytologie).

Untersucher					
		Herd/Elastographie	Herd /B-Bild	Herd/Elastographie	Herd /B-Bild
Seite					
Lokalisation					
Größe (mm)	sagittal				
	transversal				
	Tiefe				
Abstand (mm)	HB / Haut				
	HB / Thoraxwand				
Elasto- graphie- Score	Subjektiv (Score)				
	Objektiv (fat/ lesion ratio)				
BI-RADS					
Fotodokumentation					
FNAZ/ Punktion					
Stanzbiopsie					
OP- Termin					

Dieses Protokoll beinhaltet Seite und Lokalisation des Befundes, die Größe in drei Ebenen von Sonoelastographie und B-Bild, den Abstand zwischen Herdbefund und Haut, bzw. Thoraxwand, sowie die entsprechenden Ausmessungen des zweiten Untersuchers.

Zusätzlich wurde die Sonoelastographie mit dem Ueno-Score [55] bewertet, das B-Bild durch die BI-RADS-Klassifikation [26]. Der Ueno-Score und die BI-RADS-Klassifikation werden in dieser Studie nicht ausgewertet.

Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ), High-Speed-Stanzbiopsie und Operationstermin wurden bei Durchführung mit dem entsprechenden Datum eingetragen.

Die dazugehörigen zytologischen und histologischen Befunde wurden als Anlage beigefügt.

2.3.2 Durchführung der B-Bild Sonographie und der Sonoelastographie

Die präoperative sonographische Größenbestimmung erfolgte nach einem standardisierten Schema. Die rechte und linke Brust wurden jeweils mittels Ultraschall systematisch untersucht. Während der Untersuchung lag die Patientin mit dem Rücken auf der Untersuchungsliege und hatte die Arme hinter dem Kopf verschränkt. Die Sonographie erfolgte sagittal und transversal mäanderförmig sowie radiär (duktusorientiert).

Die Ausmessung der Läsionen erfolgte mit dem B-Bild und der Sonoelastographie in drei Ebenen. Ebenso wurde der Abstand zwischen Herdbefund und Haut bzw. Thoraxwand bestimmt.

Es wurden bei der prästationären Aufnahme zur Brustoperation ein konventioneller B-Bild Ultraschall sowie eine Realtime-Sonoelastographie durchgeführt. Insgesamt gab es fünf verschiedene Untersucher, die alle nach Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) geschulte Ärztinnen und Ärzte des Brustzentrums waren.

Alle Ultraschallbefunde wurden ausgedruckt, auf der Festplatte des Gerätes und später auf einer DVD zur Datensicherung gespeichert.

Alle erhobenen Daten wurden in ein Studienprotokoll eingetragen.

Für unsere Studie wurde das Ultraschallsystem HITACHI EUB-8500® (Japan) mit einem 13 MHz Linearschallkopf verwendet. An diesem Gerät ist das „Sonoelastographie“-Modul vollständig in die Systemplattform integriert. Die Untersuchung wird mit Standardultraschallsonden ohne zusätzliche Apparaturen (Systeme zur Messung des eingeleiteten Drucks, Vibrationsquellen etc.) durchgeführt, ähnlich einer Farbdoppleruntersuchung [51].

Eine korrekte Durchführung der Messung wurde durch das Aufleuchten einer seitlich am Sonoelastographiebild befindlichen LED-Skala kontrolliert. Für diese Studie wurden nur Befunde verwendet, bei denen das Sonoelastographie-Bild dem konventionellen B-Bild aufgelagert war und bei denen auf der LED-Skala ein Wert zwischen zwei und fünf angezeigt wurde.

2.3.3 Interobserver-Betrachtung

Zusätzlich wurde die Ultraschalldiagnostik bei einem Teil der Befunde von einem zweiten unabhängigen Untersucher durchgeführt, so dass eine Interobserver-Variante entstand.

Die Diagnostik führten alle Untersucher am selben Gerät und entsprechend des vorgegebenen Protokolls durch.

2.4 Pathologische Befundung

Die histologische Aufarbeitung des operativ entfernten Gewebeareals erfolgte am Institut für Pathologie am Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Die Befundung wurde von zwei Pathologen durchgeführt. Dabei wurde die Größe der Mammaläsion in drei Ebenen, der tumorfreie Randsaum, der Abstand zur Thoraxwand bzw. zur Haut und die Dignität des jeweiligen Präparates angegeben.

2.5 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in verschlüsselter Form in einen Computer mit dem Betriebssystem „Windows XP“ eingegeben und im Datenverarbeitungsprogramm „EXCEL“ tabellarisch erfasst.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurde das jeweils größte Maß (eindimensional) des konventionellen B-Bildes, der Sonoelastographie und der histologischen Größe nach pathologischer Aufarbeitung in gleicher Ebene genommen. Aus diesen Werten wurde dann die Differenz zwischen pathologisch gesicherter Größe und der durch die Sonographien ermittelten Größen bestimmt.

Die statistische Überprüfung der Daten wurde mit dem Statistiksystem SAS V9.1 des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt.

Untersuchung von Häufigkeitsverteilungen

Häufigkeitsverteilungen in der Vierfeldertafel wurden mit dem χ^2 -Test mit Hilfe des Statistikprogrammes SAS V9.1 untersucht. Dabei wurde die Nullhypothese (H_0 : „Verteilung in beiden Gruppen gleich“) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($\alpha = 0,05$) verworfen, wenn $\chi^2 \geq 3,84$ ist. Der Unterschied zwischen zwei Häufigkeitsverteilungen galt in diesem Fall bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant ($p < 0,05$) [70], [71], [72].

In wenigen Fällen wurden die erwarteten Häufigkeiten größer als fünf nicht gefunden. In diesen Fällen wurde der exakte Test von Fischer angewandt.

Mit dem Vorzeichentest wurden gepaarte Stichproben auf ihre Signifikanz überprüft. Aus der Differenz zwischen den Wertepaaren der Stichprobe wurden die Vorzeichen („+“ oder „-“) erzeugt. Die Nullhypothese wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($\varepsilon = 0,05$) verworfen [71], [72].

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

3.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden im Mai 2004 sowie im Zeitraum von April 2007 bis Juli 2008 insgesamt 92 Patientinnen in diese prospektive Studie eingeschlossen. Bei diesen Patientinnen wurden 100 Mammaläsionen nach sonographischer Größenbestimmung operativ entfernt.

Das Alter aller Patientinnen lag zwischen 17 und 84 Jahren. Das Durchschnittsalter der untersuchten Frauen lag somit bei 57,3 Jahren (siehe Abbildung 1).

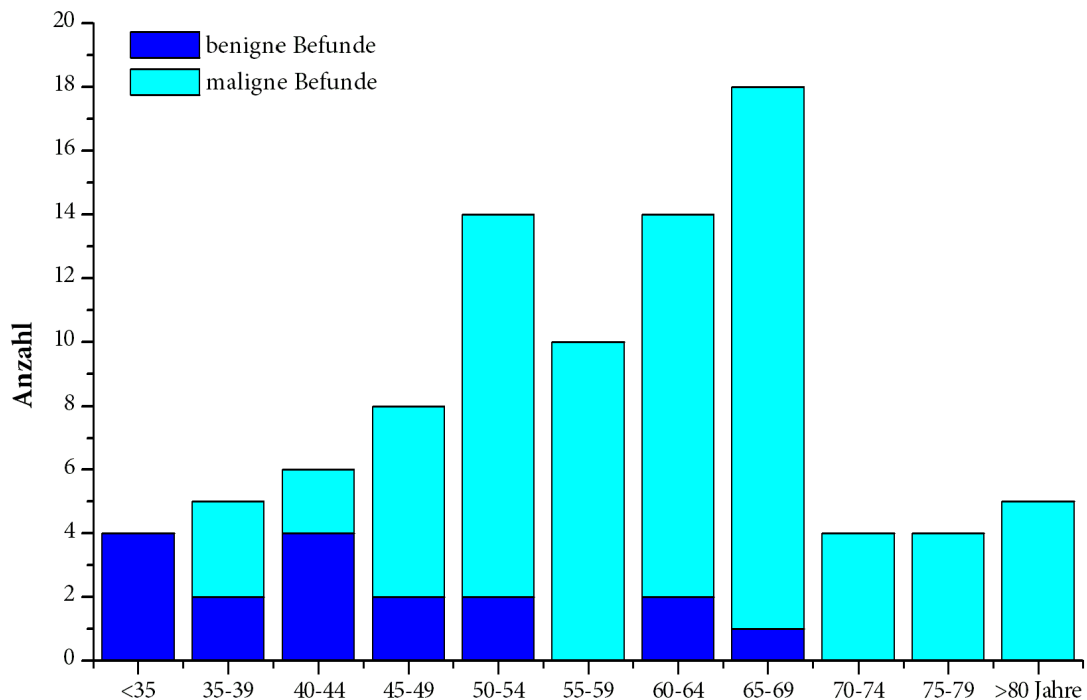


Abb. 1: Alters- und Befundverteilung.

Von diesen 92 Patientinnen waren 65 postmenopausal, das sind 70,7 % (siehe Abbildung 2).

■ 27 prämenopausale Frauen ■ 65 postmenopausale Frauen

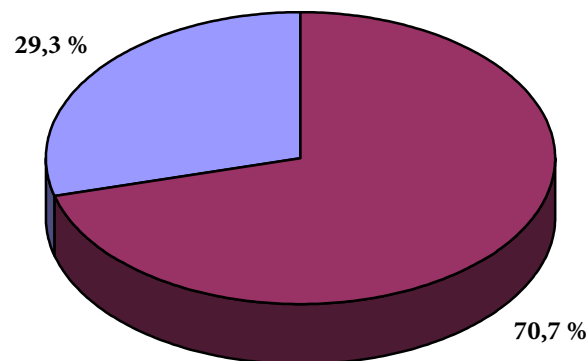


Abb. 2: Anzahl an prä- und postmenopausalen Patientinnen.

13 der operierten Frauen hatten in der Eigenanamnese keine Schwangerschaft. Die übrigen 79 Frauen waren im Durchschnitt drei mal schwanger ($n = 216/79$) und hatten im Durchschnitt zwei Kinder ($n = 180/79$) auf die Welt gebracht.

Bei 17 Frauen fanden sich 23 benigne Läsionen. Diese Frauen waren im Alter zwischen 17 und 68 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 42,1 Jahren (siehe Abbildung 3).

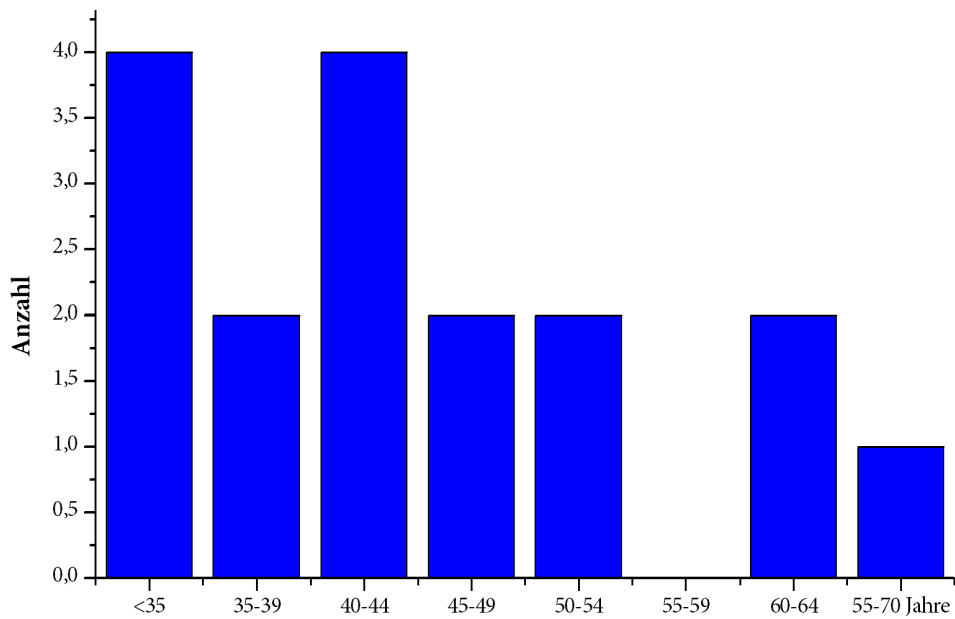


Abb. 3: Alters- und Befundverteilung der benignen Tumoren.

Sieben der Frauen mit benignen Läsionen waren postmenopausal, das sind 41,2 % (siehe Abbildung 4).

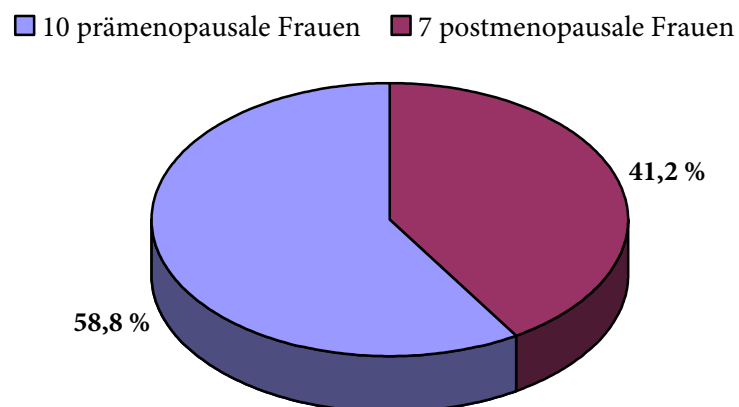


Abb. 4: Anzahl an prä- und postmenopausalen Patientinnen bei benignen Mammabefunden.

Die 77 malignen Befunde wurden bei 75 Frauen operativ entfernt. Hier lag das Alter der Patientinnen zwischen 35 und 84 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 60,7 Jahre (siehe Abbildung 5).

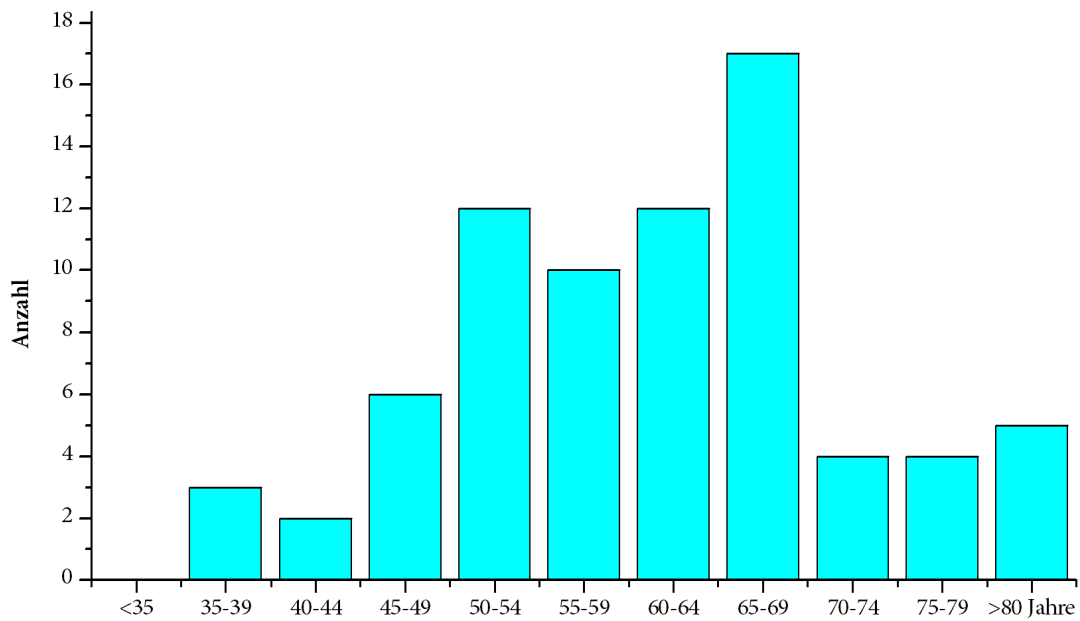


Abb. 5: Alters- und Befundverteilung der malignen Tumoren.

Von den Frauen waren 58 postmenopausal, das sind 77,3 % (siehe Abbildung 6).

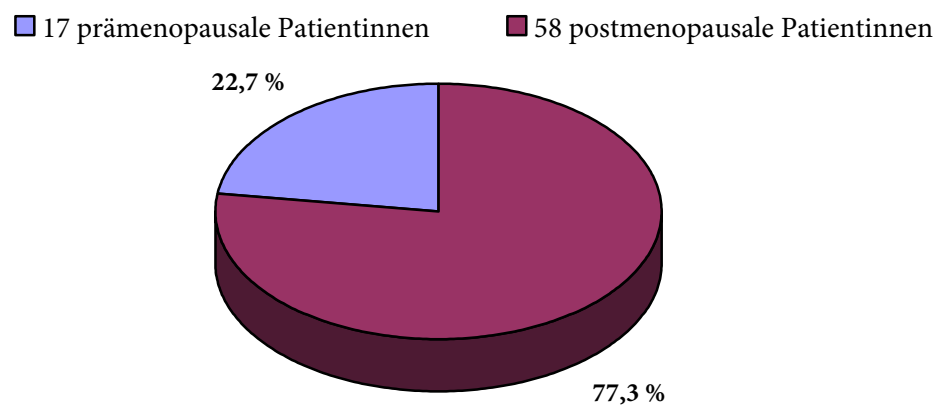


Abb. 6: Anzahl an prä- und postmenopausalen Patientinnen bei malignen Mammabefunden.

3.1.2 Histologie / Dignität

Benigne Befunde

Bei den benignen Befunden war der häufigste histologische Befund das Fibroadenom. Es kam in 18 von 23 operativ entfernten Läsionen vor, das sind 78,3 % der benignen Befunde.

In drei Fällen wurde ein Milchgangspapillom entfernt (13,0 %). Desweiteren wurde ein mastopathisch verändertes Gewebeareal (4,3 %) entnommen sowie ein Fremdkörpergranulom (4,3 %) (siehe Abbildungen 7 und 8).

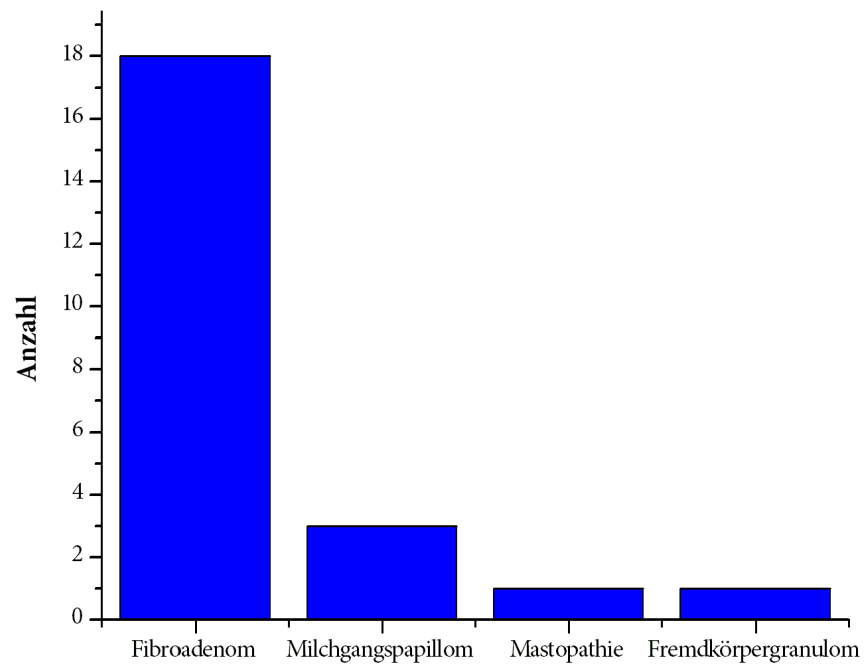


Abb. 7: Histopathologische Klassifikation der benignen Befunde.

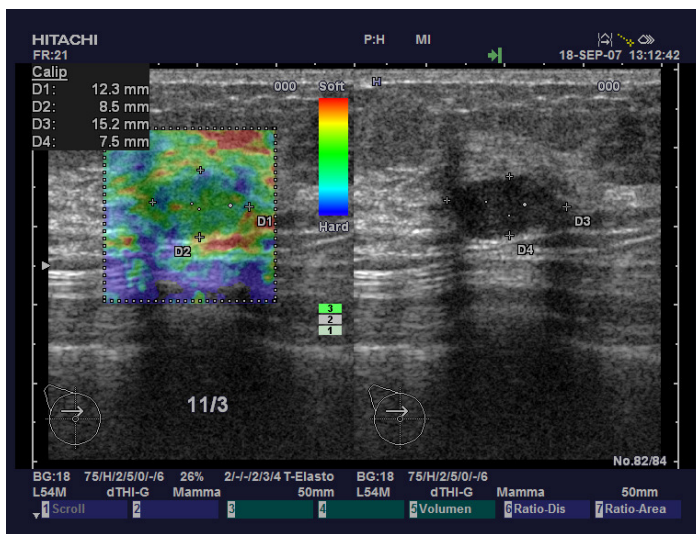


Abb. 8: Benigner Herdbefund (Ueno-Score 2/ BI-RADS 2).

Maligne Befunde

Insgesamt wurden 77 maligne Herdbefunde exzidiert. Dabei war mit 56 von 77 Befunden die häufigste histologische Diagnose ein invasiv duktales Karzinom (72,7 %). Bei neun Patientinnen wurde ein invasiv lobuläres Karzinom entfernt (11,7 %), bei sieben Patientinnen ein duktales Karzinoma in situ (DCIS) (9,1 %). Weiterhin fanden sich je zwei muzinöse Karzinome (2,6 %) und invasiv papilläre Karzinome (2,6 %) sowie ein neuroendokrines Karzinom (1,3 %) (siehe Abbildungen 9 und 10).

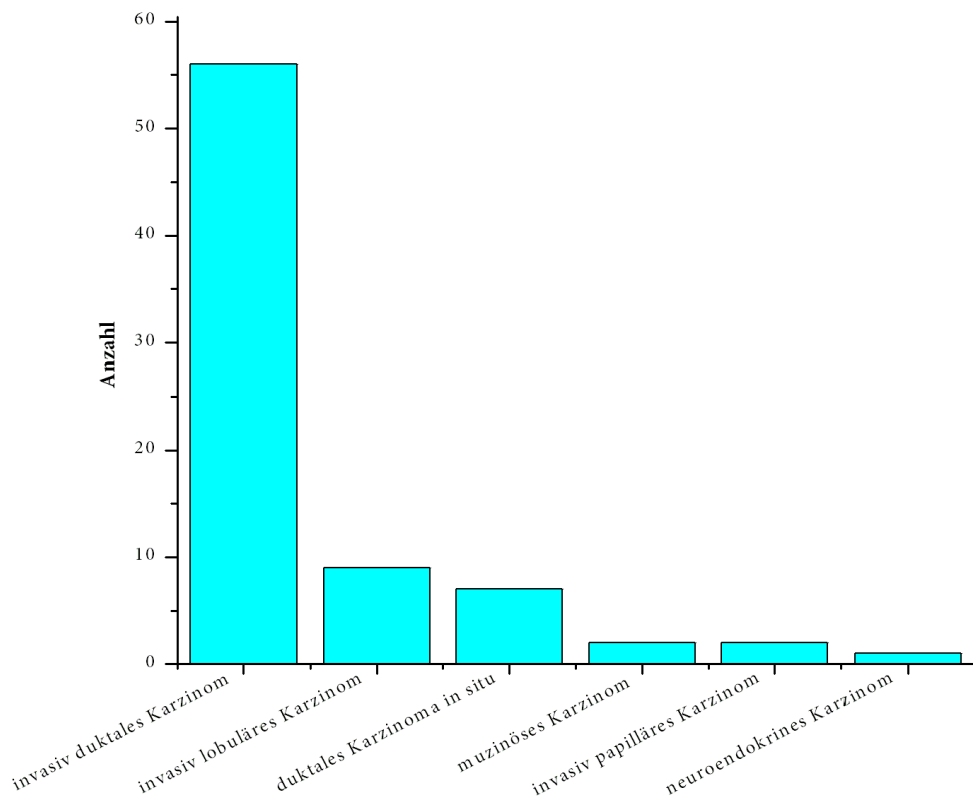


Abb. 9: Histopathologische Klassifikation maligner Befunde.

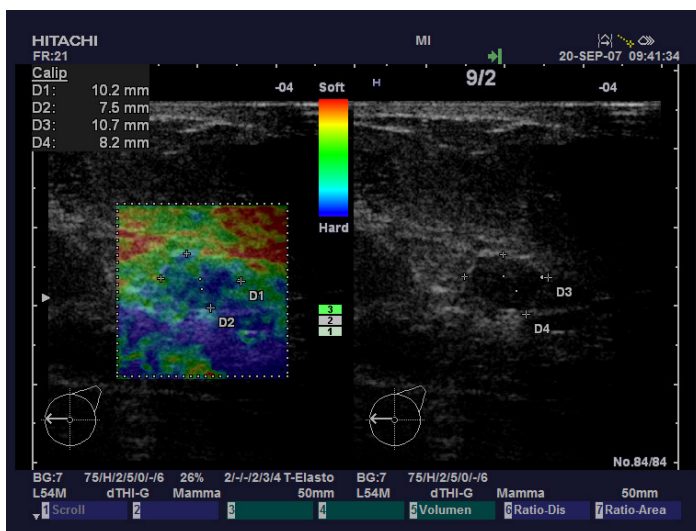


Abb. 10: Maligner Herdbefund (Ueno-Score 5/ BI-RADS 4).

3.2 Spezielle Ergebnisse der Größenbestimmung

3.2.1 Gesamtkollektiv

In unserer Untersuchung wurde beim Vergleich zwischen der B-Bild Sonographie und der histopathologischen Größe fünf mal korrekt gemessen, 27 mal größer als die wahre Größe des Befundes und 68 mal kleiner. Bei der Sonoelastographie konnte die genaue Größe der Läsion 11 mal korrekt vorherbestimmt werden, 30 mal wurde zu groß und 59 mal zu klein gemessen.

Es fand sich in unserer gesamten Untersuchung damit sowohl beim B-Bild, als auch bei der Sonoelastographie eher eine sonographische Größenunterschätzung der Befunde.

Insgesamt lag die Größe der Läsionen im B-Bild zwischen 4,8 und 42,9 mm. Die Läsionen hatten somit einen Mittelwert von 16,4 mm. In der Sonoelastographie lag die Größe zwischen 3 und 42,2 mm. Der Mittelwert war 17,2 mm. In der histopathologischen Auswertung lag die tatsächliche Tumorgöße zwischen 6 und 65 mm. Der Mittelwert war somit 20,6 mm (siehe Abbildung 11).

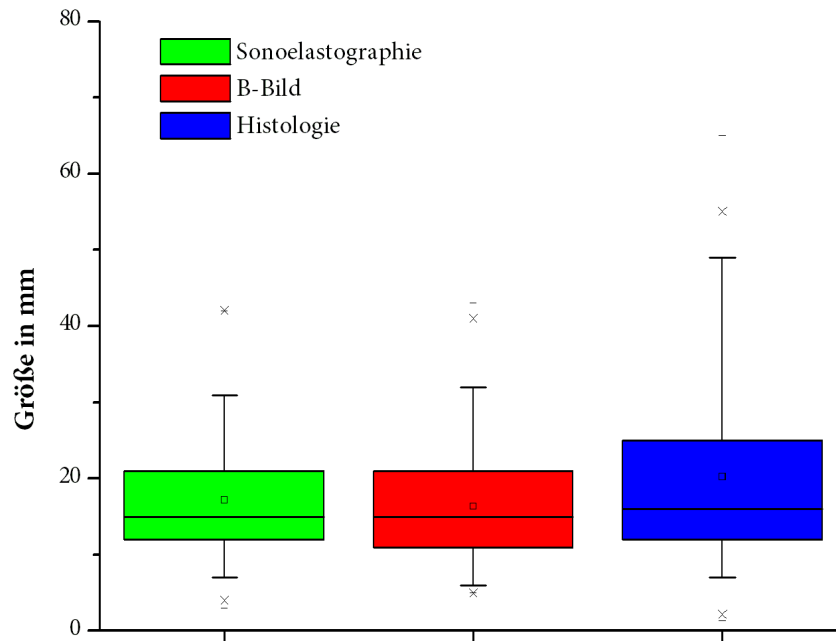


Abb. 11: Befundgrößen aller Tumoren.

Nahm man für alle Befunde eine Genauigkeit der sonographischen Untersuchungsmethode von bis zu +/- 2 mm der histologischen Größe an, so fand man beim B-Bild in 40,0 % (n = 40/100) und bei der Sonoelastographie in 56,0 % (n = 56/100) der Fälle eine Übereinstimmung.

Erweiterte man den Grenzbereich auf eine Genauigkeit von bis zu +/- 3 mm der gesicherten Größe, so bestand eine Übereinstimmung in 51,0 % (n = 51/100) bei der B-Bild Sonographie und in 59,0 % (n = 59/100) bei der Sonoelastographie.

Bei einem Umfangsbereich von bis zu +/- 5 mm der histologischen Größe lag die Deckung mit dieser beim B-Bild bei 60,0 % (n = 60/100) und bei der Sonoelastographie bei 71,0 % (n = 71/100) (siehe Abbildung 12).

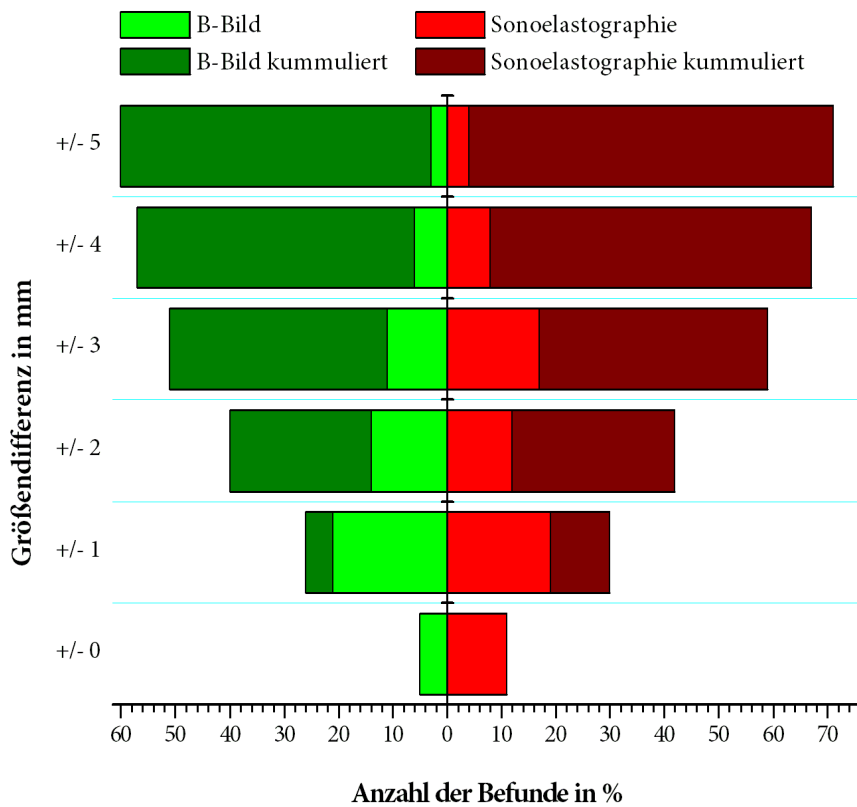


Abb. 12: Größendifferenz Histologie - Ultraschall von allen Befunden.

3.2.2 Benigne Befunde

Mit der Sonoelastographie wurde die korrekte Größe drei mal vorhergesagt. Durch das konventionelle B-Bild nur ein mal.

Bei 9 Befunden wurde mit der Sonoelastographie zu klein gemessen, bei 11 zu groß.

Das B-Bild schätzte in 12 Fällen die tatsächliche Größe zu klein ein und in 10 Fällen zu groß.

Hier zeigte sich keine Tendenz zur Unter- oder Überschätzung der wahren Befundgröße.

Die benignen Läsionen maßen im Durchschnitt im B-Bild 18,6 mm, in der Sonoelastographie 19,3 mm und in der Histopathologie 20,3 mm (siehe Abbildung 13).

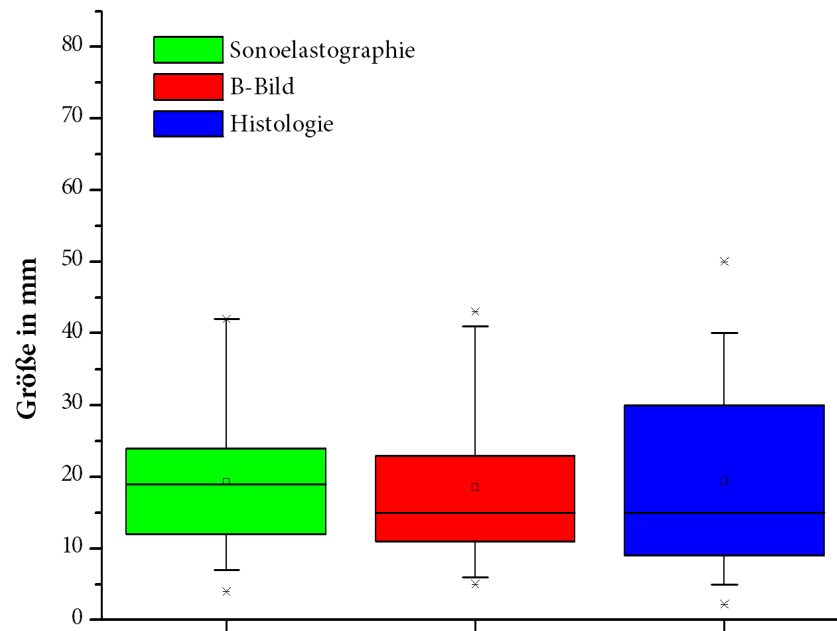


Abb. 13: Benigne Befundgrößen.

Bei Betrachtung der benignen Mammabefunde fand sich für einen Bereich von bis zu ± 2 mm eine Übereinstimmung in 43,5 % ($n = 10/23$) der Fälle für die B-Bild Sonographie und in 39,1 % ($n = 9/23$) der Fälle für die Sonoelastographie.

Erweiterte man den Genauigkeitsspielraum auf bis zu ± 3 mm, so lagen beide Ultraschallverfahren bei 56,5 % ($n = 13/23$).

Bei einem Grenzbereich von bis zu ± 5 mm lag das B-Bild bei 69,6 % ($n = 16/23$), die Sonoelastographie bei 73,9 % ($n = 17/23$) (siehe Abbildung 14).

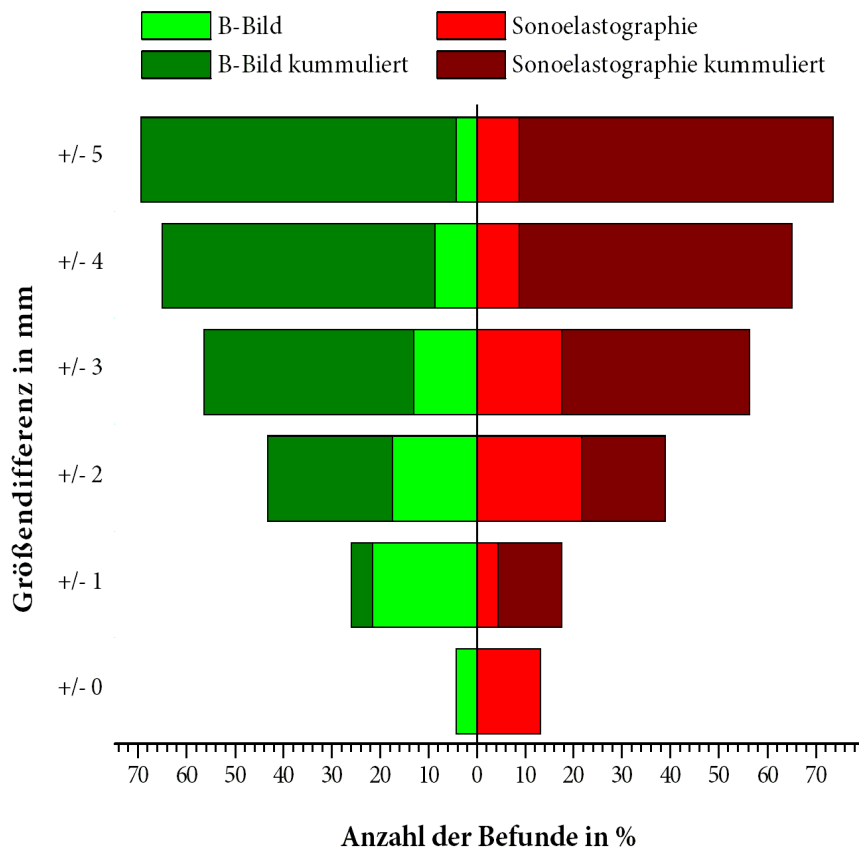


Abb. 14: Größendifferenz Histologie - Ultraschall bei benignen Befunden.

Die Sonoelastographie und das konventionelle B-Bild wichen beide gleich weit von der histologischen Größe ab.

3.2.3 Maligne Befunde

Bei den 77 malignen Läsionen konnte die Sonoelastographie acht Tumorgrößen korrekt vorherbestimmen, das entspricht 10,4 %. Das konventionelle B-Bild hingegen nur vier, dies entspricht 5,2 %.

Bei 50 Befunden wurde mit der Sonoelastographie zu klein gemessen (64,9 %), mit dem B-Bild war dies bei 56 Befunden der Fall (72,7 %).

Die Sonoelastographie schätzte 19 Tumoren zu groß ein (24,7 %), das B-Bild 17 Tumoren (22,1 %).

Die beiden Ultraschallverfahren neigten dazu, die wahre Befundgröße eher zu unterschätzen.

Die Durchschnittsgröße der malignen Läsionen lag im B-Bild bei 15,7 mm, in der Sonoelastographie bei 16,6 mm und in der Histopathologie bei 20,7 mm (siehe Abbildung 15).

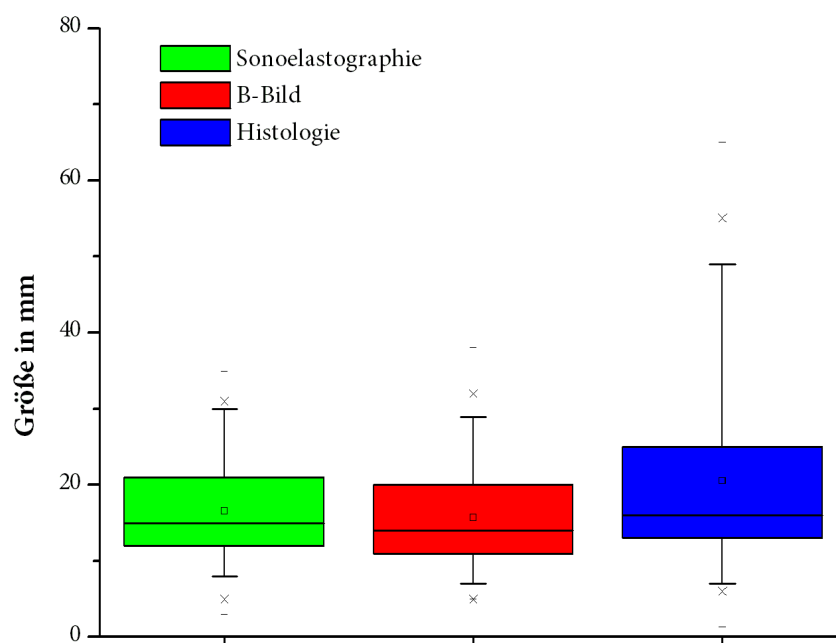


Abb. 15: Maligne Befundgrößen.

Betrachtete man die malignen Befunde genauer, so fand sich eine Übereinstimmung mit der Histologie von bis zu +/- 2 mm bei 39,0 % (n = 30/77) in der B-Bild Diagnostik und bei 42,9 % (n = 33/77) in der Sonoelastographie.

Bei einem Größenbereich von bis zu +/- 3 mm lag das B-Bild bei 49,4 % (n = 38/77), die Sonoelastographie hingegen bereits bei 59,7 % (n = 46/77).

Wurde der Grenzbereich auf bis zu +/- 5 mm erweitert, fand man bei 57,1 % (n = 44/77) der Fälle der B-Bild-Sonographie und schon bei 70,1 % (n = 54/77) der Fälle der Sonoelastographie eine Übereinstimmung (siehe Abbildung 16).

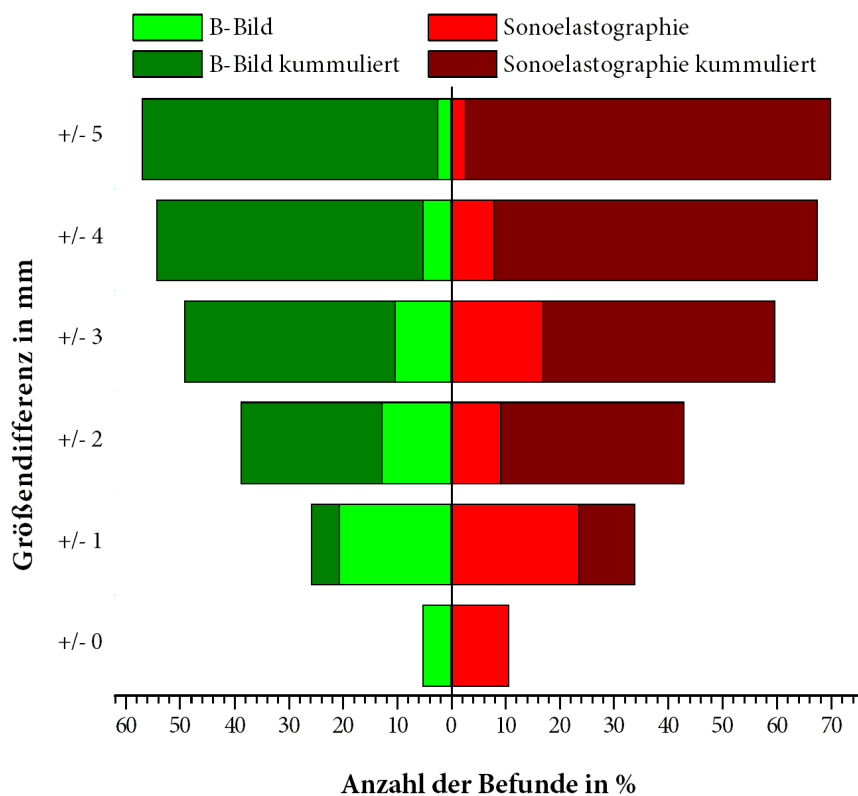


Abb. 16: Größendifferenz Histologie - Ultraschall bei malignen Befunden.

Somit war mit der Sonoelastographie eine Verbesserung der genaueren Größenvorhersage um 13,0 % zu erreichen, diese war jedoch nicht signifikant im χ^2 -Test ($p = 0,0939$).

3.3 Interobserver-Variabilität

Bei insgesamt 22 Befunden (14 maligne, 8 benigne) wurde eine weitere Größenbestimmung durch einen zweiten Untersucher durchgeführt.

Die Betrachtung der Interobserver-Variabilität zeigte, dass bei der B-Bild Sonographie 9,1 % ($n = 2/22$) der Befunde von beiden Untersuchern gleich (± 0 mm) ausgemessen wurden, bei der Sonoelastographie lag die korrekte Übereinstimmung bei 36,4 % ($n = 8/22$). Bei Prüfung mit dem Vorzeichentest wurde die Nullhypothese, dass beide Untersucher die Befunde gleich ausmessen, mit der Sonoelastographie beibehalten, beim B-Bild abgelehnt.

Erweiterte man den Differenzbereich auf bis zu ± 2 mm Übereinstimmung zwischen den Untersuchern, so stimmten beim B-Bild 40,9 % ($n = 9/22$) und bei der Sonoelastographie 81,8 % ($n = 18/22$) der gemessenen Befunde überein. Bei einem Grenzbereich von bis zu ± 3 mm lag das B-Bild Ergebnis bei 63,6 % ($n = 14/22$) und das der Sonoelastographie bei 81,8 % ($n = 18/22$) (siehe Abbildung 17).

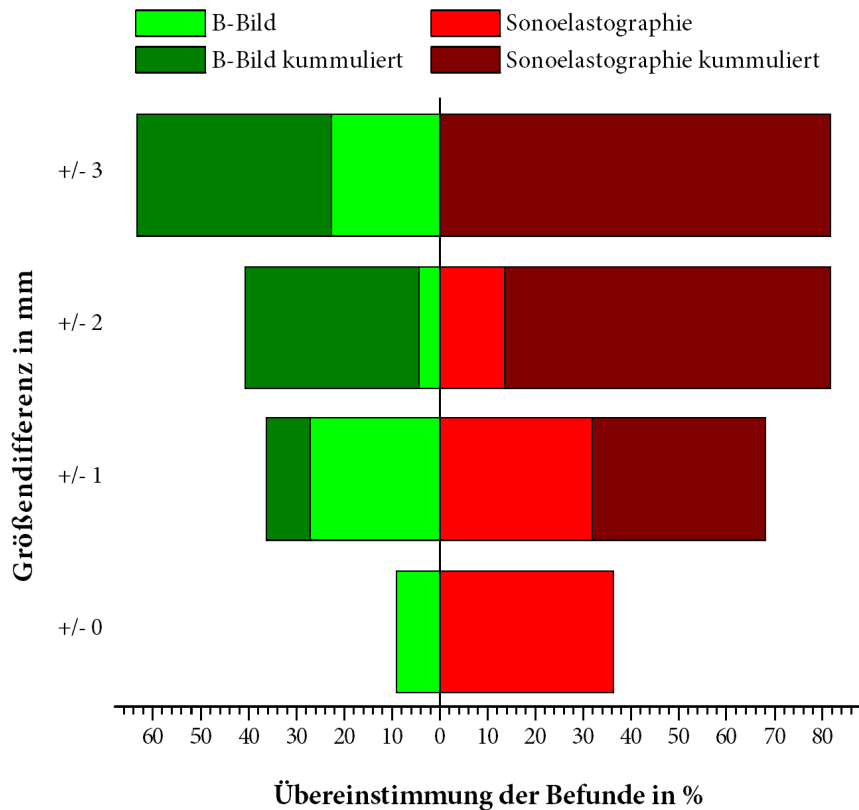


Abb. 17: Interobserver-Variabilität bei benignen und malignen Befunden.

Benigne Befunde

Bei benignen Läsionen fand sich eine korrekte Deckung, also keine Abweichung zwischen den beiden Untersuchern (+/- 0 mm), in 12,5 % (n = 1/8) der Fälle mit dem B-Bild, bei der Sonoelastographie in 50,0 % (n = 4/8). Nahm man einen Bereich von bis zu +/- 2 mm als Referenzwert, so stimmten beim B-Bild bereits 62,5 % (n = 5/8) und bei der Sonoelastographie sogar 87,5 % (n = 7/8) überein.

Maligne Befunde

Die malignen Läsionen zeigten eine genaue Übereinstimmung (± 0 mm) von 7,1 % ($n = 1/14$) beim B-Bild und von 28,6 % ($n = 4/14$) bei der Sonoelastographie. Erweiterte man den Bereich auf bis zu ± 2 mm zwischen den beiden Untersuchern so ergab sich für die B-Bild Sonographie eine Deckung von 18,2 % ($n = 2/11$) und für die Sonoelastographie eine Deckung von 72,5 % ($n = 8/11$) (siehe Abbildung 18).

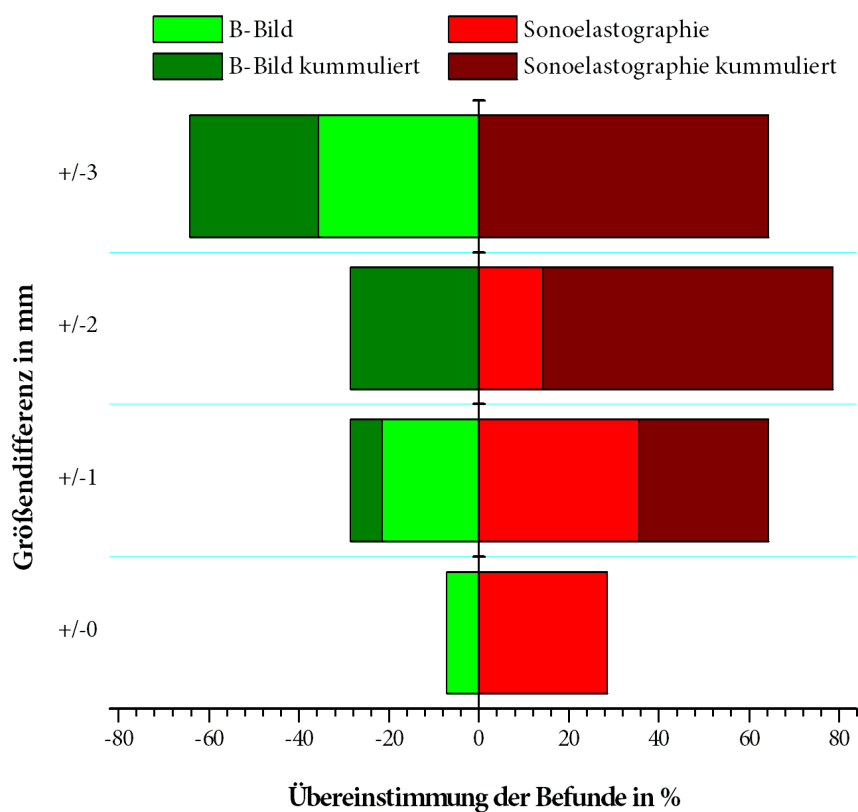


Abb. 18: Interobserver-Variabilität bei malignen Befunden.

3.4 Beeinflussung der Befundung durch die Lage der Läsion

Um die Qualität der Bilder und ihrer Befundbeurteilung zu überprüfen, wurde die Tiefe des Herdbefundes miteinbezogen. Dabei wurde der Abstand zwischen Haut und Herdbefund ausgemessen und die Befunde in zwei Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe umfasste die dicht unter der Haut gelegenen Tumoren. Dies entsprach allen Tumoren mit einem Abstand von weniger oder gleich (\leq) 1 cm zur Haut. In der zweiten Gruppe wurden alle tiefer gelegenen Läsionen zusammengefasst. Der Abstand betrug hier mehr als ($>$) 1 cm zur Haut.

Die Befunde wurden zur genaueren Untersuchung unterteilt und ausgewertet.

3.4.1 Vergleich zwischen benignen und malignen Befunden

Benigne Befunde

Bei den 23 benignen Läsionen ermöglichten die Ultraschallverfahren bei den dicht unter der Haut gelegenen Befunden eine präzisere Ausmessung. Bei einem Abweichungsbereich von bis zu ± 2 mm zur histologisch gesicherten Größe zeigten das konventionelle B-Bild und die Sonoelastographie bei den höher gelegenen Läsionen eine Übereinstimmung bei 53,3 % der Befunde ($n = 8/15$). Bei den tiefer gelegenen sind es 25,0 % ($n = 2/8$) beim B-Bild bzw. 12,5 % ($n = 1/8$) für die Sonoelastographie (siehe Tabelle 3).

Das B-Bild maß höher gelegene Läsionen folglich zu 28,3 % präziser aus als die tiefer gelegenen, allerdings ist dieses Ergebnis nicht signifikant ($p = 0,1917$).

Auch die Sonoelastographie erzielte bei den dicht unter der Haut gelegenen Befunden eine um 40,8 % präzisere Ausmessung im Vergleich zu den tiefer

gelegenen Läsionen. Dieses Ergebnis war jedoch im χ^2 -Test nicht signifikant ($p = 0,0560$).

Bei der Auswertung der Ergebnisse war allerdings die relativ geringe Anzahl an Befunden ($n = 23$) zu beachten. Deshalb waren bei den benignen Läsionen beide Ultraschallverfahren als nahezu gleichwertig anzusehen.

Maligne Befunde

Ein anderes Bild zeigte sich bei den 77 malignen Läsionen. Dort konnte durch die Sonoelastographie bei den tieferen Läsionen eine genauere Größenbestimmung vorgenommen werden als bei den höher gelegenen.

Bei einer Differenz von bis zu +/- 2 mm zur wahren Größe stimmten beim konventionellen B-Bild bei den höheren Läsionen 37,5 % ($n = 18/48$) und bei den tieferen 41,4 % ($n = 12/29$) überein. Mit der Sonoelastographie zeigte sich folgendes Ergebnis: dichter unter der Haut gelegene Befunde stimmen in 35,4 % ($n = 17/48$) und tiefer gelegene Läsionen in 55,2 % ($n = 16/29$) überein (siehe Tabelle 3).

Die tiefer als 1 cm unter der Haut gelegenen Herdbefunde wurden mit der Sonoelastographie um 19,8 % präziser gemessen als die dichter unter der Haut gelegenen. Dieser Unterschied war im χ^2 -Test nicht signifikant ($p = 0,0896$).

Bei einem Vergleich zwischen B-Bild und Sonoelastographie zeigte sich, dass die Sonoelastographie die tieferen Läsionen um 13,8 % korrekter ausmaß als das konventionelle B-Bild, allerdings war dieses Ergebnis nicht signifikant im χ^2 -Test ($p = 0,2932$).

Tab. 3: Auswertung der Beeinflussung der Bildqualität bei benignen und malignen Befunden.

Abstand zw. Haut und Herdbefund	B-Bild		Sonoelastographie	
	≤ 1 cm	> 1 cm	≤ 1 cm	> 1 cm
benigne Läsionen bis +/- 2 mm	53,3 % (n = 8/15)	25,0 % (n = 2/8)	53,3 % (n = 8/15)	12,5 % (n = 1/8)
maligne Läsionen bis +/- 2 mm	37,5 % (n = 18/48)	41,4 % (n = 12/29)	35,4 % (n = 17/48)	55,2 % (n = 16/29)

3.4.2 Vergleich zwischen prä- und postmenopausalen Frauen

Von den 92 Frauen waren 65 Frauen postmenopausal und 27 prämenopausal.

Bei den 65 Befunden der postmenopausalen Frauen traf das B-Bild für alle Befunde gleichwertige Aussagen. Es lag bei bis zu +/- 2 mm Differenz bei 42,5 % (n = 17/40) für dichter unter der Haut gelegene Tumoren bzw. für tiefer gelegene bei 40,0 % (n = 10/25).

Bei der Sonoelastographie hingegen stimmten in einem Abweichungsbereich von bis zu +/- 2 mm von der histopathologischen Größe 50,0 % (n = 20/40) der höher gelegenen Befunde in den Ausmessungen überein. Bei den tieferen Läsionen waren es nur noch 40,0 % (n = 10/25) (siehe Tabelle 4).

Die Sonoelastographie maß also die dichter unter der Haut gelegenen Befunde um 10,0 % präziser aus. Dieses Ergebnis war im χ^2 -Test nicht signifikant (p = 0,4314).

Bei einem direkten Vergleich zwischen den beiden Ultraschallverfahren war die Sonoelastographie dem B-Bild allerdings nicht signifikant überlegen (p = 0,5011).

Bei den prämenopausalen Frauen waren es insgesamt 35 Befunde. Mit dem konventionellen B-Bild wurden für alle Läsionen gleichwertig gemessene Befunde erhoben. Diese lagen bei einer Abweichung von bis zu +/- 2 mm bei 39,1 %

(n = 9/23) für dicht unter der Haut gelegene und bei 33,3 % (n = 4/12) bei tiefer gelegenen Läsionen.

Bei der Sonoelastographie stimmten bei einem Spielraum von bis zu +/- 2 mm Abstand zur histologisch gesicherten Größe die höher gelegenen Befunde nur in 21,7 % (n = 5/23) der Fälle überein, die tieferen Befunde hingegen in 58,3 % (n = 7/12) (siehe Tabelle 4).

Somit maß die Sonoelastographie tiefer gelegene Läsionen um 36,6 % präziser aus als die dicht unter der Haut gelegenen Herdbefunde. Dieses Ergebnis war signifikant (p = 0,0304).

Ein Vergleich von B-Bild und Sonoelastographie bei den tiefer als 1 cm unter der Haut gelegenen Befunden zeigte, dass die Sonoelastographie um 25,0 % genauere Größenvorhersagen treffen konnte, allerdings nicht signifikant (p = 0,2191).

Tab. 4: Auswertung der Beeinflussung der Bildqualität bei prä- und postmenopausalen Frauen.

Abstand zw. Haut und Herdbefund	B-Bild		Sonoelastographie	
	≤ 1 cm	> 1 cm	≤ 1 cm	> 1 cm
postmenopausal bis +/- 2 mm	42,5 % (n = 17/40)	40,0 % (n = 10/25)	50,0 % (n = 20/40)	40,0 % (n = 10/25)
prämenopausal bis +/- 2 mm	39,1 % (n = 9/23)	33,3 % (n = 4/12)	21,7 % (n = 5/23)	58,3 % (n = 7/12)

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die Sonoelastographie als Verfahren für die Größenbestimmung von intramammären Läsionen die Vorhersagekraft der B-Bild Diagnostik verbessern kann.

4.1 Literaturvergleich

4.1.1 Literaturvergleich des B-Bildes

Die Genauigkeit der Größenausmessung zwischen B-Bild und histopathologisch gesicherter Größe unserer Studie decken sich zum größten Teil mit den Ergebnissen einer Arbeit von Ohlinger et al. [73].

Bei den benignen Befunden erreichte das B-Bild für eine Abweichung von bis zu +/- 5 mm eine Übereinstimmung zur histologisch gesicherten Größe in 69,6 % der Fälle. Dieses Ergebnis stimmt mit der Studie von Ohlinger et al. überein, dort lag die korrekte Bestimmung bei 71,7 %.

Die Ausmessung des konventionellen B-Bildes brachte bei den malignen Läsionen eine Übereinstimmung von 49,4 % für einen Differenzbereich von bis zu +/- 3 mm. Die Ergebnisse von Ohlinger et al. für einen Bereich von bis zu +/- 2 mm lagen bei 41,0 %. Hier liegen beide Studien noch gleich auf.

Bei einer Erweiterung des Spielraumes auf bis zu +/- 5 mm konnten in unserer Studie 57,1 % der Befunde gleich gut ausgemessen werden. In der Studie von Ohlinger et al. waren es hingegen 75,0 % [73].

Wie bereits die Ergebnisse anderer Studien zeigten, neigt das B-Bild dazu, die wahre Befundgröße von malignen Läsionen zu unterschätzen [35], [74].

Es konnte aber auch gezeigt werden, dass die Ausmessungen des Ultraschalls und die histopathologische TumorgroÙe sehr gut miteinander übereinstimmen [74], [75], [76], [77], [78], [79].

Der Ultraschall ist somit eine wertvolle diagnostische Möglichkeit zur prätherapeutischen Größenbestimmung.

4.1.2 Literaturvergleich der Sonoelastographie

Es wurden bereits viele Studien bezüglich der Sonoelastographie an verschiedenen Organen wie der Prostata [80], [81], [82], [83], der Schilddrüse [84], [85], [86] oder der Mamma [56], [57], [58] durchgeführt.

Die Sonoelastographie wurde dabei als einfache, schnelle, benutzerfreundliche und nicht-invasive Methode beschrieben [62], [68].

Sie kann im klinischen Alltag problemlos angewendet werden und kostet nicht mehr Zeit als eine Doppleruntersuchung [44].

In den bisher publizierten Studien wurde das Hauptaugenmerk darauf gelegt, ob die Sonoelastographie eine bessere Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen ermöglichen kann [49], [55], [61], [64], [65], [66], [67], [84], [87], [88], [89], [90].

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Sonoelastographie die Anzahl an falsch-positiven Befunden reduziert werden konnte und folglich unnötige interventionelle Prozeduren, vor allem an asymptomatischen Patientinnen, vermieden werden konnten [33].

Dabei fanden sich allerdings kaum Auswertungen oder Vergleiche der Größenbestimmung mit der histologisch gesicherten Größe [57], [58], [59].

4.2 Ergebnisse unserer Studie

In der Literatur gibt es nur wenige Vergleiche zwischen B-Bild und Sonoelastographie mit der „wahren“, histologisch gesicherten Tumorgröße.

Bei der Untersuchung der Prostata mit der Sonoelastographie konnte nachgewiesen werden, dass die Sonoelastographie eine signifikant höhere Sensitivität hat um ein Prostatakarzinom zu entdecken [91].

Desweiteren gab es zur Prostata Studien, die sich mit der Bestimmung der Tumorgröße befassten.

In einer Prostatastudie wurden präoperative Patienten mit der Sonoelastographie untersucht und die Lokalisation und Größe der Läsionen bestimmt [92]. Die ausgewerteten Daten zeigten, dass die Sonoelastographie Prostatakrebs sowohl nachweisen konnte, als auch eine Abschätzung der Tumorlokalisierung und Größe ermöglichte. Die Sonoelastographie entdeckte in dieser relativ kleinen Studie mit 15 Patienten 28 von 32 tumorösen Veränderungen (Sensitivität: 88,0 %).

In einer weiteren Studie wurde für die in-vitro-Detektion von Prostataläsionen die 3-D-Sonoelastographie genutzt [80]. Für die Bestimmung von Befunden mit einem Volumen von über 1 cm^3 (G1-Läsionen) lag bei der Sonoelastographie die Genauigkeit bei 55,0 % und die Sensitivität bei 71,0 %. Für die B-Bild Sonographie betrug die Genauigkeit lediglich 17,0 % und die Sensitivität 29,0 %. Bei einem Volumen von weniger als 1 cm^3 (G2-Läsionen) lag die Genauigkeit der Sonoelastographie bei 34,0 %, die Sensitivität betrug 41,0 %.

In den bisher publizierten Ultraschallstudien der Mamma wurde ein Größenvergleich zwischen der Ausmessung mit dem konventionellen B-Bild bzw. der Sonoelastographie mit der histopathologisch gesicherten Tumorgröße nicht untersucht. Es wurde beschrieben, dass die Sonoelastographie wahrscheinlich eine genauere Abgrenzung zwischen malignem und unauffälligem Gewebe erlaubt, da durch sie Härteunterschiede des Gewebes sichtbar gemacht werden können [56].

Welchen Einfluss dies auf die Wertigkeit der präoperativen Größenbestimmung hat, wurde nicht untersucht.

Eine Untersuchung von 68 Patientinnen zeigte, dass bei 21 Patientinnen der gemessene Durchmesser der Läsionen mit der Sonoelastographie größer als mit dem B-Bild gemessen wurde [57].

In einer weiteren Studie wurden die Ausmessungen der Sonoelastographie mit der des konventionellen B-Bildes verglichen [58]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Sonoelastographie und das B-Bild bei benignen Läsionen gleichwertige Voraussagen trafen. Durch unsere Studie konnten wir dieses Ergebnis bestätigen. Bei malignen Läsionen wurde mit der Sonoelastographie größer gemessen als mit dem konventionellen B-Bild. Für die Sonoelastographie lag die durchschnittlich gemessene Höhe bei 16,7 mm (+/- 6,3 mm), in unserer Auswertung waren die Befunde durchschnittlich 17,2 mm groß. Der konventionelle Ultraschall hatte eine durchschnittliche Höhe von 14,8 mm (+/- 3,0 mm), bei unserer Studie lag die durchschnittliche Größe bei 16,4 mm.

Bei beiden Studien wurde aber kein Vergleich der zwei Untersuchungsmethoden zur „wahren“ histologisch gesicherten Größe vorgenommen. Es kann also nicht gesagt werden, welches der beiden Verfahren einen genaueren Vorhersagewert des Befundes liefert.

Einzig die Untersuchung von Frese et al. [59] mit einer geringen Befundzahl verglich die Ultraschallmessungen mit der histopathologischen Größe. Es wurden 12 Läsionen (sechs benigne, sechs maligne) exstirpiert. Dabei zeigte ein Vergleich zwischen B-Bild und Sonoelastographie, dass das B-Bild die histologische Größe eher leicht überschätzte, jedoch ohne Signifikanz. Nahm man die histologisch gesicherte Größe als Bezugspunkt, so ergab sich kein Unterschied in der Genauigkeit der Vorhersagbarkeit des wahren Durchmessers, auch nicht bei einer Unterteilung in benigne und maligne Befunde. Es zeigte sich jeweils die Hälfte der Fälle genauer mit

der Sonoelastographie, die andere Hälfte genauer mit der herkömmlichen Sonographie bestimmt.

In einer Vorauswertung unserer Studie mit insgesamt 21 Patientinnen und 26 Befunden (10 benigne, 16 maligne) deutete sich bereits an, dass die Sonoelastographie eine etwas korrektere Größenbestimmung ermöglichen kann. Die Sonoelastographie erzielte bei einer Größenabweichung von bis zu +/- 3 mm von der histopathologisch gesicherten Größe eine genaue Übereinstimmung in 50,0 % (n = 13/26), das B-Bild in 38,4 % (n = 10/26) der Fälle [93].

Diese Ergebnisse deckten sich mit den Zahlen einer Vorauswertung mit einem Patientenkollektiv von 66 Frauen und insgesamt 74 Befunden [94], [95]. Davon waren 55 maligne und 19 benigne. Bei den benignen Befunden wichen beide Ultraschallverfahren gleich weit von der „wahren“ histopathologischen Größe ab (Übereinstimmung bei bis zu +/- 5 mm für beide Verfahren bei 73,7 %). Bei den 55 malignen Befunden erreichte die Sonoelastographie eine korrekte Größenbestimmung bei 63,6 % (für bis zu +/- 5 mm) der Befunde, das B-Bild eine korrekte Größenbestimmung bei 49,1 % (für bis zu +/- 5 mm).

Die Auswertung unserer abschließenden Ergebnisse dieser prospektiven Studie mit insgesamt 100 Mammaläsionen lässt ebenfalls einen leichten Vorteil für die Sonoelastographie vermuten. Bei einem Bereich von bis zu +/- 3 bzw. 5 mm lag die Genauigkeit der Ausmessung durch die Sonoelastographie jeweils ungefähr 10,0 % über der Korrektheit der B-Bild Sonographie.

Die Läsionen wurden bei der Ergebnisermittlung in benigne und maligne Befunde unterteilt.

Bei den benignen Befunden waren Sonoelastographie und B-Bild als gleichwertig in der Vorhersagbarkeit der „wahren“ Größe anzusehen. Die Übereinstimmung für beide Verfahren lag bei 73,7 % für die Sonoelastographie bzw. 69,6 % für das B-Bild (für bis zu +/- 5 mm). Dies deckte sich mit einer Studie von Ohlinger et al. [73] zum

B-Bild. Dort lag die korrekte Bestimmung bei 71,7 %. Für die korrekte Ausmessung der Befundgröße bei benignen Mammaläsionen spielte die Sonoelastographie keine entscheidende Rolle.

Ein möglicher Vorteil für die Sonoelastographie lässt sich aber bei den malignen Läsionen vermuten. Hier lagen die korrekten Größenbestimmungen bei 59,7 % (für bis zu +/- 3 mm) und bei 70,1 % (für bis zu +/- 5 mm) für die Sonoelastographie. Das B-Bild erreichte lediglich 49,4 % bzw. 57,1 %. Allerdings konnte eine Signifikanz nicht nachgewiesen werden. Bei Ohlinger et al. [73] fand sich eine Übereinstimmung zwischen B-Bild und Histologie in 41,0 % (bis zu +/- 2 mm) bzw. 75,0 % (bis zu +/- 5 mm) der Fälle. Gerade bei den malignen Mammaläsionen war eine mögliche präzise Größenvorhersage von entscheidender Bedeutung. Nur so kann eine optimale Therapieentscheidung, das heißt ob eine primäre chirurgische Therapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie für die Patientin in Frage kommt, getroffen werden. Hier ist die Sonoelastographie als eine sinnvolle, schnelle und einfach zu erlernende Untersuchungsmethode anzusehen.

4.3 Interobserver-Variabilität

In der Mammographie funktioniert die Inter- und Intraobserver-Befundung sehr gut und liefert valide Daten [96], [97].

Seit Jahren gelten die Mammographie und der Brustultraschall als sich ergänzende Untersuchungstechniken der Mammadiagnostik. Zwischen diesen beiden Untersuchungsmethoden konnten erhebliche Übereinstimmungen in der Befundung erzielt werden [35].

Die Intra- und Interobserver-Variabilität beim B-Bild wird in der Literatur als moderat [98] bis hoch [99], [100], [101], [102], [103] eingeschätzt. Deshalb kommt

der speziellen Schulung und regelmäßigen praktischen Anwendung ein hoher Stellenwert zu [104], [105].

Bei Betrachtung der Interobserver-Variabilität unserer Studie wird deutlich, dass hier die Sonoelastographie mit ihrer niedrigen Interobserver-Variabilität Vorteile bei der Größenbestimmung bieten kann.

In der Literatur finden sich jedoch auch Publikationen, die der Sonoelastographie eine große untersucherabhängige Schwankung nachweisen [39], [55], [106], [107]. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die Interobserver-Variabilität und die Bildqualität beeinflusst werden durch die Art und Weise der Ausführung des jeweiligen Untersuchers [108].

Dennoch ist die Sonoelastographie als wertvolle und nützliche Zusatzmethode, gerade für weniger erfahrene Ultraschaller zu sehen [68].

4.4 Beeinflussung der Befundung durch die Lage der Läsion

Es ist in der Literatur beschrieben, dass Untersucher bemerkten, dass Läsionen die tiefer als 1 cm unter der Haut lokalisiert sind, mit der Elastographie nicht adäquat evaluiert werden konnten [44].

Bei unserer Auswertung wurden die Befunde in benigne und maligne unterteilt.

Beide Ultraschallverfahren maßen tiefer als 1 cm gelegene maligne Läsionen präziser. Die Sonoelastographie zeigte sich dabei um 13,8 % dem B-Bild überlegen (nicht signifikant im χ^2 -Test).

Bei den benignen Läsionen war bei der Auswertung die relativ kleine Befundanzahl von 23 Läsionen zu beachten. Beide Ultraschallverfahren waren hier als gleichwertig anzusehen. Sie können die Größe der tiefer unter der Haut gelegenen Befunde besser vorherbestimmen als die der tiefer gelegenen.

Das Ergebnis für die malignen Befunde erklären wir uns durch die Kompressionseigenschaften des Gewebes. Bei dicht unter der Haut gelegenen Befunden kommt es bei der Ausmessung zu einer vermehrten Kompression des Gewebes und somit auch des Befundes. Die Messergebnisse werden verfälscht. Bei den tiefer gelegenen Läsionen hat der Druck des Ultraschallkopfes kaum noch Auswirkungen auf das Gewebe und somit auch nicht mehr auf eine Verformung des Tumors.

Bei der Einteilung der Patientinnen in prä- und postmenopausale Frauen zeigte sich, dass die prämenopausalen Frauen mit tiefer als 1 cm in der Brust gelegenen Tumoren von der Sonoelastographie profitieren konnten. Die Sonoelastographie maß tiefere Herdbefunde um 25,0 % präziser aus als das konventionelle B-Bild.

Bei den postmenopausalen Frauen wurden hingegen die dicht unter der Haut gelegenen Befunde mit der Sonoelastographie korrekter ausgemessen als die tieferen Befunde. Beim B-Bild zeigte sich kein Unterschied in der Ausmessungsgenauigkeit.

Diese Ergebnisse sind jedoch limitiert. Für eine weiterführende Analyse müsste man die Größe der untersuchten Brust, also das Brustvolumen, sowie den genauen Anteil an Fett- und Drüsengewebe der Brust kennen. Neben dem Abstand der Mammaläsion zur Haut müsste bei der Betrachtung der Ergebnisse auch der Abstand zwischen Mammaläsion und Thoraxwand in die Auswertung miteinbezogen werden.

4.5 Methodenkritik

Die Gesamtzahl der untersuchten Patientinnen belief sich auf 92, diese hatten insgesamt 100 operativ zu entfernende Läsionen.

Diese Summe könnte man als zu gering einschätzen um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen. Gleiches gilt für die 22 Interobserver-Befunde.

Die Sonoelastographie wurde in diesem Zeitraum eher unregelmäßig angewendet. Dadurch besteht die Gefahr, dass Befunde nicht so exakt ausgemessen wurden wie bei einer regelmäßigen Routineanwendung.

Die Ausmessung der Befundgrößen am Ultraschall erfolgte durch fünf verschiedene Untersucher. Diese besaßen zwar alle Erfahrung mit dem Brustultraschall, jedoch war dieser Erfahrungsstand individuell sehr unterschiedlich. Somit existiert eine relativ hohe Interobserver-Variabilität.

Die histologische Größenauswertung wurde größtenteils unmittelbar nach der Operation durchgeführt, teilweise aber auch erst nach Fixierung. Der jeweilige Zeitpunkt der Größenauswertung war leider nicht mehr nachvollziehbar. Deshalb wäre eine Schwankungsbreite von bis zu 10,0 % der histologischen Größenausmessung möglich.

5. Schlussfolgerungen

Bislang existieren keine mit unseren Auswertungen und Ergebnissen vergleichbaren publizierten Studien.

Die Ergebnisse für die konventionelle B-Bild Sonographie unserer Auswertung sind durch vergleichbare Daten anderer Ultraschallstudien gesichert.

Die Sonoelastographie ist eine nicht-invasive und schnell durchzuführende Ultraschallmethode. Für eine korrekte Durchführung ist lediglich ein geringer Übungsaufwand notwendig. Die Untersuchungsdauer ist vergleichbar mit der einer Doppleruntersuchung.

Bei den benignen Befunden sind beide Ultraschallverfahren bei der Größenausmessung als gleichwertig anzusehen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede.

Bei den malignen Mammatumoren hingegen zeigt sich ein Vorteil der Sonoelastographie in der präoperativen Größenbestimmung.

Die geringe Interobserver-Variabilität bietet einen weiteren Vorteil und spricht für die Sonoelastographie in der präoperativen Diagnostik, da sie womöglich weniger untersucherabhängig ist als die konventionelle B-Bild Sonographie.

In der Zukunft könnte die Sonoelastographie eine wichtige diagnostische Bedeutung in der Therapieentscheidung des Mammakarzinoms spielen. Durch ihre präzisere präoperative Größenbestimmung kann eventuell auch die Rate an notwendigen Nachresektionen gesenkt werden.

Um diese Überlegungen und unsere Studienergebnisse zu überprüfen sind jedoch größere Fallzahlen notwendig.

6. Zusammenfassung

Zielsetzung

Im Rahmen dieser prospektiven Untersuchung sollte ermittelt werden, ob die sonographische Größenbestimmung von Mammatumoren durch die Sonoelastographie im Vergleich zum B-Bild verbessert werden kann.

Die Sonoelastographie ist eine sonographische Methode zur Ermittlung des Zusammenhangs von Gewebestruktur und Elastizitätseigenschaften. Sie ermöglicht es veränderte Elastizitätseigenschaften des Gewebes bildlich darzustellen und diese in Echtzeit zu beurteilen.

Material und Methoden

Im Mai 2004 sowie im Zeitraum April 2007 bis Juli 2008 wurden insgesamt 92 Patientinnen (Durchschnittsalter: 57,3 Jahre) mit 100 operativ zu entfernenden Mammaläsionen (23 benigne, 77 maligne) in diese Studie eingeschlossen. Die Ultraschalluntersuchung erfolgte mit dem Hitachi EUB 8500®. Die Tumorgöße wurde in jeweils drei Ebenen gemessen. Zur statistischen Auswertung wurden der größte Durchmesser beider Ultraschallmessungen und die histopathologische Größe verglichen. Zur Betrachtung der Interobserver-Variabilität wurden die entsprechenden Ebenen der Untersuchungen von zwei Befundern miteinander verglichen.

Ergebnisse und Diskussion

In unserer gesamten Untersuchung fand sich sowohl beim B-Bild, als auch bei der Sonoelastographie, eher eine sonographische Unterschätzung der Befunde.

Bei Betrachtung der benignen Befunde zeigte sich, dass das B-Bild und die Sonoelastographie gleich weit von der „wahren“ histologischen Größe abwichen.

Bei Betrachtung der malignen Befunde fand sich bei einem Umfangsbereich von bis zu +/- 2 mm bzw. +/- 3 mm eine genauere Vorhersage mit der Sonoelastographie. Beim Grenzbereich von bis zu +/- 5 mm fand sich bei 57,1 % (n = 44/77) der Fälle der B-Bild-Sonographie und bei 70,1 % (n = 54/77) der Fälle der Sonoelastographie eine Übereinstimmung. Somit war mit der Sonoelastographie eine Verbesserung um 13,0 % zu erreichen, diese war jedoch nicht signifikant im χ^2 -Test (p = 0,0939).

Bei insgesamt 22 Befunden wurde die Interobserver-Variabilität getestet. Dabei fand sich für die Sonoelastographie eine um 27,3 % geringe Interobserver-Variabilität als beim B-Bild (Prüfung mit Vorzeichentest: Nullhypothese, dass beide Untersucher Befunde gleich ausmessen, mit Sonoelastographie beibehalten, mit B-Bild abgelehnt).

Bei Betrachtung der Beeinflussung der Befundung durch die Lage der Läsion zeigte sich, dass mit der Sonoelastographie bei malignen Herdbefunden, die tiefer als 1 cm unter der Haut lagen, um 13,8 % präziser ausgemessen wurde als mit dem B-Bild (nicht signifikant, p = 0,2932).

Bisher gibt es keine vergleichbaren publizierten Studien zu unseren Auswertungen. Die Ergebnisse für das B-Bild sind durch vergleichbare Daten anderer Ultraschallstudien gesichert. Um die Ergebnisse unserer prospektiven Studie zu überprüfen, sind jedoch größere Fallzahlen notwendig. Die Sonoelastographie könnte einen weit verbreiteten Einsatz zur Therapieentscheidung zwischen neoadjuvanter Chemotherapie oder primärer Operation sowie zur präoperativen Größenbestimmung von Mammaläsionen finden, wenn sich die in unserer Studie gezeigten tendenziellen Vorteile der Sonoelastographie als signifikant bestätigen lassen. Die geringe Interobserver-Variabilität spricht für die Sonoelastographie in der präoperativen Diagnostik, da sie womöglich weniger untersucherabhängig ist als das konventionelle B-Bild. Auch diese Ergebnisse müssen überprüft werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer Incidence in Five Continents Vol.VIII. IARC Scientific Publications Vol. 155.2002, Lyon, France.
2. GEKID. Gesundheitberichtserstattung des Bundes. Robert Koch Institut 2006; Heft 25.
3. Giersiepen K, Haartje U, Hentschel S, Katalinic A, Kieschke J. Tumorstadienverteilung in der Zielgruppe für das Mammographie-Screening. DÄB 2004; Heft 30: 2117-2122.
4. Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Kurth BM. Die Dachdokumentation Krebs. Gesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004; (47): 429 - 436.
5. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. IARC CancerBase No.5 - Globocan 2000, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, International Agency for Research on Cancer Lyon 2001.
7. Hortobagyi GN. A shortage of oncologists? The American Society of Clinical Oncology workforce study. J Clin Oncol 2007; 25(12): 1468-1469.

8. Khatcheressian J, Smith TJ. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer - as good as conventional control and sparing resources. *Onkologie* 2007; 30(8-9): 410-412.
9. Bornhak S, Heidemann E, Herschlein HJ, Simon W, Merkle E, Widmaier G, Ernst R, Greulich M, Bittner R, Kieninger G, Merkle P, Strosche H, Karg C, Wellhaeuser U, Aulitzky W, Schmidt B, Metzger H, Hahn M, Stauch A, Meisner C, Selbmann HK, Regelman C, Brinkmann F. Symptom-oriented follow-up of early breast cancer is not inferior to conventional control. Results of a prospective multicentre study. *Onkologie* 2007; 30(8-9): 443-449.
10. Heim ME, v d Malsburg ML, Niklas A. Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue. *Onkologie* 2007; 30(8-9): 429-434.
11. Warm M, Gatermann C, Kates R, Mallmann P, Paepke S, Harbeck N, Thomas A. Postoperative sense of well-being and quality of life in breast cancer patients do not depend on type of primary surgery. *Onkologie* 2008; 31(3): 99-104.
12. Schulz K. Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Leitlinien "Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland" (S3-AWMF), 2000; S.7-9.
13. Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz JP, Bader W, Schulz-Wendtland R, Degenhardt F. [BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound-consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound]. *Ultraschall in Med* 2006; 27(4): 374-379.

14. Sauer H. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Mammakarzinome. Schriftreihe des Tumorzentrums München, 1998.
15. Sarvazyan A, Egorov V, Son JS, Kaufman CS. Cost-Effective Screening for Breast Cancer Worldwide: Current State and Future Directions. *Breast Cancer* 2008; 1: 91-99.
16. Wild JJ, Neal D. Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. *Lancet* 1951 Mar 24;1(6656):655-7.
17. Wild JJ, Reid JM. Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact human breast. *Am J Pathol.* 1952 Sep-Oct;28(5):839-61.
18. De Gezelle H, Vanpeperstraete A, Defoort P, Serreyn R, Vandekerckhove D. Comparison of breast tumours evaluated by ultrasound, mammography, and clinical investigation. *Arch Gynecol* 1981; 230(3): 219-223.
19. Warwick DJ, Smallwood JA, Guyer PB, Dewbury KC, Taylor I. Ultrasound mammography in the management of breast cancer. *Br J Surg* 1988; 75(3): 243-245.
20. Ernst R, Weber A, Bauer KH, Friemann J, Zumtobel V. [Significance of sonography of the breast for surgical treatment of breast cancer]. *Chirurg* 1990; 61(7): 518-525.

21. Negri S, Bonetti F, Capitanio A, Bonzanini M. Preoperative diagnostic accuracy of fine-needle aspiration in the management of breast lesions: comparison of specificity and sensitivity with clinical examination, mammography, echography, and thermography in 249 patients. *Diagn Cytopathol* 1994; 11(1): 4-8.
22. Athanasiou A, Tardivon A, Ollivier L, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. How to optimize breast ultrasound. *Eur J Radiol* 2009; 69(1): 6-13.
23. Madjar H, Mundinger A, Degenhardt F, Duda V, Hackeloer BJ, Osmers R. Qualitätskontrolle in der Mamma-Sonographie [Quality control in breast sonography]. *Ultraschall in Med* 2003; 24(3): 190-194.
24. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions. *Eur Radiol* 2003; 13(1): 68-79.
25. Deyle S, Jorn H, Schmid-Schonbein H, Rath W. [Quantitative and qualitative analysis of the blood flow in breast tumors using power Doppler ultrasound]. *Ultraschall in Med* 2008; 29 Suppl 5: 233-238.
26. American College of Radiology (ACR). BI-RADS Breast Imaging and Reporting Data System Mammography 4th Edition. Reston, (VA) American College of Radiology; 2003.

27. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Nelemans PJ, von Meyenfeldt MF, van Engelshoven JM. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med* 2003; 163(10): 1194-1199.
28. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 1999; 213(2): 413-422.
29. Mendelson EB, Tobin CE. Critical pathways in using breast US. *Radiographics* 1995; 15(4): 935-945.
30. Corsetti V, Ferrari A, Ghirardi M, Bergonzini R, Bellarosa S, Angelini O, Bani C, Ciatto S. Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts. *Radiol Med (Torino)* 2006; 111(3): 440-448.
31. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US - diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207(1): 191-199.
32. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(1): 177-182.
33. Tohno E, Ueno E. Ultrasound (US) diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12(4): 267-271.

34. Köhler J, Krause B, Grunwald S, Thomas A, Köhler G, Schwesinger G, Schimming A, Jäger B, Paepke S, Ohlinger R. Ultrasound and mammography guided wire marking of non-palpable breast lesions: analysis of 741 cases. *Ultraschall in Med* 2007; 28(3): 283-290.
35. Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Rupa JD, Koster D, van Engelshoven JM, von Meyenfeldt MF. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur J Radiol* 2003; 48(3): 285-292.
36. Lux MP, Kreis H, Fasching PA, Wenkel E, Bautz WA, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW. Risiko und Früherkennung des Mammakarzinoms Teil 1. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: R45 - R60.
37. Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, Sandrin L, Catheline S, Fink M, Gennisson JL, Meunier M. In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(10): 1387-1396.
38. Parker KJ, Lerner RM. Sonoelasticity of organs: shear waves ring a bell. *J Ultrasound Med* 1992; 11(8): 387-392.
39. Konofagou EE. Quo vadis elasticity imaging? *Ultrasonics* 2004; 42(1-9): 331-336.
40. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". *Ultrasound Med Biol* 1990; 16(3): 241-246.

41. Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. [Elastography: Quantitative imaging modality of the elastic tissue properties]. *Rofo* 2003; 175(5): 623-630.
42. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13(2): 111-134.
43. Pesavento A, Lorenz A, Ermert H. System for real-time elastography. *Electronics Letters* 1999; 35(11):941-942.
44. Thomas A, Fischer T, Frey H, Ohlinger R, Grunwald S, Blohmer JU, Winzer KJ, Weber S, Kristiansen G, Ebert B, Kummel S. Real-time elastography - an advanced method of ultrasound: First results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(3): 335-340.
45. Ermert H, Lorenz H, Pesavento A. Elasticity imaging new imaging modalities. *Med Biol Eng Comput Part II*, 1999; 37: 954-955.
46. Rhymer JC. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2003; 58(4): 337; author reply 337.
47. Ermert H. The Ruhr Center of Competence for Medical Engineering (Kompetenzzentrum Medizintechnik Ruhr KMR, Bochum). *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47 Suppl 1 Pt 2: 886-889.

48. Lorenz A, Ermert H, Sommerfeld HJ, Gracia-Schürmann M, Senge T, Phillipou S. Ultraschall Elastographie der Prostata. *Ultraschall in Med* 2000; 21: 8-15.
49. Hiltawsky KM, Kruger M, Starke C, Heuser L, Ermert H, Jensen A. Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(11): 1461-1469.
50. Siebers S, Scheipers U, Lorenz A, Pesavento A, Ermert H. Echtzeit-Elastographie und Vibrographie: Abbildung elastischer Gewebeeigenschaften mit Ultraschall *Biomedizinische Technik, DGBMT* 2001; Band 46 (Ergänzungsband): 60-61.
51. Frey H. [Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity]. *Radiologe* 2003; 43(10): 850-855.
52. Nitta N, Yamakawa M, Shiina T, Ueno E, Doyley MM, Bamber JC. (1998) Tissue elasticity imaging based on combined autocorrelation method and 3D tissue model. *Proc IEEE Ultrasonic Symp* 0-7803-4095-7/98.
53. Yamakawa M, Shiina T. (1999) Tissue elasticity reconstruction based on 3-dimensional finite-element model. *Jpn J Appl Phys* 38:3393-3398.
54. Pesavento A, Lorenz A, Siebers S, Ermert H. New real-time strain imaging concepts using diagnostic ultrasound. *Phys Med Biol* 2000; 45(6): 1423-1435.

55. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239(2): 341-350.
56. Weber S, Wojcinski S, Ertan K, Remberger K, Stein U, Ohlinger R, Thomas A, Schmidt W. Realtime Sonoelastography of 156 Breast lesions in a prospective clinical setting. Fourth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity, Texas, USA 2005: 110.
57. Locatelli M, Chersevani R, Rizzatto G. Real-time ultrasound elastography: Diagnostic tool or electronic gadget? ECR Vienna 2005.
58. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202(1): 79-86.
59. Frese H, Grunwald S, Schulz K, Schwesinger G, Schimming A, Heyer H, Ohlinger R. Breast Tumors - Initial Experience with SonoElastography. XIV World Congress on Breast Diseases, Zagreb, Croatia 2006.
60. Thomas A, Kummel S, Fritzsche F, Warm M, Ebert B, Hamm B, Fischer T. Real-time sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions? *Acad Radiol* 2006; 13(12): 1496-1504.

61. Zhu QL, Jiang YX, Liu JB, Liu H, Sun Q, Dai Q, Chen X. Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34(8): 1232-1238.
62. Tan SM, Teh HS, Mancer JF, Poh WT. Improving B mode ultrasound evaluation of breast lesions with real-time ultrasound elastography-A clinical approach. *Breast* 2008; 17(3): 252-257.
63. Sohn YM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, Kim SJ. Sonographic elastography combined with conventional sonography: how much is it helpful for diagnostic performance? *J Ultrasound Med* 2009; 28(4): 413-420.
64. Wojcinski S, Farrokh A, Weber S, Thomas A, Fischer T, Slowinski T, Schmidt W, Degenhardt F. Multicenter Study of Ultrasound Real-Time Tissue Elastography in 779 Cases for the Assessment of Breast Lesions: Improved Diagnostic Performance by Combining the BI-RADS(R)-US Classification System with Sonoelastography. *Ultraschall Med*. 2010 Apr 20. [Epub ahead of print].
65. Regini E, Bagnera S, Tota D, Campanino P, Luparia A, Barisone F, Durando M, Mariscotti G, Gandini G. Role of sonoelastography in characterising breast nodules. Preliminary experience with 120 lesions. *Radiol Med*. 2010 Feb 22. [Epub ahead of print].

66. Moon WK, Huang CS, Shen WC, Takada E, Chang RF, Joe J, Nakajima M, Kobayashi M. Analysis of elastographic and B-mode features at sonoelastography for breast tumor classification. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35(11): 1794-1802.
67. Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. *Korean J Radiol* 2008; 9(2): 111-118.
68. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, Folini C, Bergonzi S. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 2008; 11: 2381-2389.
69. Chung SY, Moon WK, Choi JW, Cho N, Jang M, Kim KG. Differentiation of benign from malignant nonpalpable breast masses: a comparison of computer-assisted quantification and visual assessment of lesion stiffness with the use of sonographic elastography. *Acta Radiol* 51(1): 9-14.
70. Sachs L. *Angewandte Statistik*. Springer; Berlin - Heidelberg - New York 1992: 190-193, 311-319.
71. Lorenz Rolf J. *Grundbegriffe der Biometrie*; 3. Auflage; Gustav Fischer Verlag; Stuttgart, Jena, New York; 1992; S. 151-159; 160-163.
72. Siegel Sidney. *Nichtparametrische statistische Methoden*; 2. Auflage; Fachbuchhandlung für Psychologie, Verlagsabteilung Eschborn bei Frankfurt am Main; 1985; S. 65-72; 101-108.

73. Ohlinger R, Frese H, Paepke S, Heyer H, Köhler G, Schwesinger G, Grunwald S. Ultrasonographic Compared to Histologic Sizing of Benign and Malignant Breast Lesions. *Geburtsh Frauenheilk* 2006; 66: 373 - 376.
74. Pritt B, Ashikaga T, Oppenheimer RG, Weaver DL. Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and pathology tumor size measurements. *Mod Pathol* 2004; 17(8): 905-910.
75. Fornage BD, Morel M, Toubas O. Accuracy of sonography in the size of determination of breast carcinoma. *Radiology* 1987; 165: 36.
76. Fornage BD. Recent advances in breast sonography. *Jbr-Btr* 2000; 83(2): 75-80.
77. Hackelöer BJ, Duda V, Lauth G, Jellins J. Sonography versus pathohistology. In: Hackelöer BJ, Duda V, Lauth G (eds). *Ultrasound Mammography*. New York: Springer, 1989: 117 - 119.
78. Snelling JD, Abdullah N, Brown G, King DM, Moskovic E, Gui GP. Measurement of tumour size in case selection for breast cancer therapy by clinical assessment and ultrasound. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(1): 5-9.
79. Tressera F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernandez-Cid A. Assessment of breast cancer size: sonographic and pathologic correlation. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 485 - 491.

80. Taylor LS, Rubens DJ, Porter BC, Wu Z, Baggs RB, di Sant'Agnese PA, Nadasdy G, Pasternack D, Messing EM, Nigwekar P, Parker KJ. Prostate cancer: three-dimensional sonoelastography for in vitro detection. *Radiology* 2005; 237(3): 981-985.
81. Ginat DT, Destounis SV, Barr RG, Castaneda B, Strang JG, Rubens DJ. US elastography of breast and prostate lesions. *Radiographics* 2009; 29(7): 2007-2016.
82. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2002; 57(11): 1014-1020.
83. Miyanaga N, Akaza H, Yamakawa M, Oikawa T, Sekido N, Hinotsu S, Kawai K, Shimazui T, Shiina T. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate cancer: a preliminary report. *Int J Urol* 2006; 13(12): 1514-1518.
84. Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, Stramare R. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall in Med* 2009; 30(2): 175-179.
85. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 2917-2922.
86. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saga T, Hiraoka M, Togashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005; 237(1): 202-211.

87. Hall TJ, Zhu Y, Spalding CS. In vivo real-time freehand palpation imaging. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(3): 427-435.
88. Krouskop TA, Younes PS, Srinivasan S, Wheeler T, Ophir J. Differences in the compressive stress-strain response of infiltrating ductal carcinomas with and without lobular features - implications for mammography and elastography. *Ultrason Imaging* 2003; 25(3): 162-170.
89. Tardivon A, El Khoury C, Thibault F, Wylter A, Barreau B, Neuenschwander S. [Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions]. *J Radiol* 2007; 88(5 Pt 1): 657-662.
90. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C. Real-time sonoelastography - a new application in the field of liver disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17(4): 469-474.
91. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, Miyanaga N, Akaza H. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(6): 394-398.
92. Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Pinggera G, Horninger W, Bartsch G, Aigner F, Lorenz A, Pedross F, Frauscher F. Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience. *BJU Int* 2007; 100(1): 42-46.

93. Grunwald S, Isermann R, Jäger B, Zygmunt M, Ohlinger R. Wertigkeit von B-Bild und Sonoelastographie bei der Größenbestimmung intramammärer Läsionen – eine prospektive Untersuchung. *Ultraschall in Med* 2007; 28 (suppl.): S1-S74.
94. Isermann R, Grunwald S, Behrndt PO, Geaid AA, Hatzung G, Ohlinger R. Sonoelastographie – eine präzisere Ultraschallmethode für die präoperative Größenbestimmung von intramammären Läsionen? *Geburtsh Frauenheilk* 2008; 68(suppl.):S1-S194.
95. Isermann R, Grunwald S, Zygmunt M, Behrndt PO, Geaid AA, Hatzung G, Jäger B, Ohlinger R. Betrachtung der Wertigkeit von B-Bild und Sonoelastographie bei der präoperativen Größenbestimmung von intramammären Läsionen - eine prospektive Untersuchung. *Ultraschall in Med* 2008; 29(suppl): S127-S186.
96. Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: inter- and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(6): 1769-1777.
97. Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, Crewson PE. Does training in the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) improve biopsy recommendations or feature analysis agreement with experienced breast imagers at mammography? *Radiology* 2002; 224(3): 871-880.

98. Park CS, Lee JH, Yim HW, Kang BJ, Kim HS, Jung JI, Jung NY, Kim SH. Observer agreement using the ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)-ultrasound, First Edition (2003). *Korean J Radiol* 2007; 8(5): 397-402.
99. Bock K, Duda V, Niebuhr H, Wagner U, Klose KJ. Interobserver-Variabilität in der apparativen Mammadiagnostik unter Anwendung des BI-RADS und eines analogen Systems für die Mammasonographie. *Ultraschall in Med* 2003; 24(suppl.): 1-69.
100. Skaane P, Engedal K, Skjennald A. Interobserver variation in the interpretation of breast imaging. Comparison of mammography, ultrasonography, and both combined in the interpretation of palpable noncalcified breast masses. *Acta Radiol* 1997; 38(4 Pt 1): 497-502.
101. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001; 221(3): 641-649.
102. Pavic D, Koomen M, Kuzmiak C, Pisano ED. Ultrasound in the management of breast disease. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3(2): 156-164.
103. Weismann CF. Breast ultrasound: new frontiers in imaging? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(4): 279-281.

104. Vercauteren LD, Kessels AG, van der Weijden T, Koster D, Severens JL, van Engelshoven JM, Flobbe K. Clinical impact of the use of additional ultrasonography in diagnostic breast imaging. *Eur Radiol* 2008; 10: 2076-2084.
105. Bamber JC. Comment on new technology - ultrasound elastography. *Ultraschall in Med* 2008; 29(3): 319-320.
106. Giuseppetti GM, Martegani A, Di Cioccio B, Baldassarre S. Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report. *Radiol Med* 2005; 110(1-2): 69-76.
107. Ueno E, Iboraki P. Clinical application of US elastography in the diagnosis of breast disease. *ECR 5-9 March, Vienna, Austria* 2004.
108. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, Fine JP, Jiang J, Hangiandreou NJ. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 2007; 245(2): 401-410.

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ueno Score.

Tab. 2: Standard-Protokoll (gelb hinterlegt: relevante Auswertungsdaten).

Tab. 3: Auswertung der Beeinflussung der Bildqualität bei benignen und malignen Befunden.

Tab. 4: Auswertung der Beeinflussung der Bildqualität bei prä- und postmenopausalen Befunden.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 : Alters- und Befundverteilung.

Abb. 2: Anzahl an prä- und postmenopausalen Patientinnen.

Abb. 3: Alters- und Befundverteilung der benignen Tumoren.

Abb. 4: Anzahl an prä- und postmenopausalen Patientinnen bei benignen Mammabefunden.

Abb. 5: Alters- und Befundverteilung der malignen Tumoren.

Abb. 6: Anzahl an prä- und postmenopausalen Patientinnen bei malignen Mammabefunden.

Abb. 7: Histopathologische Klassifikation der benignen Befunde.

Abb. 8: Benigner Herdbefund (Ueno-Score 2/ BI-RADS 2).

Abb. 9: Histopathologische Klassifikation der malignen Befunde.

Abb. 10: Maligner Herdbefund (Ueno-Score 5/ BI-RADS 5).

Abb. 11: Befundgrößen aller Tumoren.

Abb. 12: Größendifferenz Histologie – Ultraschall von allen Befunden.

Abb. 13: Benigne Befundgrößen.

Abb. 14: Größendifferenz Histologie – Ultraschall bei benignen Befunden.

Abb. 15: Maligne Befundgrößen.

Abb. 16: Größendifferenz Histologie – Ultraschall bei malignen Befunden.

Abb. 17: Interobserver-Variabilität bei benignen und malignen Befunden.

Abb. 18: Interobserver-Variabilität bei malignen Befunden.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology; bezeichnet die vom ACR entwickelte Einteilung der Brustdichte bei der Mammographie in 4 Dichtetypen: ACR I-IV
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
DCIS	Duktales Karzinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DVD	Digital Versatile Disc (englisch für digitale vielseitige Scheibe)
et al.	et alii (lateinisch für und andere)
FEM	Finite-Elemente-Methode
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
HB	Herdbefund
IARC	International Association on Research of Cancer
LED	Light Emitting Diode
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
n	Stichprobenumfang
Tab.	Tabelle

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Thesen

1. Die Größe des Mammakarzinoms ist ein entscheidendes Kriterium in der operativen Therapieplanung. In dieser interventionellen Planung hat sich in den letzten Jahren die Mammasonographie als diagnostisches Element etabliert.
2. Eine relativ junge Erweiterung im Gebiet der Sonographie ist die Methode der Sonoelastographie. Durch dieses Ultraschallverfahren ist es möglich, den Zusammenhang zwischen Gewebestruktur und Elastizitätseigenschaften des Gewebes zu ermitteln. Die Veränderungen der Elastizitätseigenschaften im Gewebe werden bildlich dargestellt.
3. Im Rahmen dieser prospektiven Untersuchung sollte ermittelt werden, ob die sonographische Größenbestimmung von Mammatumoren durch die Sonoelastographie im Vergleich zum B-Bild verbessert werden kann.
4. Im Mai 2004 sowie im Zeitraum April 2007 bis Juli 2008 wurden insgesamt 92 Patientinnen mit 100 operativ zu entfernenden Mammaläsionen (23 benigne, 77 maligne) in diese Studie eingeschlossen. Die Ultraschalluntersuchungen erfolgte mit dem Hitachi EUB 8500®.
5. In unserer gesamten Untersuchung findet sich bei beiden Ultraschallverfahren eher eine sonographische Unterschätzung der Befunde.

6. Bei Auswertung der Daten für die benignen Befunde zeigt sich, dass das konventionelle B-Bild und die Sonoelastographie beide gleich weit von der „wahren“ histologischen Größe abweichen.
7. Bei Betrachtung der ausgewerteten Daten der malignen Befunde kann durch die Sonoelastographie im Gegensatz zum B-Bild eine Verbesserung der Größenbestimmung um 13,0 % erreicht werden. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant im χ^2 -Test ($p = 0,0939$).
8. Bei Auswertung der Interobserver-Variabilität findet sich eine um 27,3 % geringere Interobserver-Variabilität mit der Sonoelastographie. Dies spricht für die Sonoelastographie als präoperatives Verfahren, da sie weniger untersucherabhängig ist als das konventionelle B-Bild.
9. Die Sonoelastographie misst bei malignen, tiefer als 1 cm unter der Haut gelegenen Läsionen präziser als das B-Bild (nicht signifikant, $p = 0,2932$).
10. Die Sonoelastographie könnte einen weit verbreiteten Einsatz als Verfahren zur Therapieentscheidung neoadjuvante Chemotherapie oder primäre Operation sowie zur präoperativen Größenbestimmung von Mammaläsionen eingesetzt werden, wenn sich die in unserer Studie gezeigten Vorteile der Sonoelastographie in großen prospektiven Multicenterstudien als signifikant bestätigen lassen.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Marek Zygmunt, Direktor der Universitätsfrauenklinik und Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Greifswald, für die Überlassung des Themas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Ohlinger, Leiter des Interdisziplinären Brustzentrums der Universitätsfrauenklinik Greifswald, für sein beständiges Vorantreiben der Arbeit, seine Unterstützung und fachliche Beratung.

Ebenso gilt meine Anerkennung und mein Dank Frau Dr. med. Susanne Grunwald und allen Ärzten des Brustzentrums für die unermüdliche Betreuung dieser Studie und die Durchführung und Anleitung der Sonographieuntersuchungen.

Mein Dank gilt auch allen Frauen, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen und ihre Zeit zur Verfügung gestellt haben.

Ferner danke ich Frau Susanne Bernstein, Frau Iris Erdmann und allen Schwestern des Brustzentrums, die mir bei Problemen immer behilflich waren.

Meinem Bruder Philipp bin ich dankbar für seine geduldige Unterstützung bei technischen Problemen.

Lieben Dank auch an alle meine Freunde (besonders den Korrekturleserinnen Marie, Katja, Kathrin und Jule) die mich immer wieder aufgemuntert und ermutigt haben. Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie an mich glauben und mich immer unterstützt haben. Vielen Dank!