Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

3D-Sonographie zur präoperativen Bestimmung der Tumorgröße bei Mammakarzinom

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Maraden Alexander Zak Pandjaitan,
geb. am 29.11.1988 in Bogor,
aus Rostock

Rostock, Dezember 2014

Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger

urn:nbn:de:gbv:28-diss2016-0126-7

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Gerber, Direktor der Uni-Frauenklinik, Klinikum Südstadt Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Karlheinz Hauenstein, Institutsdirektor der Radiologie, Universitätsklinikum Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Ohlinger, Leiter interdisziplinäres Brustzentrum, Universitätsklinikum Greifswald

Tag der Einreichung: 17.12.2014

Tag der Verteidigung: 09.12.2015

Mut steht am Anfang des Handelns, Glück am Ende.

Demokrit (470-380), griech. Philosoph

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III
1. Einleitung 1
1.1. Zielsetzung 1
1.2. Mammakarzinom 2
1.2.1. Definition 2
1.2.2. Epidemiologie 2
1.2.3. Diagnostik 2
1.2.4. Therapie 3
2. Patienten und Methoden 5
2.1. Patientenauswahl 5
2.2. Sonographische Methoden 7
2.2.1. B-Mode 7
2.2.2. Tissue Harmonic Imaging 9
2.2.3. Compound Imaging 9
2.2.4. Elastographie 10
2.2.5. Drei dimensionale Sonographie 10
2.3. Arbeitsablauf 11
2.4. Statistische Auswertung 13
3. Ergebnisse 15
3.1. Patientencharakteristik 15
3.2. Sonographische Messungen 19
3.2.1. Allgemeiner Mittelwertvergleich 19
3.2.2. T-Teste 20
3.2.3. Mittelwertvergleich nach dem histologischen Tumortyp 25
3.2.4. Mittelwertvergleich nach der Brustdichte 26
3.2.5. Mittelwertvergleich nach dem histologischen Differenzierungsgrad 29
3.2.6. Tumorgrößenbestimmung bei Mammakarzinomen ≤ 20 mm vs. > 20mm 30
3.2.7. Verschätzung bei der Tumorgrößenbestimmung 32
3.3. Korrelation und Regression 35
3.4. Streudiagramme und Regressionslinien 36
3.5. Bland-Altman Plots 40
4. Diskussion 48

4.1. Ergebnisse 48
4.2. Patientencharakteristik 48
4.3. Ultraschallmethoden 49
4.4. Tumorgröße 52
4.5. Histologischer Tumortyp 55
4.6. Brustdichte 56
4.7. Histologischer Differenzierungsgrad 57
4.8. Operatives Management 57
4.9. Methodenkritik 59
5. Zusammenfassung 64
6. Thesen 66
7. Literaturverzeichnis 68
8. Anhang 73

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CISH	Chromogene in Situ Hybridisation
CUP	Cancer of unknown primary
CI1	Compound-Imaging ohne Randsaum
CI2	Compound-Imaging mit Randsaum
DCIS	Duktales Karzinom in Situ
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IDC	Invasives duktales Karzinom
IDLC	Invasives duktales lobuläres Karzinom
ILC	Invasives lobuläres Karzinom
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	Not otherwise specified
RTE	Real-Time-Elastographie
TG	Tumorgröße
THI	Tissue Harmonic Imaging
US1	B-Mode-Ultraschall ohne Randsaum
US2	B-Mode-Ultraschall mit Randsaum
3D1	3D-Ultraschall ohne Randsaum
3D2	3D-Ultraschall mit Randsaum

1. Einleitung

1.1. Zielsetzung

Das Mammakarzinom profitiert von den medizinischen Fortschritten in den letzten Jahren. Dieses spiegelt sich in der guten Prognose dieser Krebsart mit einer durchschnittlichen 5-Jahresüberlebensrate nach der Diagnosestellung von 83-87 % wider [1]. Diese hohe Überlebensrate wurde zum Teil durch eine gute Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen erreicht. In der Diagnostik von Mammakarzinomen ist es von großer Bedeutung, dass die Erkrankung möglichst frühzeitig entdeckt und adäquat therapiert wird. Für eine adäquate Therapie wird eine präzise Diagnostik einschließlich der Tumorgrößenbestimmung vorausgesetzt. Die Qualität der Diagnostik hängt einerseits von der Berufserfahrung des Untersuchers und andererseits von der Aussagekraft diagnostischer Hilfsinstrumente ab. Es stehen heutzutage mehrere bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Mammakarzinomen zur Verfügung. Neben der Mammographie und dem MRT spielt die Sonographie eine sehr wichtige Rolle in der Diagnostik. Es gibt mehrere Ultraschallmethoden, die sich vom Wirkprinzip und vom Nutzen unterscheiden. Häufig wird aufgrund von Zeitmangel und finanzieller Knappheit die Ultraschalluntersuchung auf die konventionelle B-Mode-Untersuchung beschränkt. Dabei könnten wichtige Diagnose-Informationen verloren gehen, wenn die eine oder die andere Methode nicht in die Untersuchung einbezogen wird. Aber welche Ultraschallmethode ist für die präoperative Tumorgrößenbestimmung bei Mammakarzinompatienten am besten geeignet?

3D-Sonographie ist eine der neueren Methoden in der Diagnostik von Brusterkrankungen. Durch die Darstellung einer zusätzlichen koronaren Ebene werden wichtige Informationen gewonnen, die bei der konventionellen 2D-Methode nicht zu sehen sind und die wesentlich auch zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden beitragen [2]. Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die Analyse, ob durch 3D-Sonographie (3D) eine exaktere präoperative Tumorgrößenbestimmung von Mammakarzinomen im Vergleich zu den anderen Ultraschallmethoden, wie dem konventionellen B-Mode-Ultraschall (US), dem Compound-Imaging (CI) und der Real-Time-Elastographie (RTE), möglich ist. Das sekundäre Studienziel ist es, eine bessere Entscheidung hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen (OP-Planung) durch eine exaktere präoperative Tumorgrößenbestimmung treffen zu können, um z.B. unnötige Operationen in Form von Zweiteingriffen bei R1-Resektion zu vermeiden.

1.2. Mammakarzinom

1.2.1. Definition

Das Mammakarzinom ist die maligne Entartung der Brustdrüse. Die Brustdrüse besteht aus Drüsengewebe und Stroma. Letzteres ist wiederum unterteilt in spezifisches Mantelstroma, welches Gangsystem und Läppchen umhüllt, sowie dichtes interlobuläres fibröses Stroma und schließlich Fettgewebe [3].

Der häufigste Subtyp ist mit 60-70% aller Karzinome das invasiv duktale Karzinom (IDC) ohne spezifische Merkmale, das als IDC-NOS (not otherwise specified) bezeichnet wird. Ihm folgt mit ca. 15% das invasiv lobuläre Karzinom. Die duktalen Karzinome mit spezifischer Differenzierung zeigen zahlreiche Subtypen, wobei der einzelne Subtyp zahlenmäßig nur jeweils wenige Prozente ausmacht [4]. Ferner gibt es primäre Malignome der Brust, die sich nicht aus Brustdrüsengewebe entwickeln, z.B. maligne Lymphome und Sarkome [5].

1.2.2. Epidemiologie

Mit rund 72.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Die Hälfte der betroffenen Frauen erkrankt vor dem 65. Lebensjahr, jede Zehnte ist bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre, ein Alter, in dem die meisten übrigen Krebserkrankungen zahlenmäßig noch kaum eine Rolle spielen [1]. Mammakarzinom ist auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen [6]. Jede 8. bis 10. Frau wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken [7].

1.2.3. Diagnostik

Die Basisdiagnostik jeder suspekten Brustveränderung besteht aus der klinischen Untersuchung, der bildgebenden Diagnostik und der histologischen Verifizierung. Nur die Anwendung aller drei Maßnahmen führt zu einer exakten Diagnose [8]. Die klinische Untersuchung der Brust besteht aus der äußeren Betrachtung (Inspektion) und der Tastuntersuchung (Palpation). Sie ist ein integraler Bestandteil des gesetzlichen Krebs-Früherkennungsprogramms bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr. Ein großer Anteil (64%) der Mammakarzinome wird jeweils durch die Patientin selbst entdeckt [9]. In der bildgebenden Diagnostik stehen Mammographie, Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) im Vordergrund. In Deutschland wurde zwischen 2005 und 2008 das Mammographie-Screening eingeführt. Frauen zwischen 50 und 70

Jahren werden seitdem alle 2 Jahre zu einer Röntgen-Untersuchung der Brust eingeladen. Als Folge stiegen die Erkrankungsraten sprunghaft an, die aufgrund der mit Hilfe des Screenings aufgedeckten Erkrankungsfälle zurückzuführen sind [1]. 85% der Brusttumore werden mit Hilfe der Mammographie erkannt [9]. Bei jungen Patientinnen ist eine ausreichende Beurteilung der Mammographie aufgrund der hohen Dichte des Drüsenparenchyms nicht gegeben, daher ist in den meisten Fällen die Durchführung dieser Untersuchung vor dem 35. Lebensjahr nicht sinnvoll [10]. Bei Frauen zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr mit einer hohen Brustdichte wurde die höchste Rate von falsch positiven Ergebnissen gezeigt [11]. Deshalb wird die ergänzende Ultraschalluntersuchung bei Patientinnen mit hoher Brustdichte empfohlen [12, 13]. Die Sonographie der Brust ist als Zusatzmethode bei tastbaren Resistenzen in der Brust oder bei auffälligem Mammographie-Befund unverzichtbar geworden. Als dynamisches Verfahren ist die Sonographie vom Untersucher abhängig und daher im Vergleich zur Mammographie weniger zu standardisieren [14]. Nach den S3-Leitlinien zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland ist eine Mammasonographie nach einer Mammographie, die mit BI-RADS 4 oder 5 befundet wurde, obligat durchzuführen [7]. Ein großer Vorteil von Sonographie im Vergleich zu Mammographie ist die bessere Beurteilung der Läsion bei dichtem Parenchym [14]. Obwohl MRT eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Mammakarzinomen, besonders bei kleinen Befunden, besitzt, scheint eine standardisierte präoperative Untersuchung mit MRT nicht erforderlich, wenn eine Kombination von Mammographie und Sonographie präoperativ erfolgte [15]. Der unklare mammographische oder sonographische Herdbefund stellt in der Regel keine Indikation zur MR-Mammographie dar, da hier eine rasche kostengünstige und zuverlässige Abklärung durch perkutane Biopsie möglich ist. Ausnahmen können Situationen bilden, in denen eine sichere räumliche Zuordnung mit konventionellen Verfahren nicht möglich ist (z.B. multiple oder mammographisch nur in einer Ebene nachweisbare Herde, unklarer Tastbefund ohne bildmorphologisches Korrelat in Mammographie und Sonographie) [16].

1.2.4. Therapie

Die operative Therapie beim Mammakarzinom umfasst die Brusterhaltende Therapie (BET), die Ablatio, die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) und die Axilladissektion. Die BET beim Mammakarzinom gilt heute als Standard für die Mehrheit der betroffenen Patientinnen. Durch fortlaufende chirurgische Weiterentwicklungen und

Qualitätskontrollmaßnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Studien konnte die Rate an BET, auch im multizentrischen Setting bei postmenopausalen Frauen mit negativem Nodalstatus, auf bis zu 77% gesteigert werden [17]. Besonders für Tumoren, die kleiner als 2 cm und die R0 zu resezieren sind, ist die BET die Therapie der Wahl. Für die Tumoren, die kleiner als 4 cm sind, hat die Mastektomie laut einer prospektiven Langzeitstudie keinen signifikanten Vorteil bezüglich Rezidiv (lokal oder systemisch) und Gesamtüberleben im Vergleich zu der BET [18]. Eine Reihe von prospektiven Studien zeigten, dass eine Radiatio nach BET das lokalrezidivfreie Überleben und das krankheitsspezifische Überleben signifikant verbessern kann [19]. Bei der Mastektomie wird zwischen der radikalen klassischen und der modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) unterschieden. Die radikale klassische Mastektomie nach Halsted und Rotter wird heutzutage aufgrund der erheblichen Folgeschäden, wie eingeschränkte Beweglichkeit von Arm und Schulter, Lymphödem von Arm und Hand, und große Narben, weniger eingesetzt [20, 21]. Sie sollte heute nur bei Tumoren angewandt werden, die den *Musculus pectoralis major* infiltrieren und noch keine Fernmetastasierung verursachen [7]. Bei MRM werden die Brustdrüse, axilläre Lymphknoten und Pektoralisfaszie entfernt und die Pektoralismuskeln belassen [14]. Die SLNB wird bei Patienten mit einem invasiven Mammakarzinom mit unauffälligem klinischen und sonographischen axillären Befund durchgeführt [6]. Bei Patienten mit einem invasiven Mammakarzinom mit einem klinisch oder sonographisch auffälligen axillären Befund wird die axilläre Dissektion wird indiziert [6].

Ergänzend zu der operativen Therapie stehen die Chemo-, Strahlen-, Hormon- und Immuntherapie zur Verfügung. Langzeitstudien haben gezeigt, dass es keinen Unterschied in Bezug auf krankheitsfreies Überleben und auf Gesamtüberleben zwischen einer primären Chemotherapie und einer adjuvanten Chemotherapie gibt [22]. Es ist heutzutage bekannt, dass die Therapie einer BET mit Bestrahlung die Rekurrenzrate auf einen sehr niedrigen Level reduzieren kann, was mit dem Ergebnis einer Mastektomie zu vergleichbar ist [23]. Das Antiöstrogen Tamoxifen als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator hat aufgrund jahrzehntelangen Erfahrungen eine große Bedeutung in der Therapie. Bei den postmenopausalen Frauen wird Tamoxifen jedoch zunehmend von Aromatasehemmern verdrängt [24]. Ca. 25% der Mammakarzinome exprimieren das Onkogen HER2/neu (humaner epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor), mit dem der monoklonale Antikörper Trastuzumab reagiert und auf diese Weise das Wachstum von Tumorzellen hemmt [25].

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenauswahl

Insgesamt wurden in dieser Studie 93 Patientinnen untersucht, bei denen die Bildgebung mit 3D-Ultraschall bei der Diagnosestellung des Mammakarzinoms erfolgte. Diese Patientinnen wurden in dem Jahr 2010 und 2011 in Universitäts-Frauenklinik (UFK) Rostock diagnostiziert und therapiert. Die Einschlusskriterien waren:

- Histologisch gesichertes Mammakarzinom
- Präoperativ sonographisch darstellbarer Herdbefund
- Vollständige klinische und sonographische Untersuchung einschließlich der 3D-, B-Mode-, Compound-Imaging- und Elasto-Sonographie.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Primäre Chemotherapie
- Präinvasive Läsion (z.B. DCIS)
- Operation > 4 Wochen nach Ultraschalluntersuchung bzw. keine operative Therapie

Die Patientinnen wurden in verschiedenen Untergruppen nach den oben genannten Faktoren (Nodalstatus, Rezeptorenstaus und etc.) eingeteilt:

Der Nodalstatus bei den Patientinnen wurde als positiv bewertet, wenn mindestens ein Lymphknoten von dem Tumor befallen ist. Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR) von den Tumorzellen der Patientinnen wurden als positiv bewertet, wenn der Immunreaktive Score (IRS) größer als Null ist. Die Bewertung als ER-/PR-positiv erforderte mindestens 1 % positive Tumorzellkerne. Der HER2-Rezeptorstatus von den Tumorzellen der Patientinnen wurde als positiv bewertet, wenn der Score +3 (mäßig bis stark positiv) war oder wenn der Score +2 (schwach positiv) war und nach einem CISH-Test (Chromogene In Situ Hybridisation) eine Amplifikation des HER2-Gens nachgewiesen werden konnte. Der Ki-67-Status wurde als positiv bewertet, wenn das Antigen in mehr als 14% der Zelle einer Zellpopulation zu finden war.

Anhand der histologischen Tumorgröße wurden die 93 Tumoren nach der TNM-Klassifikation (Classification of Malignant Tumours) eingeteilt, welche eine prognostische Aussage und Therapieplanung anhand des Tumorstadiums erlaubt. Das Tumorstadium pT1a beinhaltet Tumoren, deren Tumorgröße ≤ 5 mm ist, pT1b > 5 mm und ≤ 10 mm, pT1c > 10 mm und ≤ 20 mm und schließlich pT2 > 20 mm und ≤ 50 mm. Das Tumorstadium pT3 beinhaltet Tumoren mit einer Tumorgröße > 50 mm. pT4-Tumore sind Tumore, die in die Brustwand und/oder in die Haut eingewachsen sind.

Die Brustdichte der Patientinnen wurde nach dem Schema des American College of Radiology (ACR) in 4 verschiedene Grade unterteilt; ACR 1: überwiegend lipomatös, Drüsenanteil < 25% (Involutionsbrust); ACR 2: fibroglandulär, Drüsenanteil von 25 bis 50%; ACR 3: inhomogen dicht, Drüsenanteil von 51 bis 75% und schließlich ACR 4: ausgesprochen dicht, Drüsenanteil > 75%.

Ein weiterer Aspekt der Tumorklassifikation ist der Differenzierungsgrad von Tumoren, welcher nach der Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) anhand der tubulären Formation, des nuklearen Pleomorphismus und der Mitosenanzahl in drei Grade eingeteilt wird; G1: gut differenziertes bösartiges Gewebe, G2: mäßig differenziertes bösartiges Gewebe und G3: schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe.

Die Tumore wurden nach ihrem histologischen Tumortyp anhand der WHO-Klassifikation der Mammakarzinome in die Untergruppen eingeteilt; invasives duktales Karzinom (IDC), invasives lobuläres Karzinom (ILC), gemischtes invasives duktales und lobuläres Karzinom (IDLC) und sonstige Subtypen (invasives tubuläres, muzinöses, papilläres und polymorphes gemischtes Karzinom).

Abhängig von der operativen Therapie wurden die Patientinnen in Untergruppen eingeteilt. Hier wurde die Brusterhaltende Therapie (BET) von der Ablatio mammae unterschieden. Einige Tumore wurden bei dem ersten Eingriff nicht im Gesunden entfernt, so dass ein zweiter Eingriff in Form von einer Nachresektion oder einer Ablatio folgte.

2.2. Sonographische Methoden

Ultraschall wird definiert als hochfrequente Schallwellen, die über 20 kHz und damit über der Hörgrenze liegen. Die in der medizinischen Ultraschalldiagnostik eingesetzten Geräte arbeiten im Mega-Hertz-Bereich im Allgemeinen mit Frequenzen von 2–16 MHz. Je höher die Frequenz des abgestrahlten Schalls ist, desto besser ist die Auflösung des erhaltenen Bildes. Die Eindringtiefe des Schalls nimmt dagegen mit zunehmender Frequenz ab [26].

Mit der Schallausbreitung gehen wie in der Wellenoptik die Phänomene Reflexion, Brechung, Beugung, Streuung und Absorption einher. In biologischen Geweben werden Schallwellen teils reflektiert, teils transmitiert. Der sonographische Bildaufbau zu einem anatomischen Organ entsteht durch rücklaufende Echosignale infolge von Impedanzunterschieden an Grenzflächen. Mit zunehmendem Schallwellenwiderstand kommt es zu einer Erhöhung des Reflexionsgrades; bei sehr hohen Dichteunterschieden (z.B. im Übergang von Weichteilgewebe zu Knochen, Kalk oder Luft) bis zur totalen Reflexion. Hinter Grenzflächen mit hoher Impedanz (z.B. Steine) entsteht ein Schallschatten durch Totalreflexion [27].

2.2.1. B-Mode

Das Prinzip ist, dass reflektierte Ultraschallimpulse entsprechend ihrer Intensität in unterschiedlich hellen Bildpunkten auf dem Bildschirm dargestellt werden. Die Schallwellen werden fächerförmig oder parallel in das Gewebe eingestrahlt, nach ihrer Reflexion im Gewebe wieder empfangen und entsprechend ihrem zeitlichen Eintreffen, Zeile für Zeile, aneinandergereiht und dabei wird ein zweidimensionales Schnittbild erzeugt [27]. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren erfolgt nach Tumor-Form, -Achse, -Rand, Echogenität, Schallfortleitung, echoreichem Randsaum (spricht gegen Gutartigkeit), Verkalkungen und Veränderungen im umgebenden Gewebe (Tab. 1). Nach diesen Kriterien werden die Befunde in Kategorie 0 bis 5 der ACR-BI-RADS®- Ultraschall- Klassifizierung eingeteilt (Tab. 2). Zur Ergänzung zum ACR können die Befunde nach ihrer Komprimierbarkeit, Verschieblichkeit, nach Lymphknoten und 3D-Kriterien beurteilt werden [28].

Tabelle 1: Schematische Darstellung der wichtigsten Befundkriterien Form, Achse, Rand, Echogenität, Schallfortleitung und Veränderung im umgebenden Gewebe [28].

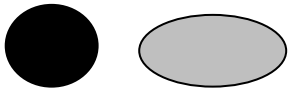
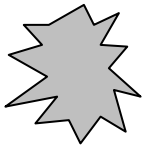
	Benigne	Maligne
Darstellung		
Form	Rund, oval	Irregulär
Achse	Indifferent, horizontal	Vertikal
Rand	Glatt, gelappt	Unscharf
Echogenität	Echofrei, echoarm	Echoarm, komplex
Schallfortleitung	Dorsale Schallverstärkung	Dorsale Schallabschwächung od. Schallauslöschung
Veränderungen im umgebenden Gewebe	Verdrängendes Wachstum, Kompression der umgebenden Gewebestrukturen	Infiltratives Wachtum, Architekturstörungen vom umgebenden Gewebe

Tabelle 2: ACR-BI-RADS®- Ultraschall- Klassifizierung. Das ACR BI-RADS®-US-Lexicon sieht zusätzlich die Kategorie 6 für histologisch gesicherte Malignität vor. Um für die sonographische Dignitätsbeurteilung eine klare Trennung der Begriffe zu ermöglichen, wurde die Kategorie 6 von der DEGUM-Konsensuskonferenz mehrheitlich abgelehnt. [28]

Kategorie	**Befund**	**Weiteres Vorgehen**
0	Eingeschränkt beurteilbar: z.B. bei Mastektomie und ausgeprägter fibröser Mastopathie mit starker Schallabsorption	Weitere bildgebende Abklärung erforderlich
1	Unauffällig: Normalbefund ohne Herd, Architekturstörung oder Hautverdickung	Keine weiteren Maßnahmen, evtl. ergänzend Vergleich mit Mammographie
2	Gutartig: z.B. Zysten, Lymphknoten, Brustimplantate, verlaufskonstante Narben, verlaufskonstante typische Fibroadenome	Keine Punktion nötig, nur bei Symptomatik
3	Wahrscheinlich gurartig: z.B. solide, ovale, hautparallel orientierte, scharf begrenzte Fibroadenome, komplizierte Zysten und traubenförmige Mikrozysten	Kurzfristige Verlaufskontrolle empfohlen; evtl. Punktion
4	Suspekt: solide Herde ohne obige typische Benignitätskriterien	(Stanz-)Biopsie empfohlen
5	Wahrscheinlich maligne: mehrere typische Malignitätskriterien	Abklärung erforderlich

2.2.2. Tissue Harmonic Imaging

Tissue Harmonic Imaging (THI) ist eine alternative Ultraschallmethode zu der konventionellen B-Mode-Sonographie, bei der die Bilder ausschließlich von hohen Frequenzen gebildet werden [29]. Es wird eine niedrigere Frequenz aus dem Schallkopf ins Gewebe gesendet, aber nur Schallwellen mit der doppelten Frequenz werden zurück aufgenommen und zur Bildgebung verwendet [30]. Diese doppelte Frequenz wird von den ganzen Mischfrequenzen z. B. durch Frequenzfilterung oder Pulsinversion isoliert [29]. Dadurch wird ein kontrastreicheres und artefaktärmeres Bild erzeugt [31]. THI wird bei Patienten mit hohem Fettanteil mit einer hohen Artefaktbildung bevorzugt. Bei diesen Patienten wurde eine signifikante Verbesserung der Sichtbarkeit von Läsionen verzeichnet [29]. Für Patienten mit sonographisch guter Beurteilbarkeit ist die konventionelle B-Bild-Sonographie dem THI überlegen [32]. Diese Ultraschallmethode wurde in unserer Arbeit nicht untersucht.

2.2.3. Compound Imaging

Es gibt zwei unterschiedliche Verfahren des Compound Imagings (CI), nämlich räumliches (spatial) und frequenzabhängiges (frequency) Compound Imaging. Bei dem Spatial Compound Imaging werden Schallwellen aus verschiedenen Winkeln ins Gewebe gesendet, die zum Teil zum Schallkopf hin zurückreflektiert werden. Die aus den verschiedenen Winkeln gewonnenen Einzelinformationen werden in Echtzeit zu einem zwei-dimensionalen Bild zusammengesetzt [33]. Das Frequenzabhängige Compound Imaging erzeugt ein Bild, das aus den verschiedenen Frequenzen der erzeugten Bildschnitte gebildet wird. In einer Studie wurde mit Compound-Imaging eine bessere Bildqualität, Sichtbarkeit bei Läsionen mit niedrigem Kontrastverhältnis und Randbeurteilung der Befunde, im Vergleich zu dem konventionellen Ultraschall und dem Tissue Harmonic Imaging erzielt [29]. Das räumliche (spatial) Compound Imaging reduziert das Auftreten von Artefakten wie Speckle (körnige Interferenzphänomenen), Verzerrung, Rauschen, Signalausfall (dropout) und Verschattung durch Schallbrechung (refractive shadows), wobei die echten Strukturen verstärkt werden. Durch die Verminderung von typischen Artefaktzeichen, wie Verschattung (shadowing) und Signalverstärkung (enhancement) kann die Identifizierung eines Befundes erschwert sein [34].

2.2.4. Elastographie

Eine der ältesten und wichtigsten diagnostischen Methoden von Brustkrebs ist die Palpation [35]. Sie basiert auf der unterschiedlichen Konsistenz, Verschieblichkeit, Verformbarkeit und besonders der Härte zwischen gesunden und pathologischen Geweben [36]. Im Allgemeinen ist das Brustkrebsgewebe härter als normales gesundes Brustgewebe [37]. Allerdings ist die Qualität der Palpation abhängig von der Läsionsgröße, ihrer Tiefe im benachbarten Gewebe und der subjektiven Einschätzung des Untersuchers. Zur objektivierbaren Bestimmung der räumlichen Verteilung der Elastizität spielt daher die Elastographie (RTE) eine wichtige Rolle [36]. Das Prinzip von Elastographie ist, dass Kompression bzw. Druck auf Gewebe eine Verformbarkeit bzw. Dehnung des Gewebes verursacht und je nach Härtegrad des Gewebes wird die Verformbarkeit größer oder kleiner sein [37]. Elastographie ist in der Lage auch solche Tumoren zu visualisieren, die im konventionellen B-Bild nicht darstellbar sind und bisher ggf. nur als Tastbefund auffällig waren [38]. Elastographie wird heutzutage ergänzend zu den konventionellen 2D-US-Methoden durchgeführt. Nicht nur bei der Charakterisierung von Befunden, sondern auch bei der Differenzierung zwischen einer gutartigen und bösartigen Läsion ist die Elastographie vom Nutzen [37]. Bei den Läsionen, bei denen eine Biopsie indiziert ist, und bei einer Unstimmigkeit der Befundeinstufung zwischen BI-RADS 3 und 4a kann die Elastographie hilfreich sein, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen [39]. In einer multizentrischen Studie wurde gezeigt, dass Elastographie die höchste Spezifität in Bezug auf eine gutartige oder bösartige Veränderung im Vergleich zu Mammographie und B-Bild-Ultraschall lieferte [40]. Trotzdem kann Elastographie in der Mammasonographie den 2D- und 3D-Ultraschall nicht ersetzen [41].

2.2.5. Drei dimensionale Sonographie

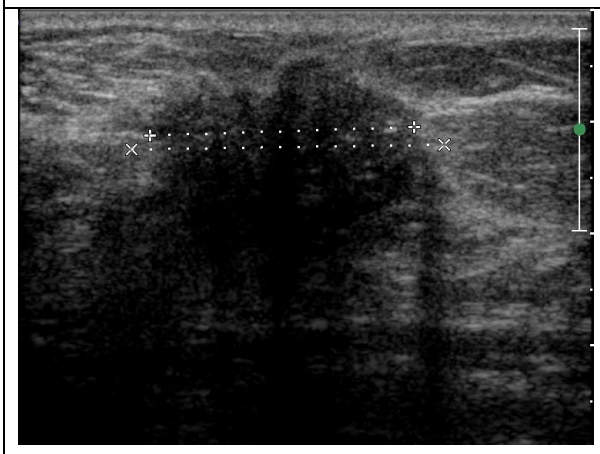
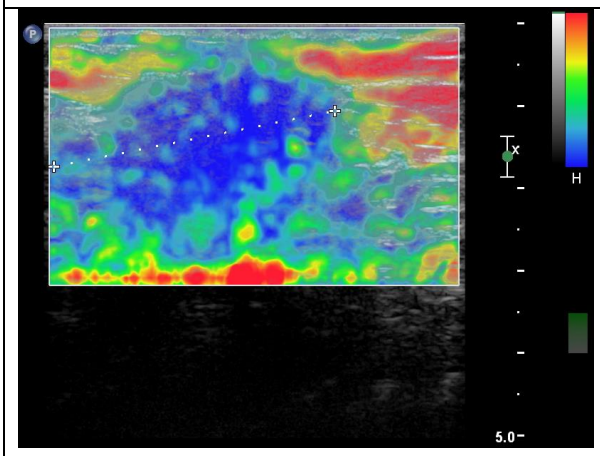
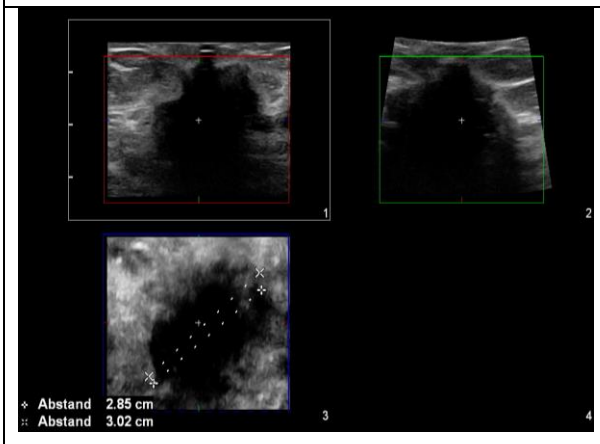
Drei Dimensionale Sonographie (3D) erweitert die konventionelle 2D-Sonographie um eine zusätzliche Darstellungsebene, nämlich die koronare Ebene. Die koronare Ebene kann für diagnostische Zwecke genutzt werden, z.B. zur Beurteilung der Malignität der Läsion durch das Wachstumsmuster des Befundes. Gutartige Tumoren zeigen eher Kompressionsmuster und bösartige eher Retraktions- oder Sternmuster auf [42–44]. Sogar Tumoren, bei denen der größte Durchmesser kleiner als 1 cm ist, können in der koronaren Ebene anhand des Retraktionsmusters erkannt werden [2]. Ein anderer Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit zur Messung des Tumorvolumens, z.B. im

Rahmen der Tumorkontrolle unter neoadjuvanter Chemotherapie [45]. 3D-Sonographie kann auch zur Probengewinnung durch Nadelbiopsie genutzt werden. Dabei liefert 3D-Sonographie eine bessere Einsicht der Topographie von dem Tumor und dem umgebenden Gewebe, was zu einer Reduzierung von falsch-negativen Ergebnissen führt [46]. Letztendlich hat die 3D-Sonographie fast die gleiche diagnostische Genauigkeit wie die konventionelle Sonographie [47].

2.3. Arbeitsablauf

Jede Patientin wurde von einem Facharzt für Gynäkologie mit 5 Jahren Erfahrung in der Mammasonographie aufgenommen und mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden (B-Mode-Ultraschall (US), Compound-Imaging (CI), Real-Time-Elastographie (RTE) und 3D-Ultraschall (3D)) untersucht. Die Datensätze wurden im DICOM-Format gespeichert. Patientenunabhängig wurde in einem Review der Datensätze der jeweils größte Tumordurchmesser in den verschiedenen Ultraschallmethoden gemessen.

Bei einigen Tumoren war in der Bildgebung zusätzlich zu dem echoarmen Zentrum ein echoreicher Randsaum zu beobachten. Bei einem eindeutigen Vorhandensein eines Randsaumes wurde der Tumor zweimal ausgemessen, nämlich der größte Tumordurchmesser ohne Randsaum (US1, CI1, 3D1) und mit Randsaum (US2, CI2, 3D2) (Abb. 1,2 und 4). Bei der Bildgebung des Mammakarzinoms mit der Methode Elastographie (RTE) existierte im Vergleich zu den anderen Ultraschallmethoden kein typischer echoreicher Randsaum, der häufig den Tumor komplett umrandet, sondern ein diffuser hellblauer Randbereich, der an dem zentralen dunkelblauen Bereich angrenzt. In dieser Studie wurde bei der Tumorgrößenbestimmung mit der Methode RTE stets die längste Ausdehnung des zentralen dunkelblauen Bereiches mit dem randlichen hellblauen Bereich gemessen, so dass es bei der RTE für jeden einzelnen Tumor nur einen Messwert gab (Abb. 3). Bei der Methode 3D-Ultraschall wurde der Tumor in drei verschiedenen Ebenen, der transversalen, sagittalen und der zusätzlich zu dem 2D-Ultraschall vorhandenen frontalen bzw. koronaren Ebene dargestellt. Der größte Durchmesser wurde jeweils in der koronaren Ebene (Z-Ebene) gemessen (Abb. 4).

	Abb. 1: Compound-Imaging-Ultraschallbild von einem Mammakarzinom mit vorhandenem Randsaum. Messlinien zeigen den größten Durchmesser des Tumors in horizontaler Richtung, jeweils ohne Randsaum (CI1; +-gestrichelte Messlinie) und mit Randsaum (CI2; x-gestrichelte Messlinie)
	Abb. 2: B-Mode-Ultraschallbild von einem Mammakarzinom mit vorhandenem Randsaum. Messlinien zeigen den größten Durchmesser des Tumors in horizontaler Richtung, jeweils ohne Randsaum (US1; +-gestrichelte Messlinie) und mit Randsaum (US2; x-gestrichelte Messlinie).
	Abb. 3: Elastographie-Bild (RTE) von einem Mammakarzinom. Die Messlinie zeigt den größten Durchmesser des Tumors (+-gestrichelte Messlinie).
	Abb. 4: 3D-Ultraschallbild von einem Mammakarzinom mit vorhandenem Randsaum in multiplanarer Darstellung (rot: transversale, grün: sagittale Ebene, blau: koronare/Z-Ebene). Die Messlinien zeigen den größten Durchmesser des Tumors in der Z-Ebene, jeweils ohne Randsaum (3D1; +-gestrichelte Messlinie) und mit Randsaum (3D2; x-gestrichelte Messlinie).

Die sonographischen Bilder wurden mit dem Ultraschallgerät Philips iU22® (Koninklijke Philips Electronics N.V., Amsterdam, Niederlande) aufgenommen. Es wurde die Ultraschallsonde L12-5 Linear Array (5 bis 12 MHz) für die zwei-dimensionalen Bilder und die Sonde VL13-5 Volume Linear Array (5 bis 13 MHz) für die drei-dimensionalen Bilder benutzt.

Nachdem die Tumore mit Hilfe einer Stanzbiopsie als ein Mammakarzinom histologisch gesichert waren, wurden sie operativ entfernt und anschließend dem histopathologischen Labor der UFK-Rostock für die postoperative histologische Bearbeitung der Präparate überreicht.

Aus dem histologischen Tumorbefund und der ambulanten Akte aus den Patientenakten im Archiv wurden erfasst: Patientenname, Geburtsdatum, Untersuchungsdatum, Brustdichte, histologische Tumorgröße, Tumorgrad, Tumortyp, Status von Östrogen-, Progesteron-, HER2-Rezeptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Nummer 2) und Ki-67, Resektionsstatus (R0 oder R1) mit oder ohne Zweiteingriff und Nodalstatus.

Anhand der histologischen Tumorgröße konnten Differenzwerte zu den mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden gemessenen Tumorgrößen ermittelt werden. Aus diesen Differenzwerten wurden mehrere statistische Auswertungen durchgeführt.

2.4. Statistische Auswertung

Um die Vorhersagekraft einer Ultraschallmethode bei der Bestimmung der präoperativen Tumorgröße zu ermitteln, wurden mehrere statistische Berechnungen mit Hilfe des statistischen Programms SPSS Stastistics 20® (Statistical Package for the Social Sciences) durchgeführt. Alle Daten wurden zunächst in einer Tabelle (Microsoft Excel®) erfasst, bevor diese in das Programm SPSS übertragen wurden.

Um die Stärke des Zusammenhanges zwischen den einzelnen Ultraschall-Methoden und der Histologie zu ermitteln, wurden Korrelations- und Regressionsberechnungen mit dem Programm durchgeführt. Bei der Korrelationsberechnung spielt der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) die zentrale Rolle. Je näher der Betrag von r

bei 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang [48]. Die Korrelation beschreibt die Stärke des Zusammenhangs, während die Regression eine unterstellte Kausalrichtung des Zusammenhangs misst.

Die Hauptfunktion einer Regressionsanalyse besteht darin, eine mathematische Gleichung zu finden, die die Art des Zusammenhanges zwischen zwei metrischen Merkmalen optimal beschreibt [48]. Der Regressionskoeffizient (b) definiert die Steigung der Formellinie in dem Streudiagramm. Je dichter der Wert an dem Wert 1 liegt, desto höher ist der lineare Zusammenhang zwischen der Histologie und der Ultraschall-Methode. Bei einer funktionellen mathematischen Formel y=bx+a ist nicht nur die Steigung (b=Regressionskoeffizient) entscheidend für die Stärke der Vorhersage einer Methode, sondern auch die Verschiebungskonstante (a=Verschiebung der Formellinie gegen die y-Achse). Der Wert a soll möglichst an dem Wert Null liegen, so dass im Idealfall die Formellinie über die Koordinate (0;0) verläuft [49, 50].

Für eine bildliche Darstellung von den einzelnen Messwerten wurden Streudiagramme und Bland-Altman-Plots generiert. In dem Streudiagramm wurde die histologische Tumorgröße gegenüber der mit dem Ultraschall gemessenen Tumorgröße dargestellt. Zu jedem Streudiagramm wurde die zu den Messpunkten passende Formellinie gezeichnet. Jede Funktionslinie besitzt einen prädiktiven Wert **(**R^2). Der prädiktive Wert (R^2=Korrelationswert nach Pearson in Quadrat) besagt die prädiktive Stärke einer Methode bei der Einschätzung einer bestimmten Größe. Je dichter R^2 an dem Wert 1 liegt, desto genauer sagt eine Methode über die zu bestimmende Größe voraus [50], [51]. In dem Bland-Altman Plot wurde der Mittelwert aus der Summe von der histologischen und der mit Ultraschall gemessenen Tumorgröße gegenüber der Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit Ultraschall gemessenen Tumorgröße dargestellt [52].

Die Überlegenheit einer Methode gegenüber einer anderen Methode wurde mittels T-Test für abhängige Stichproben untersucht. T-Test dient dazu, um für zwei abhängige Stichproben mit normalverteilten Merkmalen zu prüfen, ob sich die Werte eines oder mehrerer Merkmale signifikant verändern [50]. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

In dieser retrospektiven Studie wurden in den Jahren 2010 bis 2011 93 maligne Brustläsionen bei 93 Patientinnen untersucht. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 62 Jahre, das Minimum war 34 und das Maximum war 89 Jahre.

Die Patientinnen wurden nach der histologischen Tumorgröße, dem Differenzierungsgrad, dem Tumortyp, ihrer Brustdichte, dem Nodal- und Rezeptorstatus des Tumors, sowie der operativen Therapie in Untergruppen unterteilt (Tab. 3).

Tabelle 3: Patientencharakteristik

Patienten-Merkmal	**Häufigkeit (n)**	**Prozent**
Alter		
<50 Jahre	15	16,1
>= 50 Jahre	78	83,9
Durchschnittsalter	62	
Histologische Tumorgröße		
pT1a	1	1,1
pT1b	24	25,8
pT1c	40	43
pT2	28	30,1
Differenzierungsgrad		
G1	16	17,2
G2	56	60,2
G3	21	22,6
Tumortyp		
Inv. Duct. Ca	66	71
Inv. Lob. Ca	15	16,1
Gemischtes Duct. u. Lob. Ca	7	7,5
Sonstige	5	5,4
Brustdichte		
ACR 1	5	9,6

ACR 2	15	28,8
ACR 3	30	57,7
ACR 4	2	3,9
Nodal-Status		
Negativ	69	74,2
Positiv	24	25,8
Estrogenrezeptor		
Positiv	76	81,7
Negativ	17	18,3
Progesteronrezeptor		
Positiv	70	75,3
Negativ	23	24,7
HER2-Rezeptor		
Negativ	89	95,7
Positiv	4	4,3
Ki-67		
<= 14%	46	49,5
> 14%	47	50,5
Primäre Operation		
BET	64	68,8
Ablatio	29	31,2
Zweiteingriff		
Keine	80	86
Nachresektion	8	8,6
Ablatio	5	5,4

In dem Tumorstadium pT1 wurden insgesamt 65 Tumoren (69,9%) diagnostiziert. Ein Tumor war im Stadium pT1a (1,1%), 24 Tumoren (25,8%) wurden dem Stadium pT1b zugeordnet und 40 Tumoren dem Stadium pT1c (43%). In dem Stadium pT2 wurden 28 Tumoren (30,1%) diagnostiziert. Unter den Patientinnen gab es niemanden mit einer Tumorgröße, welche dem Stadium pT3 und pT4 entsprach.

Die Aufteilung der Patientinnen (n=93) nach dem Differenzierungsgrad ergab folgende Verteilung: 16 Patientinnen (17,2%) besaßen einen gut differenzierten Tumor (G1), ein mittelgradig differenzierter Tumor (G2) war bei 56 Mammakarzinompatientinnen

(60,2%) zu finden, 21 Patientinnen (22,6%) hatten einen geringgradig differenzierten Tumor (G3).

Aufgrund der unterschiedlichen Genese und des Wachstumsverhaltens der einzelnen Tumorsubtypen wurde bei den Patientinnen der histologische Tumortyp analysiert. Bei 66 Patientinnen (71%) wurde ein invasives duktales Karzinom (IDC) diagnostiziert. Bei 15 Patientinnen (16,1%) wurde ein invasives lobuläres Karzinom (ILC) nachgewiesen, während bei 7 Patientinnen (7,5%) ein polymorph invasives duktales und lobuläres Karzinom (IDLC) erfasst wurde. 5 Patientinnen (5,4%) besaßen einen Tumor mit sonstigen Subtypen (invasives tubuläres, muzinöses, papilläres und gemischtes Karzinom).

Während 5 Patientinnen (9,6%) eine Brustdichte vom Grad 1 nach dem Schema des American College of Radiology (ACR1) besaßen, hatten 15 Patientinnen (28,8%) eine Brustdichte vom Grad 2 (ACR 2). Eine Brustdichte vom Grad 3 (ACR 3) war bei 30 Patientinnen (57,7%) zu finden. 2 Patientinnen (3,9%) besaßen eine Brustdichte vom Grad 4 (ACR4). Bei 41 von 93 Patientinnen lag keine Angabe zur Brustdichte vor.

Für das Ausbreitungsstaging und die daraus folgende therapeutische Konsequenz sind der Lymphknoten- und der Rezeptorstatus wichtige Faktoren. Für die Einschätzung der Zellteilungsaktivität einer Zellpopulation wird das Antigen Ki-67 bestimmt. In dieser Studie wurden bei 24 von 93 Patientinnen (25,8%) Lymphknotenmetastasen (pN+) gefunden und ca. drei Viertel der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose nodal-negativ. Östrogenrezeptoren (ER) wurden bei 76 Tumoren (81,7%) und Progesteronrezeptoren (PR) bei 70 Tumoren (75,3%) exprimiert. Der HER2-Rezeptorstatus war bei 4 Tumoren (4,3%) positiv. Eine erhöhte Proliferation (Ki-67 > 14%) war bei 47 Tumoren (50,5%) nachweisbar.

Bei 64 von 93 Patientinnen (68,8%) wurde primär eine BET durchgeführt, während eine primäre Ablatio wurde bei 29 Patientinnen (31,2%) durchgeführt wurde. Ein Zweiteingriff wurde nur bei Patientinnen, die eine primäre BET bekommen haben, benötigt. Bei 13 von 64 Patientinnen (20,3%), die eine primäre BET erhalten haben, war wegen R1-Resektion ein Zweiteingriff notwendig, davon erhielten 8 Patientinnen (12,5%) eine Nachresektion und 5 Patientinnen (7,8%) eine sekundäre Ablatio

mammae. Bei Patientinnen, die eine primäre Ablatio erhielten, wurde keine zweite Operation durchgeführt.

Die Patientinnen wurden weiterhin nach der histologischen Tumorgröße in zwei Untergruppen unterteilt. Patientinnen mit Tumorgrößen ≤ 20 mm (Tab. 4) und Patientinnen mit Tumorgrößen > 20 mm (Tab. 5). Es wurde zwischen den beiden Untergruppen die Häufigkeit der einzelnen operativen Maßnahmen verglichen.

Tabelle 4: Anzahl der Patienten nach chirurgischen Eingriffen bei Mammakarzinomen mit einer Tumorgröße ≤ 20mm (n=65).

	Ohne Zweiteingriff	Mit Zweiteingriff		Anzahl insg.
		Nachresektion	Sekundäre Ablatio	
Primäre Ablatio	11	-	-	11 (17%)
Primäre BET	46	5	3	54 (83%)
Gesamt	57	5	3	65 (100%)

Tabelle 5: Anzahl der Patienten nach chirurgischen Eingriffen bei Mammakarzinomen mit einer Tumorgröße > 20mm (n=28).

	Ohne Zweiteingriff	Mit Zweiteingriff		Anzahl insg.
		Nachresektion	Sekundäre Ablatio	
Primäre Ablatio	18	-	-	18 (64%)
Primäre BET	5	3	2	10 (36%)
Gesamt	23	3	2	28 (100%)

Bei 11 von 65 Patientinnen (17%), die eine Tumorgröße ≤ 20 mm besaßen, wurde eine primäre Ablatio durchgeführt (Tab. 4). Bei Patientinnen mit einer Tumorgröße > 20 mm wurde eine primäre Ablatio bei 18 von 28 Patientinnen (64%) durchgeführt (Tab. 5). Ein primäre Ablatio wurde bei den Patienteninnen mit einer Tumorgröße > 20 mm mehr als dreimal so häufig durchgeführt, als bei denen mit Tumorgröße ≤ 20 mm.

Eine primäre BET mit R0-Resektion hatte bei 46 von 65 Patientinnen (71%) mit einer Tumorgröße ≤ 20 mm (Tab. 4) und bei 5 von 28 Patientinnen (18%) mit einer Tumorgröße > 20 mm (Tab.5) stattgefunden. Ein Zweiteingriff war bei 8 von 54 Patientinnen (15%) erforderlich, die primäre BET erhielten und eine Tumorgröße ≤ 20 mm besaßen (Tab. 4), bei Patientinnen mit einer Tumorgröße > 20 mm waren es 5 von 10 Patienten (50%) (Tab. 5). Ein zweiter Eingriff wurde bei den primär brusterhaltend therapierten Patienten mit einer Tumorgröße > 20 mm mehr als dreimal so häufig durchgeführt, als bei denen mit Tumorgröße ≤ 20 mm.

3.2. Sonographische Messungen

3.2.1. Allgemeiner Mittelwertvergleich

Die Tumorgröße wurde bei allen Patientinnen präoperativ mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden erfasst. Für jede Methode wurde aus den Messungen aller Tumoren der Mittelwert errechnet. Der Mittelwert der histologischen Tumorgröße diente als der Bezugspunkt, auf den sich die präoperativ mit Ultraschall gemessenen Tumorgrößen bezogen. Die mittlere histologische Tumorgröße aus 93 Tumoren betrug 17,41 mm (Minimum: 5 mm, Maximum: 45 mm). Der Mittelwert von den mit der Methode Elastographie gemessenen Tumorgrößen (17,38 mm) lag am dichtesten an dem histologischen Mittelwert (Tab. 6). Messungen mit Randsaum waren nicht bei allen Patienten möglich, da der Randsaum im Ultraschallbild nicht bei jedem Befund vorhanden war.

Tabelle 6: Mittelwerte der Tumorgröße, die sowohl präoperativ mit den verschiedenen Ultraschallmethoden als auch postoperativ als histologische Präparate gemessen wurden.

	N	Mittelwert [mm]	Standardabweichung	Minimum [mm]	Maximum [mm]
CI1	93	13,38	5,82	4,20	34,00
CI2	44	17,12	8,21	6,10	38,30
US1	93	13,23	5,28	4,70	28,40
US2	37	16,32	7,72	5,80	39,00
RTE	92	17,38	7,80	4,10	43,90
3D1	93	15,23	6,66	4,10	32,70
3D2	19	16,82	9,01	6,80	37,50
Histologie	**93**	**17,41**	**8,90**	**5,00**	**45,00**

Um die Treffsicherheit der einzelnen Ultraschallmethoden zu verdeutlichen, wurde die Differenz zwischen dem Mittelwert der histologischen Tumorgröße und dem Mittelwert der mit Ultraschall gemessenen Tumorgröße verglichen (Tab. 7). Die Tumorgröße wurde mit fast allen Methoden eher unterschätzt, außer mit der Methode 3D-Ultraschall mit Randsaum, bei der die Tumorgröße eher überschätzt wurde. Die geringste Mittelwertdifferenz der Tumorgröße besaß die Methode Elastographie.

Tabelle 7: Mittelwerte aus der Differenz zwischen der histologischen Tumorgröße und der mit den einzelnen Ultraschallmethoden gemessenen Tumorgröße.

	N	Mittelwert (mm)	Standard-abweichung	Minimum (mm)	Maximum (mm)
Histologie minus CI1	93	4,03	5,47	-7,70	18,90
Histologie minus CI2	44	1,06	5,64	-11,90	12,00
Histologie minus US1	93	4,18	6,67	-9,00	28,00
Histologie minus US2	37	1,43	5,73	-14,80	17,70
Histologie minus RTE	92	0,08	7,69	-26,40	30,50
Histologie minus 3D1	93	2,18	6,30	-9,30	31,40
Histologie minus 3D2	19	-1,87	3,95	-10,60	5,50

Nachdem die verschiedenen Mittelwerte ausgerechnet und miteinander verglichen wurden, wurden die Unterschiede der Mittelwerte mit den T-Testen auf einen signifikanten Zusammenhang überprüft.

3.2.2. T-Teste

Um die Überlegenheit einer Methode gegenüber einer anderen Methode zu prüfen und um einen signifikanten Unterschied zwischen zwei verschiedenen Methoden zu zeigen, wurden T-Teste durchgeführt.

Zuerst wurde der Unterschied der Mittelwertdifferenz zwischen den Ultraschallmethoden, ohne und mit Randsaum, auf einen signifikanten Zusammenhang hin überprüft. Es wurden drei Paare gebildet:

Paar 1: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit Compound-Imaging ohne (CI1) und mit dem Randsaum (CI2) gemessenen Tumorgröße.

Paar 2: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit B-Mode-Ultraschall ohne (US1) und mit Randsaum (US2) gemessenen Tumorgröße.

Paar 3: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit 3D-Ultraschall ohne (3D1) und mit Randsaum (3D2) gemessenen Tumorgröße.
Dabei wurde bei allen drei Paaren ein signifikanter Unterschied gezeigt (Tab. 8).

Tabelle 8: T-Teste von Paaren aus den Methoden Compound-Imaging, B-Mode-Ultraschall und 3D-Sonographie, jeweils ohne Randsaum und denen mit Randsaum.

	Anzahl	Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig) (p)
		Mittelwert	95% Konfidenzintervall der Differenz		
			Untere	Obere	
Paar 1: Histo minus CI1 & Histo minus CI2	44	3,91	3,0	4,82	<0,001
Paar 2 Histo minus US1 & Histo minus US2	37	3,99	3,04	4,94	<0,001
Paar 3: Histo minus 3D1 & Histo minus 3D2	19	3,56	2,74	4,39	<0,001

Bei Paar 1 zeigte sich, dass die Methode CI2 mit einer niedrigeren mittleren Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der sonographisch ermittelten Tumorgröße von 1,06 mm und einer kleineren Standardabweichung der Methode CI1 mit einer mittleren Differenz von 4,97 mm überlegen war (Anhang Tab. 18). Der Unterschied war statistisch betrachtet hoch signifikant ($p < 0,001$) (Tab. 8).
Paar 2 demonstrierte, dass die Methode US2 der Methode US1 überlegen war. Die Methode US2 lieferte einen deutlichen niedrigeren Mittelwert (1,43 mm) und eine kleinere Standardabweichung als die Methode US1 (5,42 mm) (Anhang Tab. 18). Der Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) (Tab. 8).
Bei Paar 3 konnte man ebenfalls einen signifikanten Unterschied nachweisen ($p < 0,001$) (Tab. 8). Nun war hier die Methode 3D1 der Methode 3D2 überlegen, weil sich bei der Methode 3D1 ein kleinerer bzw. näher an Null liegender Mittelwert (1,69 mm) im Vergleich zu der Methode 3D2 (-1,87 mm) nachweisen lies, wobei die Methode 3D1 eine leicht größere Standardabweichung besaß (Anhang Tab. 18).

Nachdem die drei verschiedenen Methoden, ohne Randsaum gegenüber denen mit Randsaum, nach dem Vorhandensein eines signifikanten Unterschiedes geprüft wurden, erfolgte die Untersuchung der Methode der Elastographie (RTE) mit dem T-Test. Für eine gründliche Überprüfung wurde die Methode RTE den anderen drei Methoden ohne Randsaum gegenübergestellt. Dafür wurden drei Paare gebildet:

Paar 4: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit RTE gemessenen Tumorgröße gegenüber der mit CI1 gemessenen Tumorgröße.
Paar 5: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit RTE gemessenen Tumorgröße gegenüber der mit US1 gemessenen Tumorgröße.
Paar 6: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit RTE gemessenen Tumorgröße gegenüber der mit 3D1 gemessenen Tumorgröße.

Bei allen drei Paaren wurde gezeigt, dass zwischen der Methode RTE und den Methoden CI1, US1, 3D1 ein statistisch hoch signifikanter Unterschied vorlag ($p<0,001$) (Tab. 9). Die Methode RTE lieferte einen deutlich kleineren Mittelwert (0,08 mm), als die Methode CI1 (4,09 mm), US1 (4,27 mm) und 3D1 (2,29 mm), aber eine deutlich größere Standardabweichung (Anhang Tab. 18).

Tabelle 9: T-Teste von Paaren aus der Methode Elastographie und den Methoden Compound-Imaging, B-Mode-Ultraschall und 3D-Sonographie, jeweils ohne Randsaum.

	Anzahl (n)	Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig) (p)
		Mittelwert	95% Konfidenzintervall der Differenz		
			Untere	Obere	
Paar 4: Histo minus RTE & Histo minus CI1	92	-4,01	-5,20	-2,82	<0,001
Paar 5: Histo minus RTE & Histo minus US1	92	-4,19	-5,43	-2,96	<0,001
Paar 6: Histo minus RTE & Histo minus 3D1	92	-2,21	-3,39	-1,02	<0,001

Die Methode RTE wurde weiterhin mit den drei anderen Methoden, jeweils mit Randsaum, verglichen (Tab. 10). Dazu wurden zunächst drei weitere Paare gebildet:

Paar 7: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit RTE gemessenen Tumorgröße gegenüber der mit CI2 gemessenen Tumorgröße.
Paar 8: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit RTE gemessenen Tumorgröße gegenüber der mit US2 gemessenen Tumorgröße.
Paar 9: Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit RTE gemessenen Tumorgröße gegenüber der mit 3D2 gemessenen Tumorgröße.

Bei Paar 7 wurde ein signifikanter Unterschied nachgewiesen (p=0,025) (Tab. 10). Die RTE besaß einen kleineren Mittelwert (-0,41 mm) als die Methode CI2 (1,17 mm), aber eine größere Standardabweichung (Anhang Tab. 18).
Paar 8 zeigte einen hoch signifikanten Unterschied (p=0,001) (Tab. 10). Die Methode RTE mit einem kleineren Mittelwert (-1,30 mm) und einer kleineren Standardabweichung (5,47 mm) war der Methode US2 mit einem größeren Mittelwert (1,43 mm) und einer größeren Standardabweichung (5,72 mm) überlegen (Anhang Tab. 18).
Bei Paar 9 lieferte die Methode RTE einen kleineren Mittelwert (-0,70 mm) und eine größere Standardabweichung im Vergleich zu der Methode 3D2 (-1,39 mm) (Anhang Tab. 18), wobei hier der Unterschied statistisch nicht signifikant war (p=0,615) (Tab. 10).

Tabelle 10: T-Teste von Paaren aus der Methode Elastographie und den Methoden Compound-Imaging, B-Mode-Ultraschall und 3D-Sonographie, jeweils mit Randsaum.

	Anzahl (n)	Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig) (p)
		Mittelwert	95% Konfidenzintervall der Differenz		
			Untere	Obere	
Paar 7: Histo minus RTE & Histo minus CI2	43	-1,58	-2,95	-0,21	0,025
Paar 8: Histo minus RTE & Histo minus US2	37	-2,74	-4,22	-1,25	0,001
Paar 9: Histo minus RTE & Histo minus 3D2	18	0,69	-2,15	-3,53	0,615

Nach der Überprüfung der Methode der Elastographie war es von besonderem Interesse, die Methode des 3D-Ultraschalls den anderen Methoden gegenüberzustellen (Tab. 11). Dafür wurden acht Paare gebildet:

Die ersten vier Paare (Paar 10, 11, 12 und 13) zeigten den Vergleich zwischen 3D1 und sowohl CI1 und CI2, als auch US1 und US2.
Die anderen vier Paare (Paar 14, 15, 16 und 17) stellten den Vergleich zwischen 3D2 und sowohl CI1 und CI2, als auch US1 und US2 dar.
Bei dem Paar 10 und 12 wurde gezeigt, dass die Methode 3D1 mit niedrigeren Mittelwerten der Methode CI1 und der Methode US1 überlegen ist (Anhang Tab. 18). Die Unterschiede der Mittelwerte sind hoch signifikant, p<0,01 (Tab. 11). Paar 11 und

13 zeigten, dass die Methode 3D1 den beiden anderen Methoden, CI2 und US2, nicht überlegen war (Anhang Tab. 18). Es wurde kein signifikanter Unterschied nachgewiesen (Tab. 11).

Bei dem Paar 14, 15, 16 und 17 konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p<0,05$) (Tab. 11). Die Methode 3D2 mit niedrigeren Mittelwerten und kleineren Standardabweichungen ist gegenüber den Methoden CI1, US1 und US2 überlegen. Die Methode 3D2 ist gegenüber der Methode CI2 nicht überlegen. CI2 hatte einen kleineren Mittelwert (0,41 mm) aber eine größere Standardabweichung als 3D2 (-2,47 mm) (Anhang Tab. 18).

Tabelle 11: T-Teste: Die ersten vier T-Teste bestehen aus Paaren aus der Methode 3D-Sonographie ohne RS und den Methoden Compound-Imaging und B-Mode-Ultraschall, jeweils ohne und mit RS. Die letzten vier T-Teste bestehen aus Paaren aus der Methode 3D-Sonographie mit RS und den Methoden Compound-Imaging und B-Mode-Ultraschall, jeweils ohne und mit Randsaum.

	Anzahl (n)	Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig) (p)
		Mittelwert	95% Konfidenzintervall der Differenz		
			Untere	Obere	
Paar 10: Histo minus 3D1 & Histo minus CI1	93	-1,85	-2,68	-1,02	<0,001
Paar 11: Histo minus 3D1 & Histo minus CI2	44	0,84	-0,36	2,05	0,166
Paar 12: Histo minus 3D1 & Histo minus US1	93	-2,01	-2,90	-1,12	<0,001
Paar 13: Histo minus 3D1 & Histo minus US2	37	0,28	-1,02	1,57	0,665
Paar 14: Histo minus 3D2 & Histo minus CI1	19	-4,98	-6,95	-3,02	<0,001
Paar 15: Histo minus 3D2 & Histo minus CI2	16	-2,88	-5,47	-0,28	0,032
Paar 16: Histo minus 3D2 & Histo minus US1	19	-5,55	-7,36	-3,74	<0,001
Paar 17: Histo minus 3D2 & Histo minus US2	15	-2,57	-4,53	-,60	0,014

Ein weiterer Vergleich wurde dargestellt, nämlich die Gegenüberstellung zwischen der Methode CI2 und der Methode US2. Dafür wurde ein T-Test durchgeführt. Es zeigte sich ein deutlicher Mittelwertunterschied zwischen der Methode CI2 mit einem niedrigeren Mittelwert von 0,71 mm und der Methode US2 mit einem größeren Mittelwert von 1,63 mm. Die Methode CI2 besaß auch eine niedrigere Standardabweichung als US2 (Anhang Tabelle 18). Der Unterschied war nicht signifikant ($p>0,127$) (Tab. 12).

Tabelle 12: T-Test von dem Paar aus der Methode Compound-Imaging mit Randsaum und der Methode B-Bild-Ultraschall mit Randsaum. RS: Randsaum. Detaillierte Tabelle siehe Anhang Tabelle 26.

	Anzahl (n)	Gepaarte Differenzen			Signifikanz (2-seitig) (p)
		Mittelwert	95% Konfidenzintervall der Differenz		
			Untere	Obere	
Paar 18: Histo minus CI2 & Histo minus US2	34	-0,92	-2,12	0,27	0,127

3.2.3. Mittelwertvergleich nach dem histologischen Tumortyp

Aufgrund des unterschiedlichen Wachstumsverhaltens der einzelnen Tumortypen wurden die Mittelwerte der Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden gemessenen Tumorgröße abhängig von den Tumorsubtypen errechnet (Abb. 5).

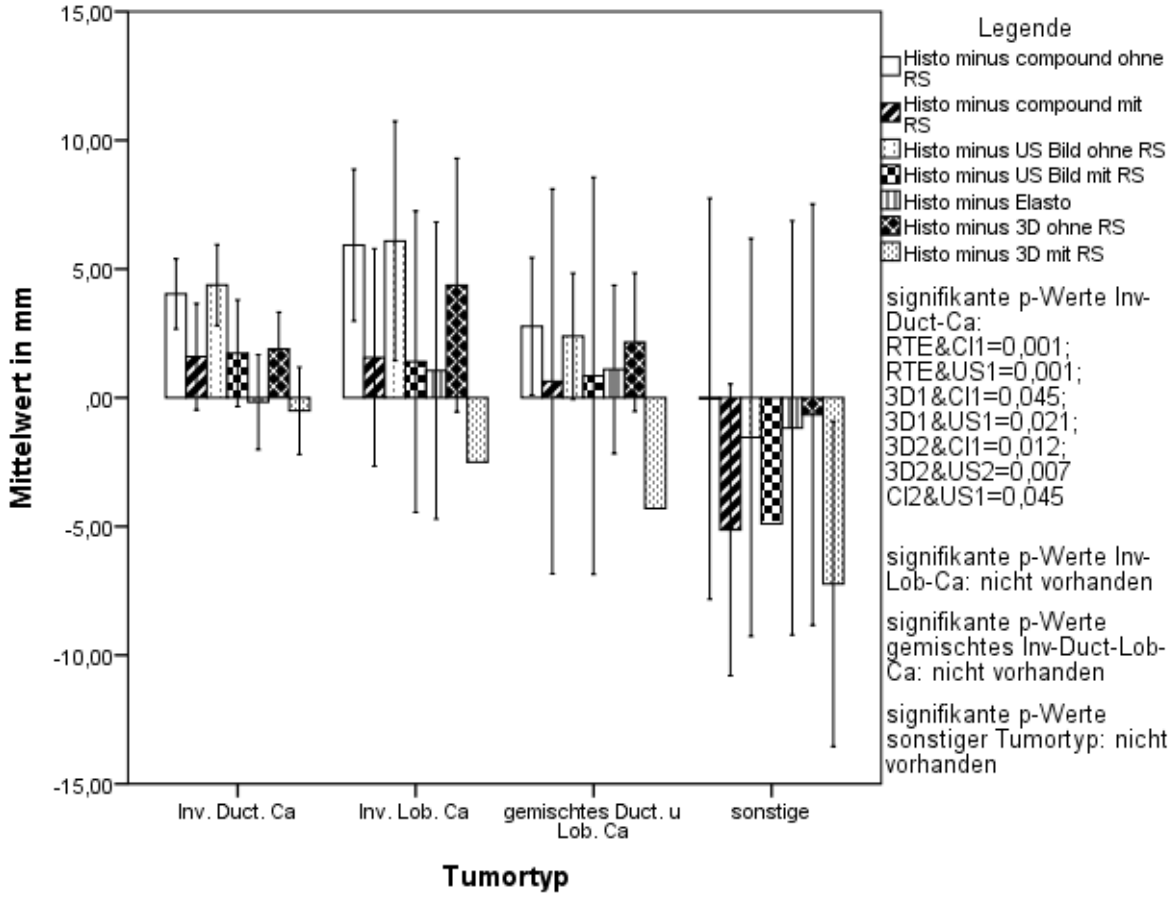


Abb. 5: Mittelwerte der Differenz der histologischen Tumorgröße und den verschiedenen Ultraschall-Methoden nach histologischen Tumortyp. Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte. RS: Randsaum.

Die Tumorgröße wurde bei allen histologischen Subtypen bis auf die Gruppe sonstige Subtypen (n=5) mit fast allen Ultraschall-Methoden eher unterschätzt (Abb. 5). Mit der Methode 3D Ultraschall mit Randsaum (3D2) wurde die Tumorgröße bei allen Subtypen überschätzt. Die Unterschätzung war bei dem lobulären Mammakarzinom (n=15) am größten.

Bei dem Tumorsubtyp des invasiv duktalen Karzinoms (n=66) wurde die geringste Verschätzung der Tumorgröße (durchschnittlich ca. 0,2 mm) mit der Methode der Elastographie (RTE) gezeigt. Als die zweitgenaueste Methode erwies sich die Methode 3D Ultraschall mit Randsaum (3D2), mit einer durchschnittlichen Überschätzung von ca. 0,5 mm. Die Methoden Elastographie, 3D Ultraschall ohne und mit Randsaum sind gegenüber der Methoden Compound-Imaging ohne Randsaum und B-Mode-Ultraschall ohne Randsaum statistisch signifikant überlegen ($p<0,05$).

Für den Tumortyp invasives lobuläres Karzinom erwies sich die Methode der Elastographie als sehr genau, mit einer leichten Unterschätzung von ca. 1 mm für die präoperative Tumorgrößenbestimmung, gefolgt von B-Bild-Ultraschall und Compound-Ultraschall, jeweils mit Randsaum gemessen. Bei diesem Tumortyp wurde kein einziger statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen (3D2 wurde aufgrund der nicht ausreichenden Fallzahl (n=1) bei der P-Werte-Berechnung ausgeschlossen).
Sowohl bei dem gemischten invasiven duktalen und lobulären Karzinom, als auch bei dem sonstigen Tumortyp wurde kein einziger statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Insgesamt wurde die größte Verschätzung mit einer Überschätzung von durchschnittlich 2,95 mm bei den Tumoren mit dem sonstigen histologischen Tumortyp (n=5) und die kleinste Verschätzung mit einer Unterschätzung von durchschnittlich 0,8 mm bei dem gemischten duktalen und lobulären Karzinom (n=7) gezeigt.

3.2.4. Mittelwertvergleich nach der Brustdichte

Abhängig von der Brustdichte sind die Mittelwerte aus der Differenz zwischen der histologischen Tumorgröße und der von den einzelnen Ultraschallmethoden gemessenen Tumorgröße berechnet worden (Abb. 6).

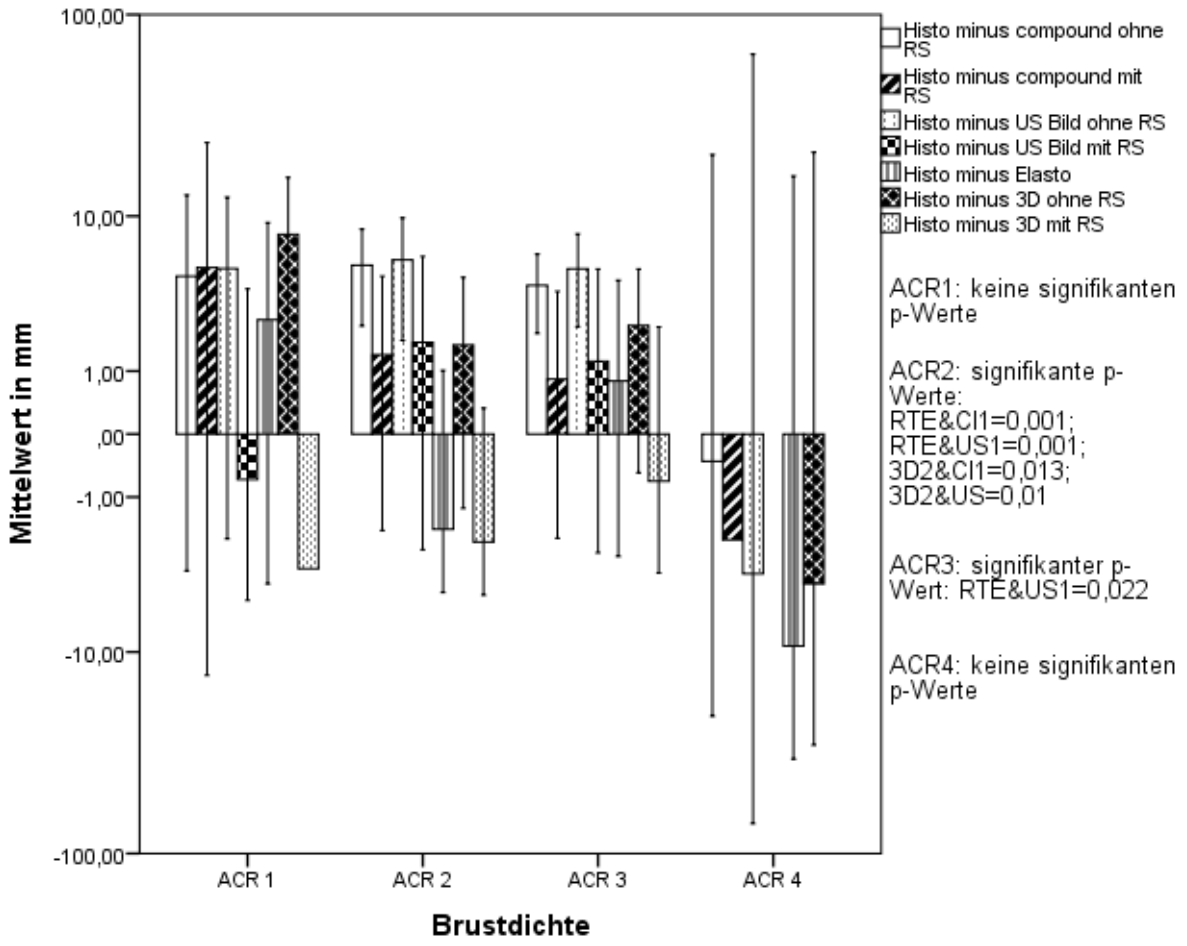


Abb. 6: Mittelwerte der Differenz der histologischen Tumorgröße und der verschiedenen Ultraschallmethoden nach der Brustdichte. Y-Achse logarithmisch dargestellt. Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte. RS: Randsaum.

Die Tumorgröße von Patienten mit einer Brustdichte ACR1 (n=5), ACR2 (n=15) und ACR3 (n=30) wurde mit fast allen Ultraschall-Methoden, außer 3D mit Randsaum, eher unterschätzt (Abb. 6). Die Tumorgröße von Patienten mit einer Brustdichte ACR 4 (n=2) wurde eher überschätzt.

Bei der Brustdichte ACR1 zeigte die Methode Ultraschall-B-Bild mit Randsaum das genaueste Ergebnis mit einer leichten Überschätzung von 0,65 mm. Bei dieser Brustdichte wurde kein einziger statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p>0,05$).

Für die Brustdichte ACR2 wurde die größte Verschätzung der Tumorgröße von der Methode Ultraschall B-Bild ohne Randsaum (US1), gefolgt von dem Compound-Imaging ohne Randsaum (CI1), festgestellt. Die Tumorgröße wurde von der Methode

Elastographie (RTE) und 3D Ultraschall mit Randsaum (3D2) unterschätzt. Die Methoden RTE und 3D2 sind gegenüber den Methoden US1 und CI1 statistisch signifikant überlegen ($p<0,05$).

Bei der Brustdichte ACR3 hatte die Methode 3D-Ultraschall mit Randsaum das genaueste Ergebnis, nämlich mit einer leichten Überschätzung von 0,7 mm, wobei es darauf zu achten galt, dass die beiden Methoden Compound-Imaging mit Randsaum und die Elastographie auch einen ähnlichen Wert aber mit einer Unterschätzung zeigten. Bei dieser Brustdichte wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen RTE und US1 nachgewiesen ($p<0,05$). Für die Brustdichte ACR4 gab es zu wenige Fälle ($n=2$).

Insgesamt trat die größte Verschätzung mit einer Unterschätzung von durchschnittlich 3,08 mm bei den Tumoren mit der Brustdichte ACR 1 und die kleinste Verschätzung mit einer Unterschätzung von durchschnittlich 1,69 mm bei den Tumoren mit der Brustdichte ACR 2, auf.

3.2.5. Mittelwertvergleich nach dem histologischen Differenzierungsgrad

Von besonderem Interesse waren die Mittelwerte der Tumorgrößendifferenz in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (Abb. 7).

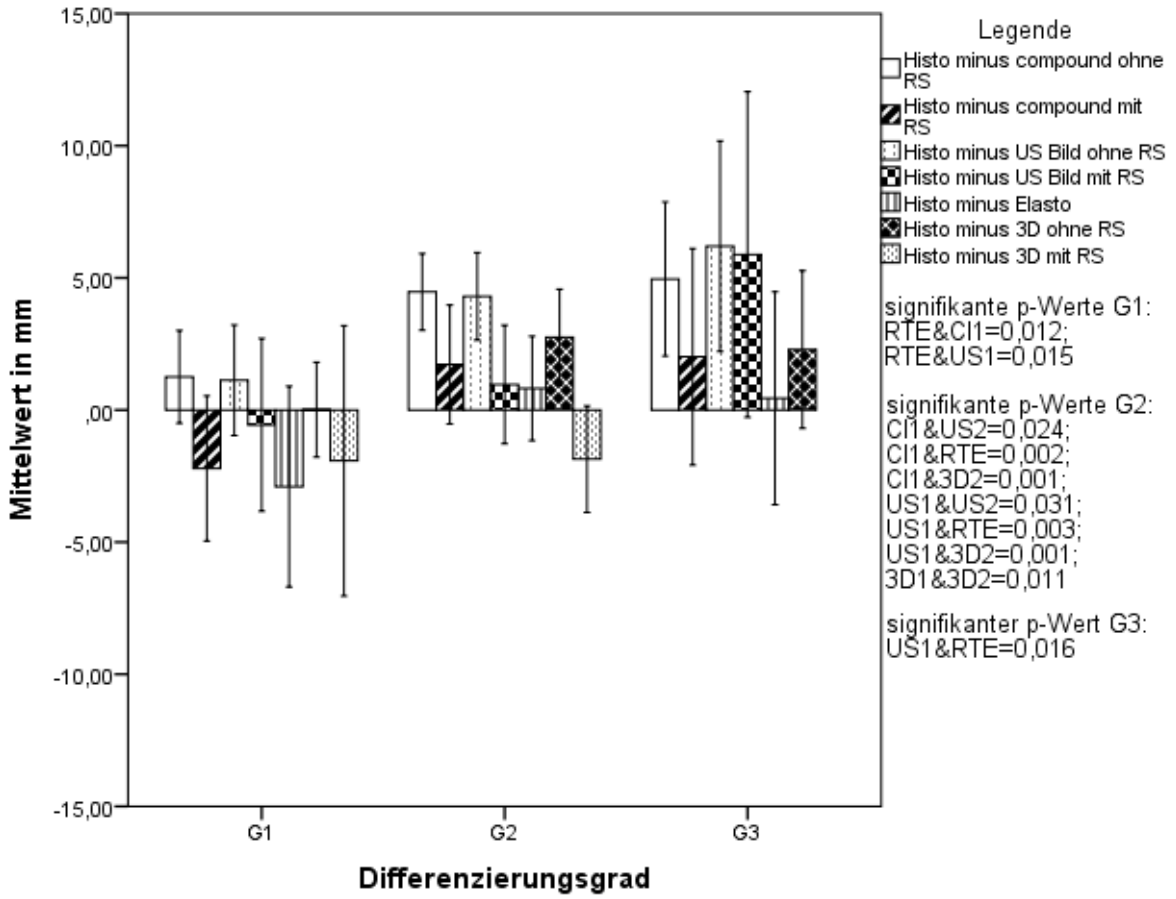


Abb. 1: Mittelwerte der Tumorgrößendifferenz mit den verschiedenen Ultraschallmethoden nach dem Tumordifferenzierungsgrad. Die Fehlerbalken zeigen das 95% Konfidenzintervall. RS: Randsaum.

Die Tumorgröße von Tumoren mit dem Differenzierungsgrad G2 (n=56) und G3 (n=21) wurde mit fast allen Ultraschall-Methoden eher unterschätzt und die vom G1 (n=16) eher überschätzt (Abb. 7). Insgesamt wurde die größte Verschätzung mit einer Unterschätzung von durchschnittlich 3,63 mm bei den Tumoren mit dem Differenzierungsgrad G3 und die kleinste Verschätzung mit einer Überschätzung von durchschnittlich -0,74 mm bei Tumoren mit dem Differenzierungsgrad G1 gezeigt.

Bei den Tumoren mit dem Differenzierungsgrad 1 besaß die Methode 3D ohne Randsaum (3D1) die kleinste Verschätzung der Tumorgröße von 0,01mm, gefolgt von

der Methode Ultraschall B-Bild mit Randsaum (US2) von -0,56mm. Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei dem Differenzierungsgrad 1 zwischen der Methode RTE und CI1 und zwischen RTE und US1 nachgewiesen ($p<0,05$).

Für den Tumordifferenzierungsgrad 2 konnte die Methode der Elastographie (RTE) die Tumorgröße präoperativ am exaktesten mit einer Unterschätzung von 0,81 mm einschätzen, gefolgt von der Methode B-Mode mit Randsaum (US2) mit einer Unterschätzung von 0,97mm. Bei diesem Tumordifferenzierungsgrad sind die Methoden US2, RTE und 3D2 den Methoden CI1 und US1 statistisch signifikant überlegen ($p<0,05$).

Bei dem Tumordifferenzierungsgrad 3 wurde die kleinste Verschätzung der Tumorgröße von der Methode Elastographie mit einer Unterschätzung von 0,44mm gezeigt. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen RTE und US1 nachgewiesen ($p<0,05$) (3D2 wurde aufgrund nicht vorhandener Fallzahl ($n=0$) aus der P-Werte-Berechnung ausgeschlossen).

Zur weiteren Einschätzung der Tumorgröße erfolgte eine Unterteilung in zwei Größengruppen.

3.2.6. Tumorgrößenbestimmung bei Mammakarzinomen ≤ 20 mm vs. > 20mm

Die Mittelwerte von der Differenz zwischen der histologischen Tumorgröße und der sonographisch gemessenen Tumorgröße wurden hier in zwei Untergruppen nach der histologischen Tumorgröße unterteilt, in die erste Untergruppe für Tumoren, deren Größe ≤ 20 mm war (Tab. 13) und in die zweite Untergruppe, wenn die Tumorgröße > 20 mm war (Tab. 14).

Tabelle 13: Mittelwerte aus der Differenz zwischen der histologischen Tumorgröße und der von den einzelnen Ultraschallmethoden gemessenen Tumorgröße bei Tumoren, deren histologischen Größe ≤ 20mm ist.

	Histologie minus CI1	Histologie minus CI2	Histologie minus US1	Histologie minus US2	Histologie minus RTE	Histologie minus 3D1	Histologie minus 3D2
Mittelwert	1,85	-0,81	1,47	-0,13	-1,75	0,27	-1,73
N	65	28	65	24	64	65	15
SD	3,51	4,61	4,10	4,81	6,46	4,29	4,42
Minimum	-7,70	-11,90	-9,00	-14,80	-26,40	-9,30	-10,60
Maximum	11,60	8,60	10,40	8,90	8,00	11,40	5,50

Bei der ersten Untergruppe (Tumorgröße ≤ 20 mm) zeigte die Methode Ultraschall-B-Bild mit Randsaum das genaueste Ergebnis, mit einer sehr kleinen Überschätzung von 0,1 mm, gefolgt von der Methode 3D ohne Randsaum, mit einer kleinen Unterschätzung von 0,3 mm. Die Methode 3D mit Randsaum lieferte ein annähernd genaues Ergebnis mit einer Überschätzung von 1,7 mm, allerdings war in den meisten Tumoren kein Randsaum in der 3D-Ultraschall-Methode zu sehen.

Bei der zweiten Untergruppe (Tumorgröße > 20 mm) lieferten alle Methoden eine relativ große Verschätzung der Tumorgröße (Tab. 14). Darüber hinaus konnte man trotzdem eine Genauigkeit der Methoden beurteilen. Die Methode 3D mit Randsaum schnitt im Vergleich zu den anderen Methoden am genauesten ab; mit einer zu der Tumorgröße relativ kleinen Überschätzung von 2,4 mm. Die Methoden Compound-Imaging, Ultraschall-B-Bild und Elastographie zeigten fast die gleichen Ergebnisse mit einer Unterschätzung von ca. 4,3 mm.

Insgesamt war die Verschätzung der Tumorgröße bei den Tumoren, deren Größe > 20 mm war, größer als bei den Tumoren, deren Größe ≤ 20 mm war. Die Tumorgröße bei den Tumoren ≤ 20 mm wurde insgesamt von allen Methoden durchschnittlich um 0,12 mm überschätzt und die von Tumoren > 20 mm durchschnittlich um 5,24 mm unterschätzt.

Tabelle 14: Mittelwerte aus der Differenz zwischen der histologischen Tumorgröße und der von den einzelnen Ultraschallmethoden gemessenen Tumorgröße bei Tumoren, deren histologische Größe > 20mm ist.

	Histologie minus CI1	Histologie minus CI2	Histologie minus US1	Histologie minus US2	Histologie minus RTE	Histologie minus 3D1	Histologie minus 3D2
Mittelwert	9,08	4,34	10,49	4,32	4,28	6,60	-2,43
N	28	16	28	13	28	28	4
SD	5,90	5,90	7,26	6,33	8,70	7,91	1,42
Minimum	-0,80	-6,40	-1,00	-4,00	-11,00	-4,20	-4,30
Maximum	18,90	12,00	28,00	17,70	30,50	31,40	-0,90

Zur genaueren Bestimmung der Treffsicherheit der Methoden zur Bestimmung der Tumorgrößen, wurde anschließend die Beurteilung der Häufigkeit der Verschätzung der Tumorgröße vorgenommen

3.2.7. Verschätzung bei der Tumorgrößenbestimmung

Aus dem Mittelwert konnte man nicht beurteilen, wie häufig eine grobe Verschätzung der Tumorgröße zu finden war. An dieser Stelle wurde die Häufigkeit einer Verschätzung der Tumorgröße über 5 mm gezeigt (Abb. 8). Die Methode 3D-Ultraschall mit Randsaum ergab am seltensten von allen Methoden eine Verschätzung über 5 mm mit 15,8 % der Fälle. Die Methode B-Bild-Ultraschall mit Randsaum folgt mit einer Häufigkeit der Verschätzung von 21,6 %. Die Verschätzung in diesem Fall konnte sowohl eine Überschätzung, als auch eine Unterschätzung von 5 mm sein.

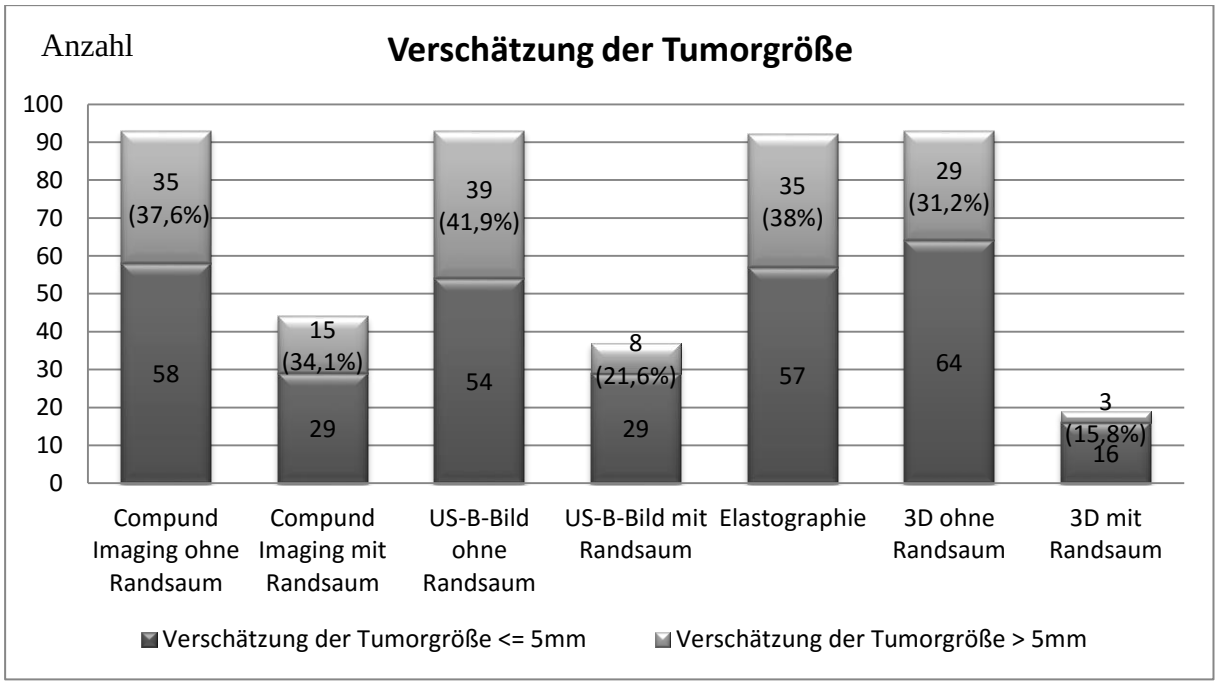


Abb. 2: Säulendiagramm zur Darstellung der Häufigkeit der Verschätzung der Tumorgröße über 5mm von der jeweiligen Ultraschallmethode. Y-Achse zeigt die Anzahl der Fälle.

Für die Entscheidung der geeigneten operativen Maßnahme spielte die Tumorgröße die entscheidende Rolle. Eine Unterschätzung der Tumorgröße kann einen weiteren chirurgischen Eingriff, im Sinne von einer Nachresektion oder einer sekundären Ablatio, zur Folge haben. Deshalb war hier von besonderem Interesse die Häufigkeit einer Unterschätzung der Tumorgröße von > 5 mm bei den verschiedenen Ultraschallmethoden zu präsentieren (Abb. 9).

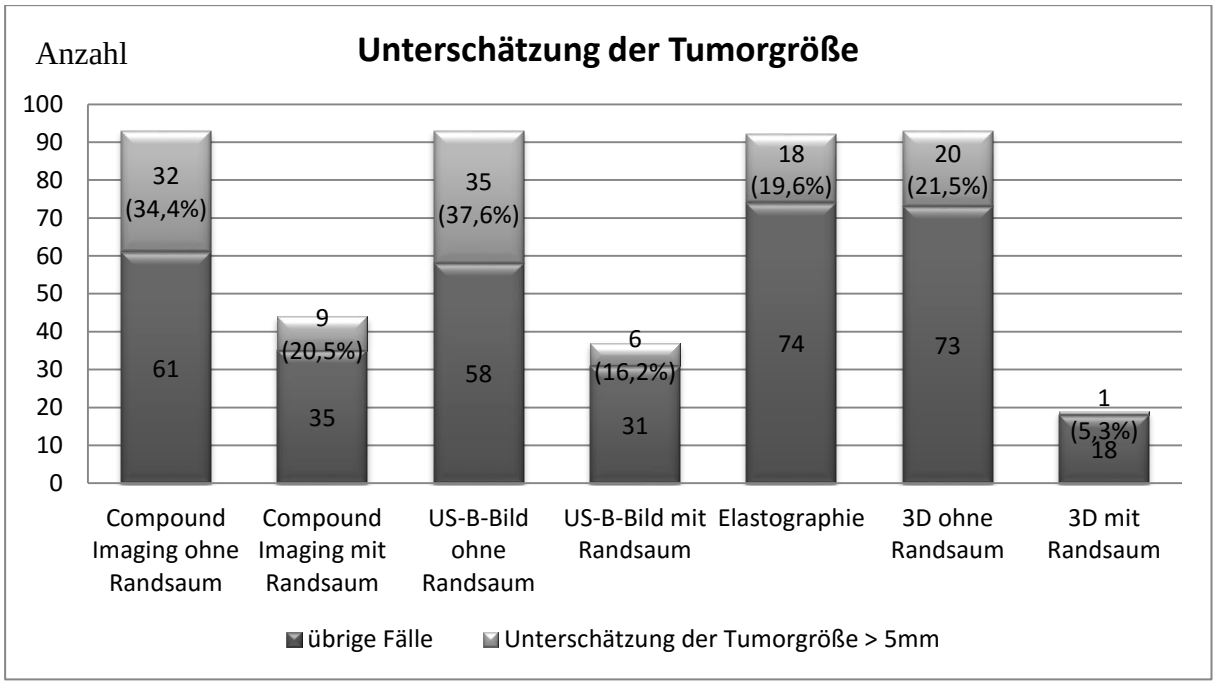


Abb. 3: Häufigkeit einer Unterschätzung der Tumorgröße über 5mm von der jeweiligen Ultraschallmethode. Y-Achse zeigt die Anzahl der Fälle.

Die Methode 3D-Ultraschall mit Randsaum zeigte die geringste Häufigkeit einer Unterschätzung von 5 mm von 5,3%, gefolgt von der Methode B-Bild-Ultraschall mit Randsaum, mit einer Häufigkeit von 16,2%.

Es ist von besonderem Interesse, einen Zusammenhang zwischen einer Unterschätzung der Tumorgröße und der Häufigkeit von Zweiteingriffen in dieser Arbeit zu prüfen. Es wurde Korrelation zwischen der Unterschätzung der Tumorgröße > 5 mm und der Häufigkeit von Zweiteingriffen berechnet (Tab. 15). Es wurde keine hohe und signifikante Korrelation zwischen der Unterschätzung der Tumorgröße > 5 mm und der Häufigkeit von Zweiteingriffen gezeigt.

Tabelle 15: Korrelation zwischen der Unterschätzung der Tumorgröße > 5 mm und der Häufigkeit von Zweiteingriffen.

Methode	Anzahl der Unterschätzung der Tumorgröße > 5 mm	Korrelation n. Pearson (r)	Signifikanz (2-seitig) (p)
CI1	32	0,22	0,861
CI2	9	0,032	0,876
US1	35	-0,46	0,717

US2	6	-0,130	0,573
RTE	18	0,001	1
3D1	20	-0,58	0,647
3D2	1	*	*

*: kann nicht berechnet werden, da nur ein Fall für die Berechnung zur Verfügung stand.

Nachdem die verschiedenen Mittelwerte ausgerechnet und miteinander verglichen wurden, wurden die Unterschiede der Mittelwerte mit den T-Testen auf einen signifikanten Zusammenhang überprüft.

3.3. Korrelation und Regression

Bei allen untersuchten Methoden wurde eine hohe ($r > 0,5$) und signifikante ($p < 0,01$) Korrelation zwischen der histologischen und der von den verschiedenen Ultraschall-Methoden gemessenen Tumorgrößen gezeigt (Tab. 16). Die höchste Korrelation von 0,901 wurde bei der 3D-Sonographie mit Randsaum ermittelt. Die Elastographie zeigte die niedrigste Korrelation von 0,585.

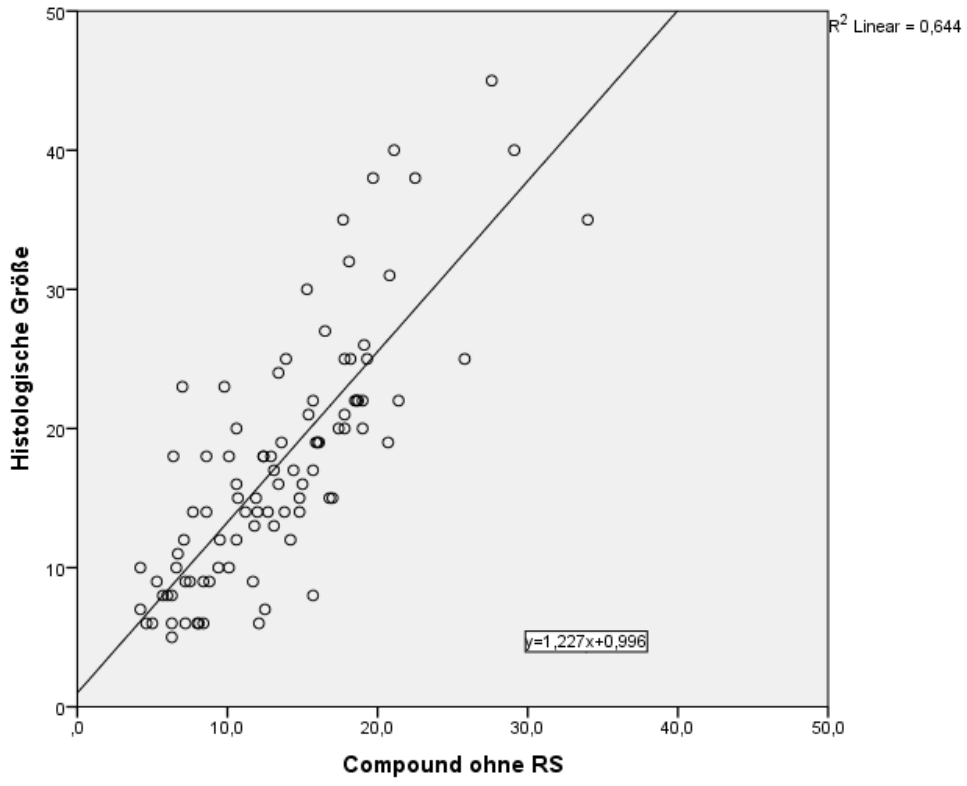
Tabelle 16: Korrelation und Regression zwischen der histologischen und der von den verschiedenen Ultraschall-Methoden gemessenen Tumorgröße. RS: Randsaum.

	Anzahl (n)	Korrelation nach Pearson (r)	Signifikanz (2-seitig) (p)	Verschiebungs-konstante (a)	Regressions-koeffizient (b)
Histologie und CI1	93	0,803	<0,001	0,996	1,227
Histologie und CI2	44	0,817	<0,001	1,551	0,971
Histologie und US1	93	0,666	<0,001	2,575	1,122
Histologie und US2	37	0,786	<0,001	2,421	0,939
Histologie und RTE	92	0,585	<0,001	5,844	0,669
Histologie und 3D1	93	0,707	<0,001	3,010	0,945
Histologie und 3D2	19	0,901	<0,001	0,419	0,864

3.4. Streudiagramme und Regressionslinien

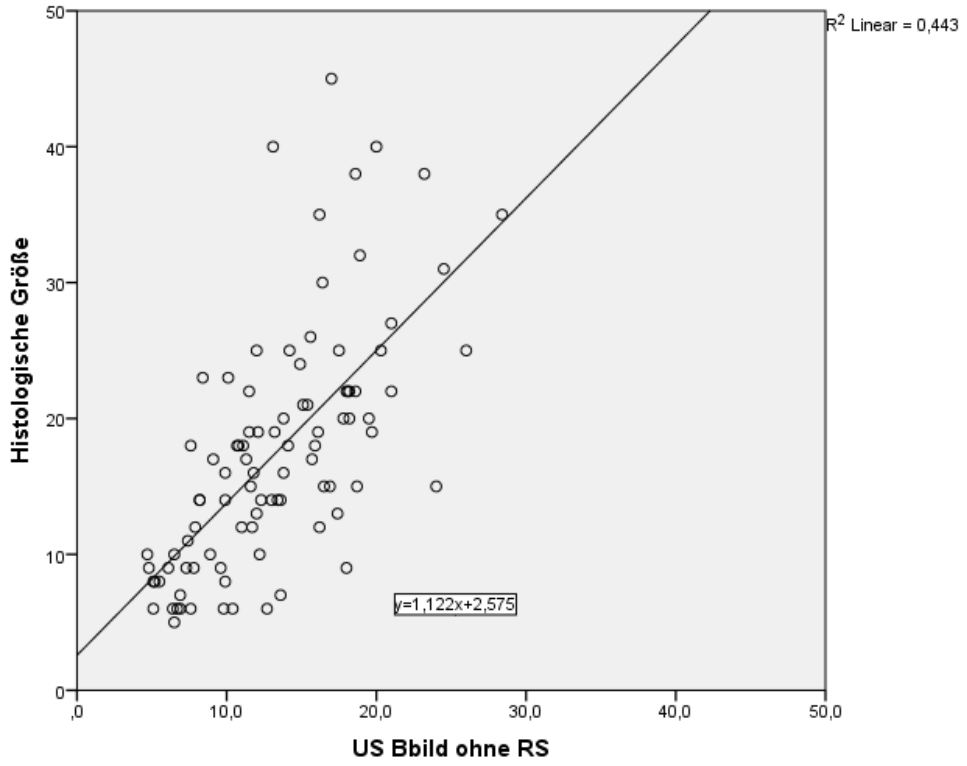
Den höchsten prädiktiven Wert (R^2) besitzt die Methode 3D-Sonographie mit Randsaum (3D2) mit einem Wert von 0,811 (Abb. 16), gefolgt von der Methode Compound-Imaging mit Randsaum (CI2) (R^2=0,667) (Abb. 12). Die Methode Elastographie (RTE) zeigte den niedrigsten prädiktiven Wert (R^2=0,342) (Abb. 14), gefolgt von der Methode B-Bild-Ultraschall ohne Randsaum (US1) (R^2=0,443) (Abb. 11).

Die Methode Compound-Imaging mit Randsaum (CI2) mit einem an dem Wert 1 nah liegenden Regressionskoeffizient (b=0,971) (Tab. 16) und mit einer niedrigen Verschiebungskonstante (a=1,551) schätzt am genauesten die Tumorgröße präoperativ ein (y=0,971x+1,551) (Abb. 12), gefolgt von der Methode 3D-Sonographie mit Randsaum (3D2) (y=0,864x+0,419) (Abb. 16). Die Tumorgröße wurde am ungenauesten mit der Methode Elastographie (RTE) geschätzt (y=0,669x+5,844) (Abb. 14).



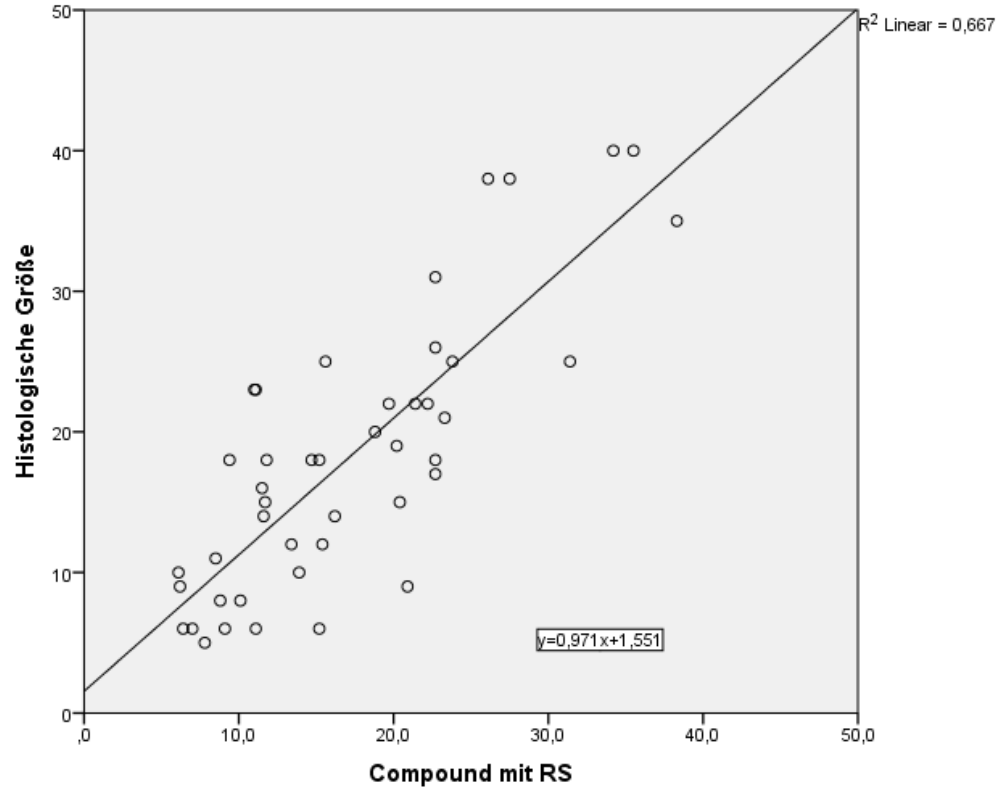
p<0,001

Abb. 4: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode CI1 bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße. RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.



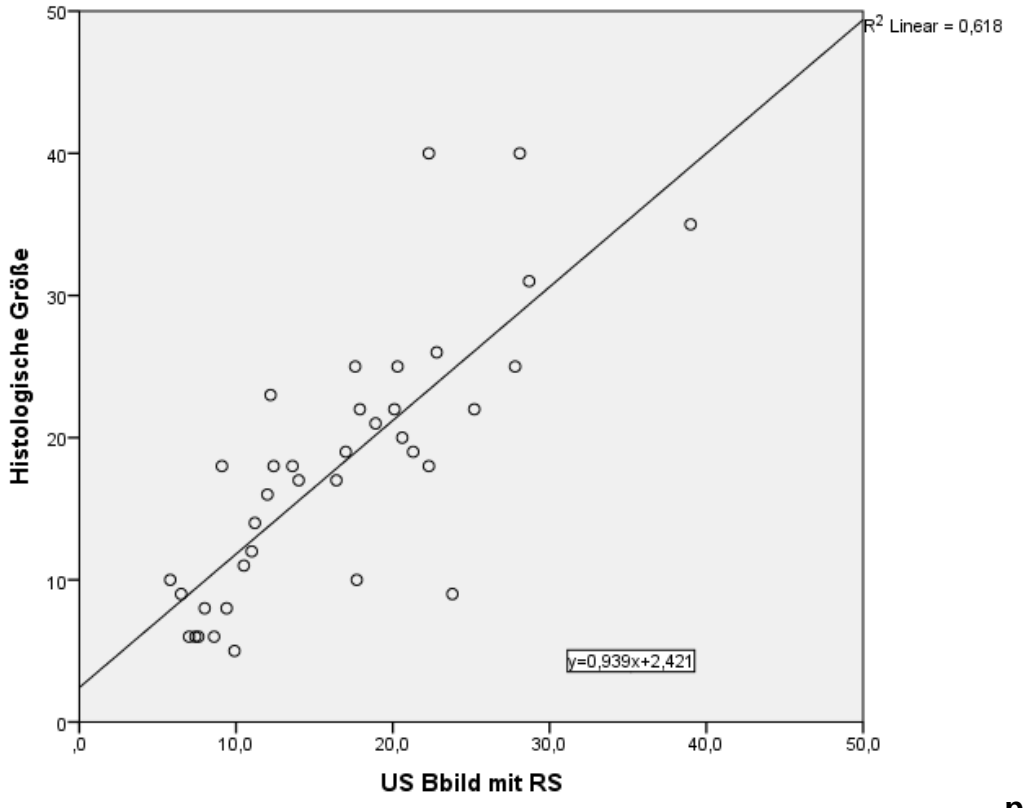
p<0,001

Abb. 5: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode US1 bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße. RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.



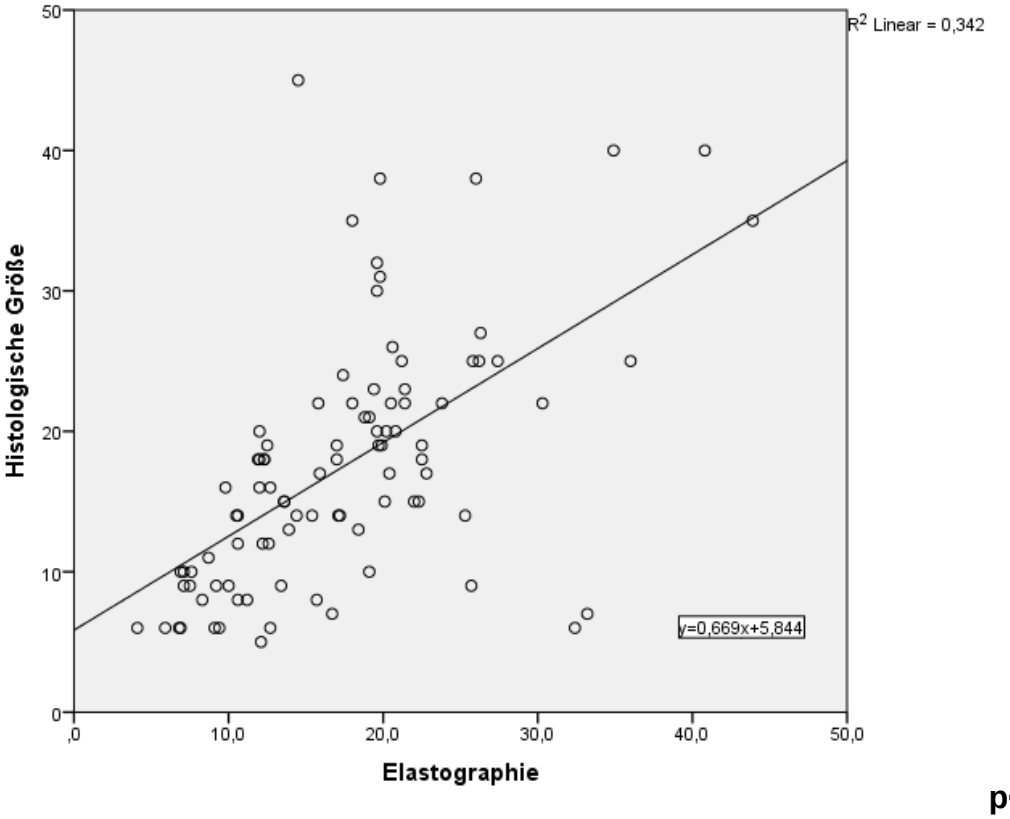
p<0,001

Abb. 6: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode CI2 bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße. RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.



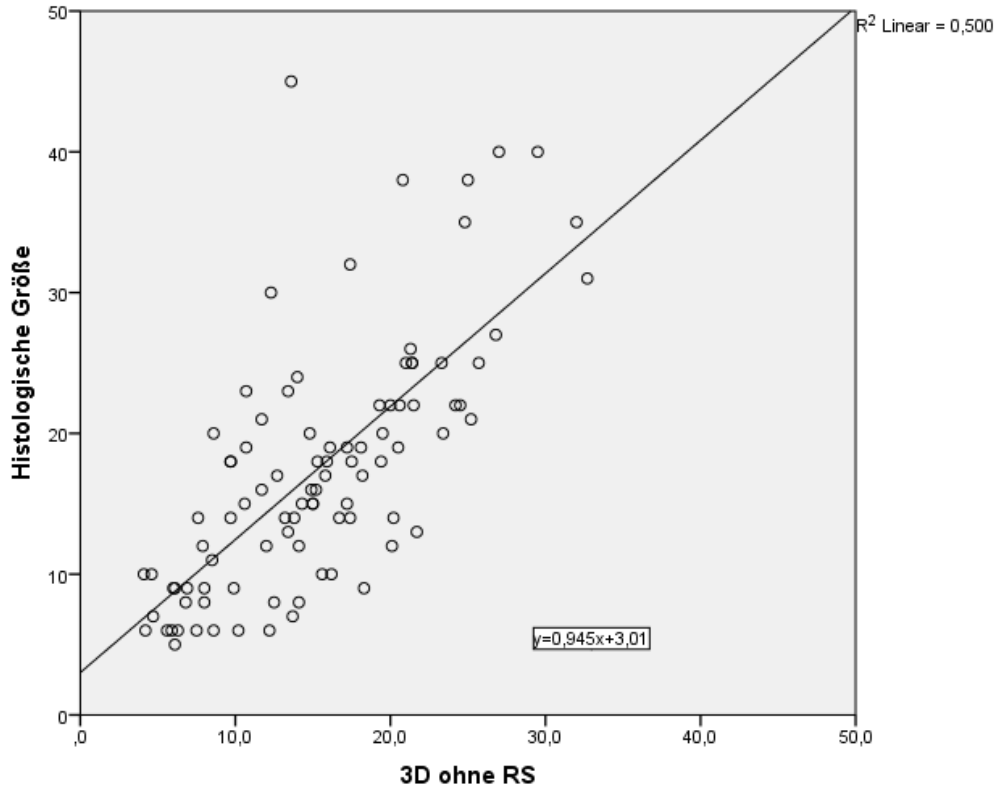
p<0,001

Abb. 7: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode US2 bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße. RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.



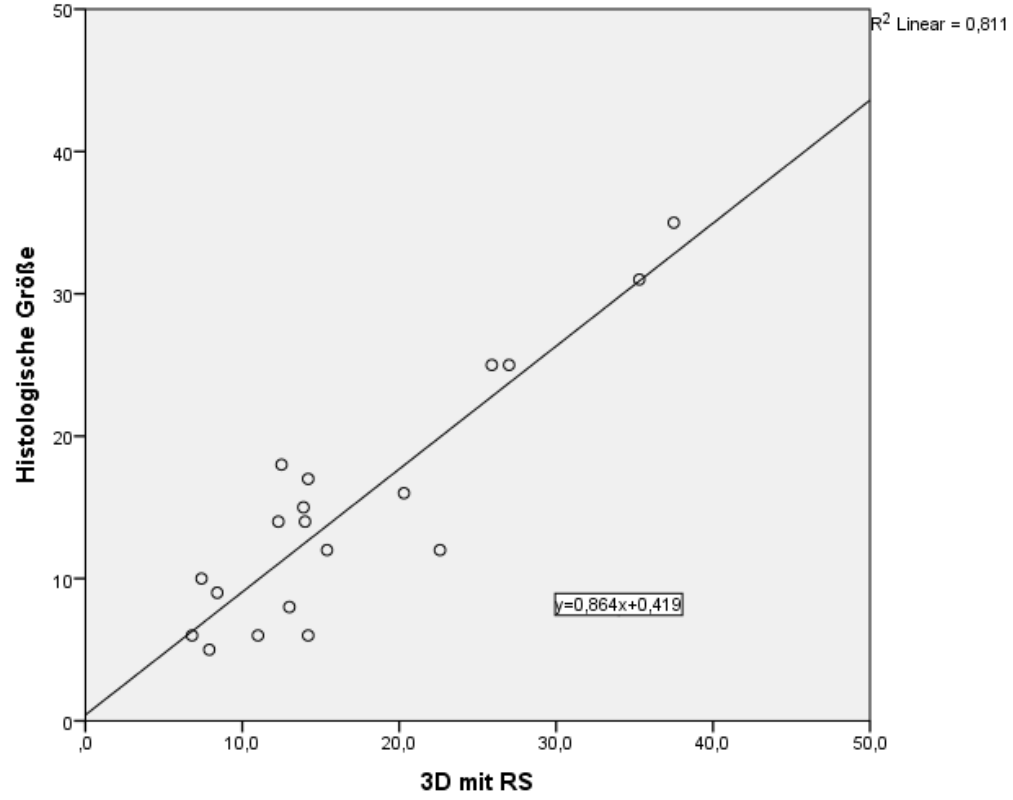
p<0,001

Abb. 8: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode RTE bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße. RS: Randsaum. RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.



p<0,001

Abb. 9: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode 3D1 bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße. RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.



p<0,001

Abb. 10: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode 3D2 bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße. RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

3.5. Bland-Altman Plots

Bland-Altman-Plot dient zur bildlichen Darstellung der Lokalisation der einzelnen Messpunkte in Verhältnis zu dem Mittelwert und den Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement). Bei den Methoden Compound-Imaging, B-Bild-Ultraschall und 3D-Sonographie, jeweils ohne Randsaum (Abb. 17, 19, 22) lagen mehr Messpunkte außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen als bei denen mit Randsaum (Abb. 18, 20, 23). Bei Tumoren, die größer als 20mm waren, lagen die Messpunkte weiter außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen. Diese sogenannten Extremwerte wurden mehr bei den Methoden Compound-Imaging, B-Bild-Ultraschall und 3D-Sonographie, jeweils ohne Randsaum, sowie bei der Elastographie gesehen (Abb. 17, 19, 21, 22). Die Größe von Tumoren, die kleiner als 20 mm waren, wurde genauer von allen Ultraschallmethoden geschätzt. Es wurde gezeigt, dass die Variation proportional zu der Tumorgröße steigt. Die kleinste Variation wurde bei der Methode 3D-Sonographie mit Randsaum (Abb. 23), gefolgt von Compound-Imaging mit Randsaum (Abb. 18) und B-Bild-Ultraschall mit Randsaum (Abb. 20) gezeigt. Die größte Variation war bei Elastographie (Abb. 21), gefolgt von B-Mode-Ultraschall ohne Randsaum (Abb. 19) und Compound-Imaging ohne Randsaum (Abb. 17) zu sehen. Anhand des Bland-Altman-Plots ist die Methode 3D2 allen anderen Methoden überlegen (in der Reihenfolge 3D2, CI2, US2, 3D1, CI1, US1, RTE).

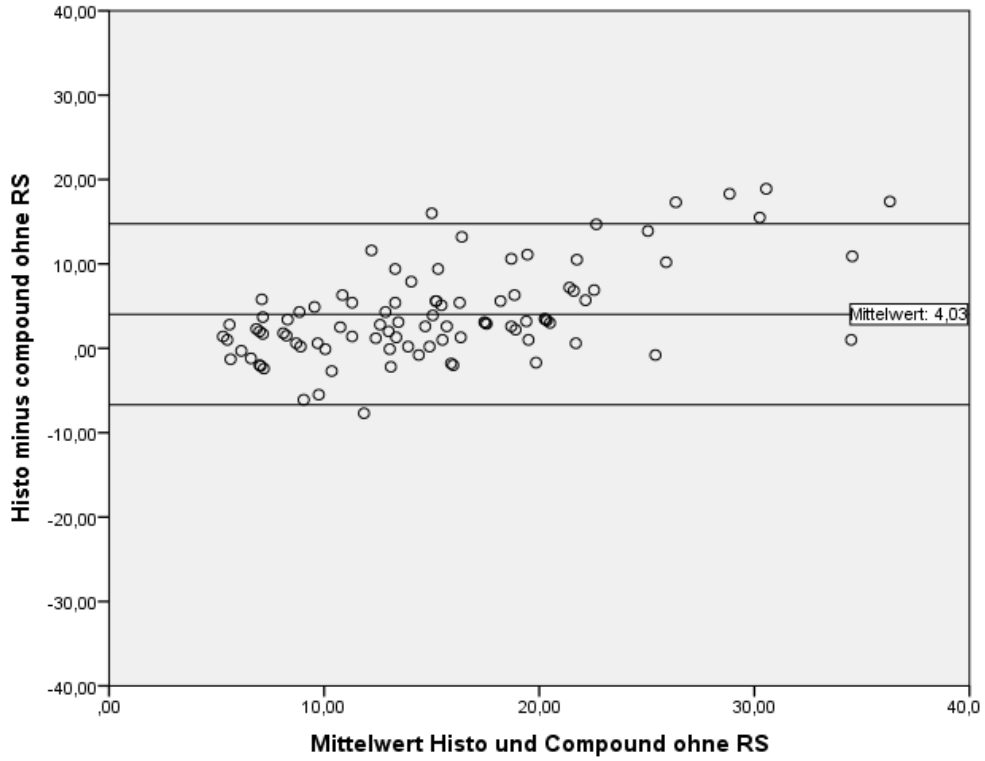


Abb. 117: Bland-Altman Plot. Die Y-Achse zeigt die Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der von der Methode Compound-Imaging ohne Randsaum (CI1) gemessenen Tumorgröße, die X-Achse zeigt den Mittelwert aus der Summe beider Messwerte. Die Mittellinie zeigt den Mittelwert der Tumorgrößendifferenz, die obere bzw. die untere Linie zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) (Mittelwert ± 1.96 SD). RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen (Δy=21,4) ist leicht schmaler als bei der Methode CI2 und es lagen mehr Messpunkte (7 Messpunkte) außerhalb dieses Bereichs als bei der Methode CI2. Die Mittelwertlinie (y=4,03) lag weiter von der Nulllinie entfernt als bei der Methode CI2. Die Messpunkte bei den Tumoren > 20mm (x>20) lagen mehr verstreut und mehr außerhalb von diesem Bereich der Übereinstimmung als bei den Tumoren < 20 mm. Anhand des Bland-Altman Plots ist die Methode CI1 den Methoden CI2, US2, 3D1 und 3D2 unterlegen und den Methoden US1 und RTE überlegen.

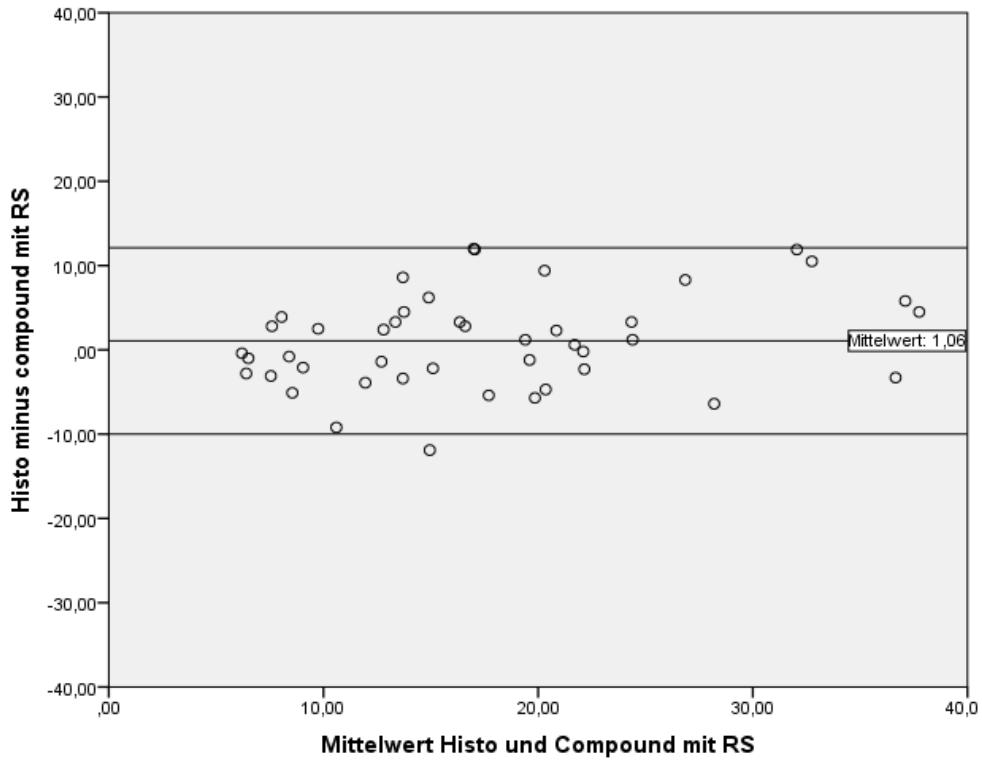


Abb. 12: Bland-Altman Plot. Die Y-Achse zeigt die Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der von der Methode Compound-Imaging mit Randsaum (CI2) gemessenen Tumorgröße, die X-Achse zeigt den Mittelwert aus der Summe beider Messwerte. Die Mittellinie zeigt den Mittelwert der Tumorgrößendifferenz, die obere bzw. die untere Linie zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) (Mittelwert ± 1.96 SD). RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen (∆y=22,1) ist leicht breiter als bei der Methode CI1 und es lag nur ein Messpunkt außerhalb dieses Bereiches; im Gegensatz dazu lagen mehrere Messpunkte bei der Methode CI1 außerhalb von diesem Bereich. Die Mittelwertlinie (y=1,06) lag dichter an der Nulllinie als bei der Methode CI1. Anhand des Bland-Altman Plots ist die Methode CI2 den Methoden CI1, US1, US2, 3D1 und RTE überlegen und der Methode 3D2 unterlegen.

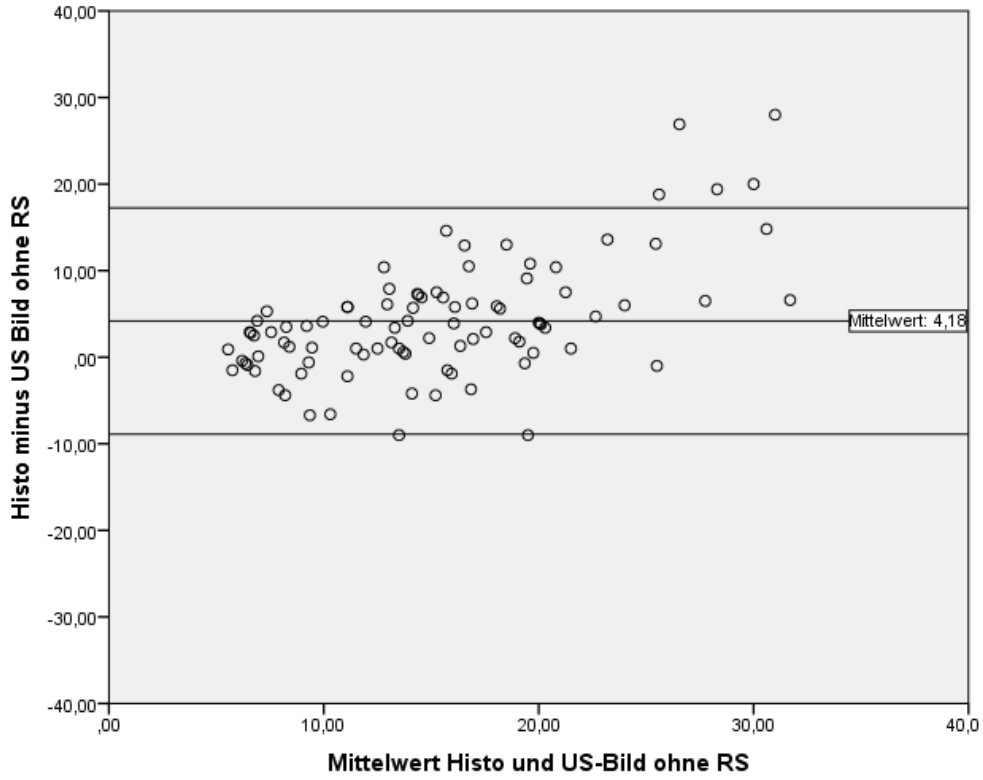


Abb. 13: Bland-Altman Plot. Die Y-Achse zeigt die Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der von der Methode B-Mode-Ultraschall ohne Randsaum (US1) gemessenen Tumorgröße, die X-Achse zeigt den Mittelwert aus der Summe beider Messwerte. Die Mittellinie zeigt den Mittelwert der Tumorgrößendifferenz, die obere bzw. die untere Linie zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) (Mittelwert ± 1.96 SD). RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen ($\Delta y=26,1$) ist breiter als bei der Methode US2 und es lagen mehr Messpunkte (5 Messpunkte) außerhalb dieses Bereiches als bei der Methode US2. Die Mittelwertlinie (y=4,18) lag weiter von der Nulllinie entfernt als bei der Methode US2. Die Messpunkte bei den Tumoren > 20mm (x>20) lagen mehr verstreut und mehr außerhalb von dem Bereich der Übereinstimmung als bei den Tumoren < 20 mm. Anhand des Bland-Altman Plots ist die Methode US1 den Methoden US2, CI1, CI2, 3D1, 3D2 unterlegen und der Methode RTE überlegen.

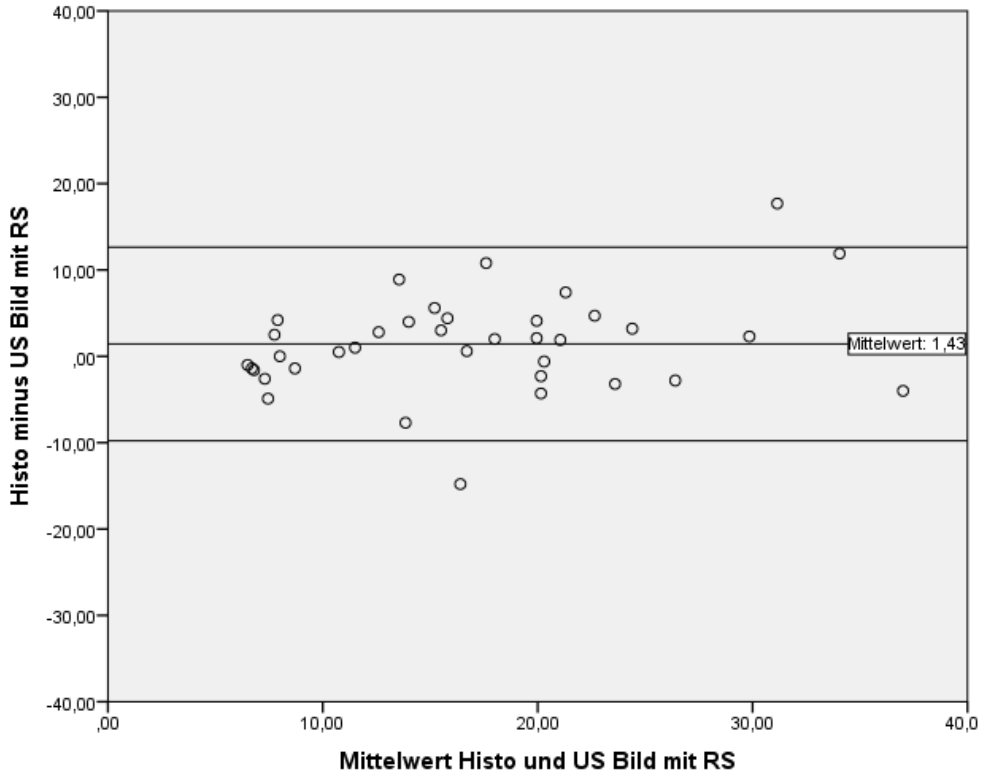


Abb. 14: Bland-Altman Plot. Die Y-Achse zeigt die Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der von der Methode B-Mode-Ultraschall mit Randsaum (US2) gemessenen Tumorgröße, die X-Achse zeigt den Mittelwert aus der Summe beider Messwerte. Die Mittellinie zeigt den Mittelwert der Tumorgrößendifferenz, die obere bzw. die untere Linie zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) (Mittelwert ± 1.96 SD). RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen (∆y=22,5) ist schmaler als bei der Methode US1 und es lagen weniger Messpunkte (zwei Messpunkte) außerhalb dieses Bereiches als bei der Methode US1. Die Mittelwertlinie (y=1,43) lag dichter an der Nulllinie als bei der Methode US1. Anhand des Bland-Altman Plots ist die Methode US2 den Methoden US1, CI1, 3D1 und RTE überlegen und den Methoden CI2 und 3D2 unterlegen.

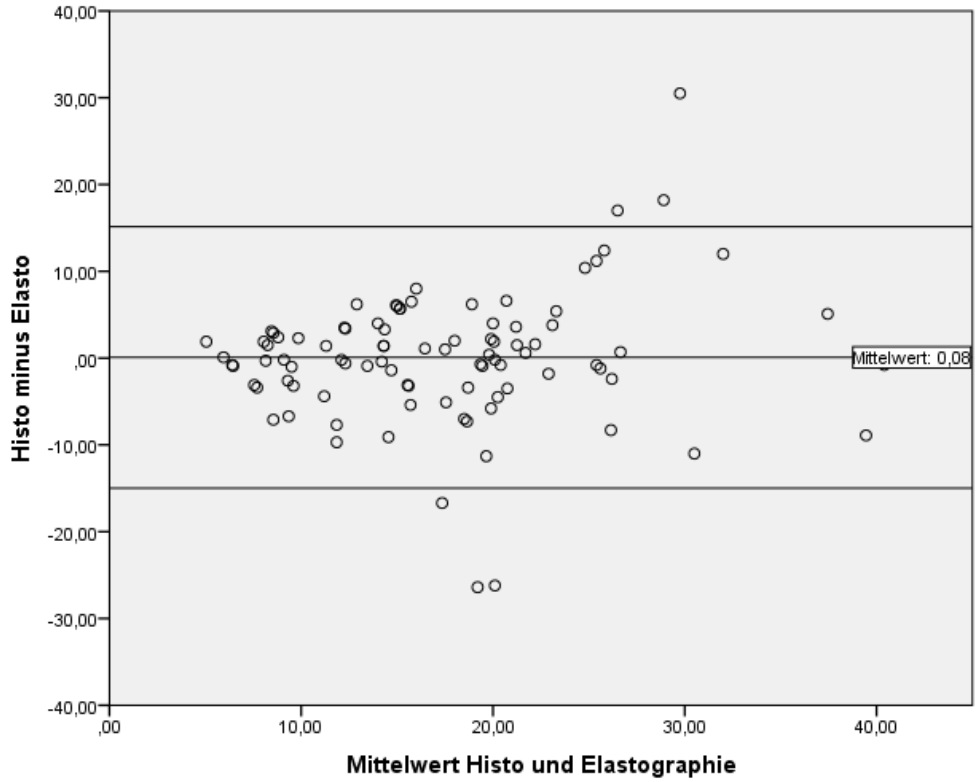


Abb. 15: Bland-Altman Plot. Die Y-Achse zeigt die Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der von der Methode Elastographie (RTE) gemessenen Tumorgröße, die X-Achse zeigt den Mittelwert aus der Summe beider Messwerte. Die Mittellinie zeigt den Mittelwert der Tumorgrößendifferenz, die obere bzw. die untere Linie zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) (Mittelwert ± 1.96 SD). RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen ($\Delta y=30,1$) ist bei der RTE am größten. Es lagen insgesamt 6 Messpunkte außerhalb dieses Bereiches. Die Mittelwertlinie (y=0,08) lag dicht an der Nulllinie. Die Messpunkte bei den Tumoren > 20mm (x>20) lagen mehr verstreut und mehr außerhalb von dem Bereich der Übereinstimmung als bei den Tumoren < 20 mm. Anhand des Bland-Altman Plots ist die Methode RTE allen anderen Methoden unterlegen.

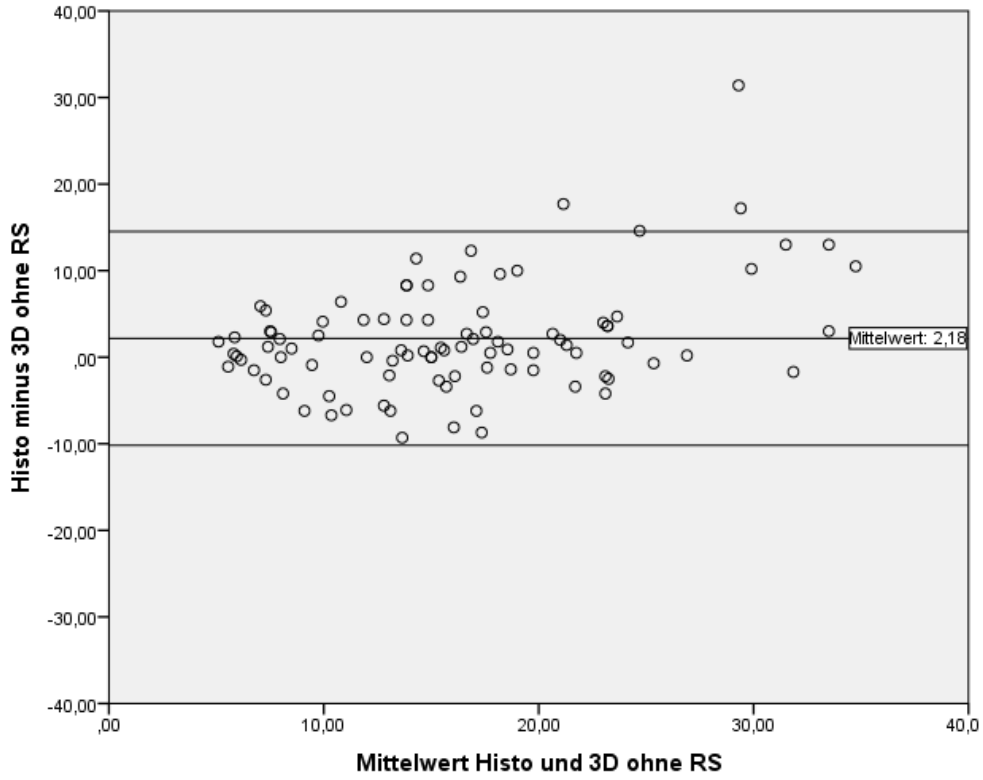


Abb. 16: Bland-Altman Plot. Die Y-Achse zeigt die Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der von der Methode 3D-Ultraschall ohne Randsaum (3D1) gemessenen Tumorgröße, die X-Achse zeigt den Mittelwert aus der Summe beider Messwerte. Die Mittellinie zeigt den Mittelwert der Tumorgrößendifferenz, die obere bzw. die untere Linie zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) (Mittelwert ± 1.96 SD). RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen ($\Delta y=24,7$) ist breiter als bei der Methode 3D2 und es lagen mehr Messpunkte (3 Messpunkte) außerhalb dieses Bereiches als bei der Methode 3D2. Die Mittelwertlinie (y=2,18) lag weiter von der Nulllinie entfernt als bei der Methode 3D2. Die Messpunkte bei den Tumoren > 20mm (x>20) lagen mehr verstreut und mehr außerhalb von dem Bereich der Übereinstimmung als bei den Tumoren < 20 mm. Anhand des Bland-Altman Plots ist die Methode 3D1 den Methoden 3D2, CI2 und US2 unterlegen und den Methoden CI1, US1 und RTE überlegen.

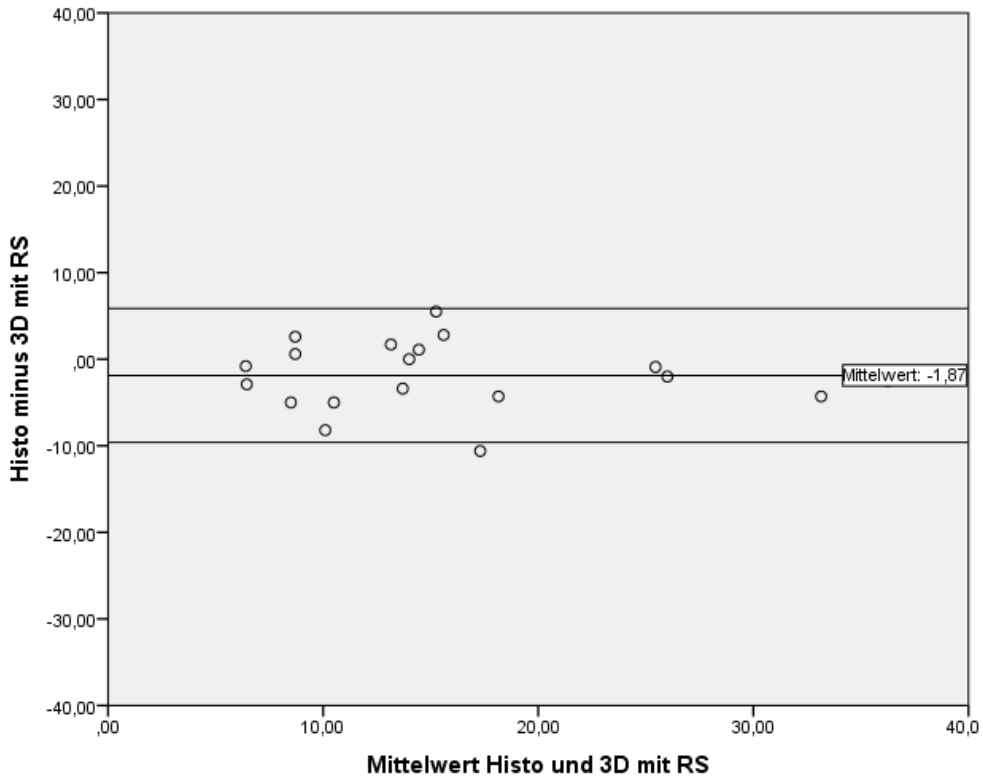


Abb. 17: Bland-Altman Plot. Die Y-Achse zeigt die Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der von der Methode 3D-Ultraschall mit Randsaum gemessenen Tumorgröße, die X-Achse zeigt den Mittelwert aus der Summe beider Messwerte. Die Mittellinie zeigt den Mittelwert der Tumorgrößendifferenz, die obere bzw. die untere Linie zeigen die Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) (Mittelwert ± 1.96 SD). RS: Randsaum. Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen ($\Delta y=15,5$) ist am schmalsten von allen anderen Methoden. Es lag ein Messpunkt außerhalb diesem Bereich. Die Mittelwertlinie (y=-1,87) lag dichter an der Nulllinie als bei der Methode 3D1 und war die einzige Mittelwertlinie in dem negativen Bereich (y<0). Anhand des Bland-Altman Plots ist die Methode 3D2 allen anderen Methoden überlegen.

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse

Eine akkurate präoperative Tumorgrößenbestimmung ist wichtig für die Therapieauswahl von Mammakarzinomen. In dieser Arbeit wurde die pathologische Tumorgröße von 93 Mammakarzinomen präoperativ mit verschiedenen Ultraschall-Methoden bestimmt und mit der histologischen Tumorgröße verglichen. Die untersuchten Ultraschall-Methoden waren das Compound-Imaging ohne Randsaum (CI1) und mit Randsaum (CI2), der B-Mode-Ultraschall ohne Randsaum (US1) und mit Randsaum (US2), die Real-Time-Elastographie (RTE) und der 3D-Ultraschall ohne Randsaum (3D1) und mit Randsaum (3D2). Insgesamt wurde die pathologische Tumorgröße anhand des Bland-Altman-Plots präoperativ am exaktesten mit der Methode 3D2 geschätzt, gefolgt von der Methode CI2. Die Methode RTE mit der größten Varianz der Messwerte hat die Tumorgröße am ungenauesten bestimmt. Die Tumorgröße wurde genauer von Methoden, bei den der Randsaum mitberücksichtigt wurde (CI2, US2 und 3D2), als von denen, deren Randsaum nicht mitberücksichtigt wurde (CI1, US1 und 3D1), geschätzt. Die Überlegenheit der Methoden CI2, US2 und 3D2 gegenüber den Methoden CI1, US2 und 3D2 waren statistisch signifikant. Die pathologische Tumorgröße der untersuchten Mammakarzinome wurde von allen Ultraschall-Methoden eher unterschätzt, außer von der Methode 3D2. Je größer ein Tumor war, desto größer war die Verschätzung der pathologischen Tumorgröße. Die kleineren Tumore (≤20mm) wurden eher überschätzt und die größeren Tumore (>20mm) eher unterschätzt. Es wurde keine hohe und signifikante Korrelation zwischen der Unterschätzung der Tumorgröße und der Häufigkeit von Zweiteingriffen gezeigt.

4.2. Patientencharakteristik

Das Mammakarzinom als die häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen hat in den letzten Jahrzehnten eine durchaus gute Prognose mit einer stadienabhängigen 5-Jahre-Überlebensrate von über 80% dank der besseren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten [53]. Insgesamt ist die Prognose des Mammakarzinoms von dem Ansprechen auf die verschiedenen therapeutischen

Ansätze abhängig, welches wiederum durch die Eigenschaften des Tumors, wie Tumorgröße, Tumordifferenzierungsgrad, Tumorproliferationsrate, Hormon-, HER2-Rezeptorstatus und dem Alter des Patienten bestimmt wird [8, 18, 22–24, 54–60]. Eine akkurate Bestimmung der Tumorgröße in der Diagnostik ist sehr wichtig für das Staging und die damit verbundene Therapieplanung [61]. Eine Unterschätzung der Tumorgröße in der Diagnostik kann zu weiteren operativen Maßnahmen und zu einer erhöhten lokalen Rezidivrate führen [57, 62]. Das zu kleine Tumorresektat, Multifokalität des Tumors, postmenopausaler Status der Patienten, high-grade-DCIS-Anteil des invasiven Tumors und die Infiltration der Lymphbahnen und Lymphknoten sind Risikofaktoren für einen positiven Resektionsrand (R1-Resektion) [63]. In dieser Arbeit wurde die präoperative Bestimmung der Tumorgröße mittels verschiedener Ultraschallmethoden analysiert und dabei wurden mehrere Faktoren berücksichtigt, wie das Vorhandensein eines sonographischen echoreichen Randsaums, der den zentralen echoarmen Bereich des Tumors umgibt, die Brustdichte der Patienten, der histologische Tumortyp, der Tumordifferenzierungsgrad, der Rezeptor- und Lymphknotenstatus des Tumors und die anschließenden chirurgischen Therapien.

Die Charakteristik der in der Universitätsfrauenklinik Rostock in den Jahren 2010 und 2011 diagnostizierten 93 Mammakarzinom-Patientinnen entspricht hinsichtlich Anzahl der untersuchten Patientinnen, Alter, Tumorstadium und Histologie dem Patientengut anderer Studien an deutschen Kliniken (Universitätsklinikum Erlangen [51] (n=97; Durchschnittsalter von 59; durchschnittliche Tumorgröße von 15,4 mm; Inv. Duct. Ca-Anteil von 73%), Universitätsklinikum Greifswald [35] (n=92; Durchschnittsalter von 57; durchschnittliche Tumorgröße von 20,7 mm; Inv. Duct. Ca-Anteil von 73%) und Universitätsklinik Tübingen [64] (n=121; Durchschnittsalter von 57; Inv. Duct. Ca-Anteil von 65,3%) und an europäischer Klinik (Maastricht University Hospital in Niederlanden [65] (n=105, Durchschnittsalter von 61, durchschnittliche Tumorgröße von 17 mm)).

4.3. Ultraschallmethoden

In der Diagnostik des Mammakarzinoms stehen Mammographie, Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Alle Verfahren besitzen eine hohe Sensitivität bei der Detektion eines Mammakarzinoms, wobei das Mamma-MRT mit einer Sensitivität von über 95% die höchste Sensitivität von den verschiedenen

bildgebenden Verfahren besitzt [66, 67]. Eine zusätzliche Untersuchung mit MRT zu der präoperativen Diagnostik des Mammakarzinoms aus Mammographie und Ultraschall zeigte keine signifikante Erhöhung der Sensitivität [66]. Bei der Diagnostik von multifokalen, multizentrischen und kontralateralen Tumoren hat MRT die bessere Aussagekraft als Mammographie und Ultraschall [68–71]. Im Unterschied zu invasiv-duktalen Karzinomen treten lobuläre Karzinome mehr multizentrisch und bilateral auf, so dass MRT den Vorrang bei dem Staging von invasiven lobulären Karzinomen (ILC) besitzt [70]. Nach der aktuellen S3-Leitlinie Brustkrebs sollte bei ILC eine ergänzende Untersuchung mit dem Kontrastmittel-MRT der Mamma erfolgen [72]. Bei der präoperativen Tumorgrößenbestimmung besitzt die MRT die höchste Übereinstimmung der Messung mit der histologischen Tumorgröße im Vergleich zu Mammographie und zu Ultraschall [66, 73]. In einer Studie von Gruber et. al wurde die pathologische Tumorgröße am genauesten von MRT mit einer Überschätzung als mit Mammographie oder Sonographie geschätzt. Das Mamma-MRT hat den Nachteil einer hohen Falsch-Positiv-Rate [74], hoher Kosten, eventueller Nebenwirkungen bei Kontrastmittelanwendung, begrenzter Kapazität und häufig langer Wartezeit bis zur Durchführung der Untersuchung.

Die Mammographie wird standardmäßig beim Screening des Mammakarzinoms eingesetzt und hat zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität des Brustkrebses geführt [75], wobei diese Aussage aktuell zum einen aufgrund der Veröffentlichung der kanadischen follow-up-Studie kontrovers diskutiert wird [76]. Die Aussagekraft der Mammographie ist stark von der Brustdichte der Patienten abhängig. Bei einer hohen Brustdichte sinkt die Sensitivität der Mammographie bei der Detektion eines Mammakarzinoms von ca. 80 % auf 30-50% [66, 77–80] und die Spezifität von 96,9% auf 89,1% gegenüber geringer Brustdichte [81]. Mammographie liefert ein zwei dimensionales Bild der Brust, im Vergleich dazu erzeugt das Verfahren Digital Breast Tumorsynthesis (DBT) ein drei-dimensionales Bild mit einer relativ kleinen Dosis von Röntgen-Strahlung. Ein falsch positives Ergebnis aufgrund der Überlappung von Brustgewebe mit verschiedenen Konturen und Dichten bei der Diagnostik von Mammakarzinomen, das bei der konventionellen Mammographie möglicherweise auftritt, kann durch die dreidimensionale Darstellung mit DBT reduziert werden [82]. Die Tumorgrößenbestimmung von Mammakarzinomen mit den Methoden DBT, Mammographie und Ultraschall wurde von Förnvik et al. verglichen. Die Studie zeigte,

dass die Korrelation zwischen DBT und der Histologie, sowie die Korrelation zwischen Ultraschall und Histologie bezüglich der Tumorgröße, gleich hoch sind und gegenüber der von Mammographie signifikant höher sind. Die Mammographie ist demzufolge der DBT und dem Ultraschall bei der Tumorgrößenbestimmung unterlegen [61].

Ultraschall als das Standard-Verfahren bei der Diagnostik von Brustkrebs hat eine hohe Sensitivität von über 85% und eine Spezifität von über 90% bei der Detektion eines malignen Befundes [83]. Ultraschall ist im Vergleich zu MRT kostengünstiger und seine Anwendung ist im ambulanten Bereich weit verbreitert und schnell zugänglich. Im Gegensatz zur Mammographie ist die Ultraschalluntersuchung frei von Röntgen-Strahlung, sodass sie keine Strahlenbelastung sowohl für die Patienten, als auch für die Untersucher verursacht. Ultraschall ist der Mammographie bei der Tumorgrößenbestimmung besonders für relativ große, tastbare Tumore und bei Frauen mit einer hohen Brustdichte überlegen [12, 84, 85]. In einer retrospektiven Studie mit einer großen Anzahl von Patienten von Porter et al. wurde die Anwendung von Ultraschall der von Mammographie bei der Detektion und der Größenbestimmung von invasiv lobulären Mammakarzinom (ILC) bevorzugt, da ILC eine niedrige fibroglanduläre Gewebedichte besitzt und im Vergleich zu den invasiven duktalen Mammakarzinomen keine typische Mikrokalzifikation in der Mammographie zeigt. Im Ultraschall wurde das ILC in 97,8% der Fälle gesehen, meistens als irreguläre echoarme Strukturen mit einer dorsalen Schallauslöschung [86].

Die Elastographie wird heutzutage ergänzend zu dem konventionellen Ultraschall bei der Diagnostik von Mammakarzinom eingesetzt, wobei deren Einsatz von der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AOG) mit Empfehlungsgrad C empfohlen wird [87]. Mit Hilfe der Elastographie können zusätzliche Informationen zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden aufgrund der unterschiedlichen Gewebesteifigkeit gewonnen werden. In Kombination mit der B-Mode-Sonographie wird hierbei eine Spezifität bis zu 75–88 % erreicht [88, 89]. 3D-Ultraschall mit der zu den konventionellen Ultraschall-Methoden zusätzlichen Darstellung der koronaren Ebene besitzt eine gute Sensitivität aufgrund des unterschiedlichen Wachstumsmusters benigner und maligner Befunde bei der Beurteilung der Dignität von Mammabefunden [2].

4.4. Tumorgröße

Einige Studien zum Vergleich zwischen Ultraschall und Mammographie bei der Tumorgrößenbestimmung beim Mammakarzinom zeigten, dass die Tumorgröße im Ultraschall eher unterschätzt wurde [64, 65, 90]. Das ist häufig der Fall, weil man bei der Tumorgrößenbestimmung nur das echoarme Zentrum und nicht zusätzlich dazu den echoreichen Randsaum in Betracht gezogen hat [61, 90]. In einer Studie von Meier-Mettinger et al. wurde aber eine Unterschätzung der Tumorgröße trotz des Miteinbeziehens des Randsaumes bei der Tumorgrößenbestimmung gezeigt. Allerdings wurde die Tumorgröße mit den Ultraschallmethoden, bei denen der Randsaum mitberücksichtigt wurde, präziser geschätzt, als bei denen, wo nur das echoarme Zentrum gemessen wurde [51]. Es ist auch zu beachten, dass der maximale Tumordurchmesser häufig nicht korrekt bestimmt werden kann, da viele Mammakarzinome ihre größte Ausdehnung eher in vertikaler Richtung und nicht in horizontaler Richtung besitzen und die dorsale Grenze von Tumoren durch die häufig vorhandene dorsale Schallauslöschung beim Ultraschall schwer zu bestimmen ist.

In dieser Arbeit wurde die Tumorgröße von den Mammakarzinomen mit allen Ultraschall-Methoden unterschätzt, außer mit der Methode 3D-Ultraschall mit Randsaum (3D2). Die größte Unterschätzung der Tumorgröße von durchschnittlich 4,18 mm war bei der Methode B-Mode-Ultraschall ohne Randsaum (US1) zu finden, gefolgt von der Methode Compound-Imaging ohne Randsaum (CI1) mit einer Unterschätzung von durchschnittlich 4,03 mm. Ein ähnliches Ergebnis lieferte die Studie von Meier-Meitinger et al., bei der die Methoden US1 und CI1 die größte Unterschätzung der pathologischen Tumorgröße zeigten. In der Studie wurde der 3D-Ultraschall nicht untersucht. In unserer Arbeit hat die Methode 3D2 die Tumorgröße durchschnittlich um 1,87 mm überschätzt. Die Überschätzung der Tumorgröße mit 3D2 könnte aufgrund des zum Teil diffusen Überganges der grauen Töne von dem echoreichen Randsaum des Tumors zu dem echoärmeren umliegenden Gewebe bzw. der geringen Fallzahl (n=19) kommen.

Bezüglich der Wichtigkeit des Randsaumes bei der Tumorgrößenbestimmung wurden die Methoden US1, CI1, 3D1 mit den Methoden US2, CI2, 3D2 anhand der Mittelwertdifferenz zwischen der histologischen und der mit den verschiedenen Ultraschallmethoden gemessenen Tumorgröße verglichen. Der Vergleich hat gezeigt,

dass das Miteinbeziehen des Randsaumes des Tumors bei der Messung der Tumorgröße zu einem statistisch signifikanten präziseren Ergebnis geführt hat. Der Unterschied der Messergebnisse zwischen den Methoden US2, CI2, 3D2 und den Methoden US1, CI1, 3D1 in unserer Arbeit ist statistisch anhand der T-Teste hoch signifikant ($p<0,001$), wobei bei der Methode 3D-Ultraschall der T-Test eine Überlegenheit der Methode 3D1 gegenüber der Methode 3D2 zeigte. Dieses Ergebnis ist mit Vorsicht zu interpretieren, da hier bei dem Vergleich ein gepaarter Test durchgeführt wurde, sodass nicht alle Fälle von 3D1 bei dem Test berücksichtigt wurden (n=19). Bei der Regressionsanalyse und dem Bland-Altman-Plot, bei denen alle Fälle der beiden Methoden mitberücksichtigt wurden, ist die Methode 3D2 der Methode 3D1 überlegen. Die Methode 3D2 besaß bei der Regressionsanalyse einen höheren prädiktiven Wert (R^2) von 0,811 im Vergleich zu der Methode 3D1 mit R^2 von 0,500 und bei dem Bland-Altman-Plot einen an dem Wert Null dichteren Mittelwert und ein kleineres Konfidenzintervall, sodass laut diesen statistischen Auswertungen die Methode 3D2 der Methode 3D1 überlegen ist.

Jedoch ist nicht bei jedem Mammakarzinom ein echoreicher Randsaum um den zentralen echoarmen Bereich des Tumors im Ultraschall sichtbar. In dieser Arbeit konnte der Randsaum im Ultraschallbild mit der Methode 3D nur in 19 von insgesamt 93 Tumoren (20,4%) gesehen werden. Im Vergleich dazu konnte man einen Randsaum mit der Methode CI in 44 von insgesamt 93 Tumoren (47,3%) und mit der Methode US in 37 Fällen (39,8%) im Ultraschallbild sehen. Insgesamt bedeutet dies, dass ein Randsaum in dieser Arbeit je nach Methode bei weniger als der Hälfte der Fälle zu sehen war. Der echoreiche Randsaum kommt physikalisch durch einen relativ abrupten Impedanzwechsel zustande. Histopathologisch stellt der echoreiche Randsaum eine desmoplastische Stromareaktion des umgebenden Gewebes auf die invasiven Tumorzellen dar. Ein infiltrativ wachsendes Karzinom verändert seine unmittelbare Umgebung durch Tumorgewebe, begleitendes Ödem, Neoangiogenese oder Lymphozytenwall [91].

Bei den statistischen Auswertungen zur Prüfung der Überlegenheit einer Ultraschall-Methode gegenüber anderen Methoden bei der präoperativen Tumorgrößenbestimmung wurden mehrere statistischen Teste mit verschiedener Aussagekraft durchgeführt. Bei dem Vergleich der Mittelwertdifferenz zwischen der

histologischen und der mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden gemessenen Tumorgröße ist eine Methode besonders akkurat die Tumorgröße präoperativ zu schätzen, wenn der Mittelwert der Tumorgrößendifferenz ganz nah an dem Wert Null liegt und eine relativ kleine Standardabweichung besitzt. Anhand der Mittelwertdifferenz zur Beurteilung der Exaktheit der verschiedenen Methoden bei Tumorgrößenbestimmung lieferte die Methode RTE in dieser Arbeit den besten Wert, gefolgt von CI2 und US2. RTE besaß zwar die am dichtesten an dem Wert Null liegende Mittelwertdifferenz (Tab. 7), aber leider auch die größte Standardabweichung, sodass es hier nicht eindeutig war, ob RTE die genaueste Methode zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung darstellte. Eindeutig war, dass RTE die größte Varianz der Tumorgrößendifferenz besaß und durch die Summierung und Addierung der Tumorgrößendifferenzen die beste durchschnittliche Mittelwertdifferenz zeigte. Die Abweichungen der mit RTE gemessenen Tumorgröße von der histologischen Tumorgröße haben sich so gegenseitig angeglichen, dass RTE in der Mittelwertdifferenzberechnung den besten Mittelwert von 0,08 mm erhielt. Im Bland-Altman-Plot konnte diese große Variation bzw. Abweichung der Messwerte und das große Konfidenzintervall sichtbar gemacht werden (Abb. 21). Die Korrelationsanalyse und Regressionsanalyse bestätigten, dass RTE mit dem niedrigsten Korrelationswert nach Pearson (r) und dem kleinsten prädiktiven Wert (R^2) die Tumorgröße am ungenauesten im Vergleich zu allen anderen Ultraschall-Methoden (CI1, CI2, US1, US2, 3D1, 3D2) geschätzt hat. In einer anderen Studie wurde die Methode Elastographie mit der Methode B-Mode-Ultraschall bei der präoperativen Tumorgrößenbestimmung anhand eines Bland-Altman-Plots verglichen [92]. Diese Studie lieferte den Beweis, dass die Elastographie dem konventionellen B-Mode-Ultraschall unterlegen ist [92]. Dieses Ergebnis wurde auch von Meier-Meitinger et al. bestätigt. Diese Ergebnisse sind gegensätzlich zu den Ergebnissen einer Studie, die eine bessere Übereinstimmung der pathologischen Tumorgröße mit der durch Elastographie gemessenen Tumorgröße als durch B-Bild-Sonographie zeigte [35], wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Das unterschiedliche Ergebnis könnte dadurch zustande gekommen sein, da ein anderes Ultraschall-Gerät (Hitachi EUB-8500®) in der Studie von Isermann et al. eingesetzt wurde.

Die Korrelations- und Regressionsanalyse ergaben eine übereinstimmte Aussage, dass die Methode 3D2 den höchsten Vorhersagewert zu der histologischen

Tumorgröße besaß, gefolgt von CI2. Bei der Formelberechnung anhand der Regressionsanalyse hat die Methode CI2 am besten abgeschnitten. Das bedeutet, dass die CI2 mit Hilfe der mathematischen Gleichung y=0,971x+1,551 am genauesten die Tumorgröße präoperativ schätzt (x: die mit der Ultraschall-Methode gemessene Tumorgröße in mm, y: die pathologische Tumorgröße in mm). Im Vergleich dazu wurde die pathologische Tumorgröße in der Studie von Meier-Meitinger et al. mit der Methode B-Mode-Ultraschall mit Randsaum (US2) mit der mathematischen Gleichung y=1,02x+0,07 am genauesten geschätzt, gefolgt von der Methode CI2, wobei die Methode 3D-Ultraschall in der Studie nicht untersucht wurde. In einer anderen Studie wurde die Regressionsformel y=x+2 formuliert, das bedeutet, dass die pathologische Tumorgröße im Durchschnitt 2 mm größer als die mit dem konventionellen Ultraschall (B-Mode-Ultraschall) gemessenen Tumorgröße war [65]. Insgesamt wurde die pathologische Tumorgröße in unserer Arbeit anhand des Bland-Altman-Plots am genauesten mit der Methode 3D2 mit der mathematischen Gleichung y=0,864x+0,419 geschätzt.

4.5. Histologischer Tumortyp

Abhängig von dem histologischen Tumortyp wurde die Tumorgröße mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden unterschiedlich geschätzt. Insgesamt konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Tumorgröße von Tumoren mit dem histologischen Typ IDC mit fast allen Ultraschall-Methoden besser als die von ILC geschätzt wurde. Die Tumorgröße von IDC wurde in unserer Arbeit durchschnittlich von allen Ultraschall-Methoden 1,85 mm und die von ILC 2,56 mm unterschätzt, wobei die größte Unterschätzung der Tumorgröße bei ILC (im Vergleich zu IDC und IDLC) zu finden war. Die Studie von Gruber et. al. zeigte ebenfalls ein ähnliches Ergebnis, dass die Tumorgröße von ILC sonographisch mit einer Unterschätzung von durchschnittlich 10 mm am größten verschätzt wurde. Es wurde das gleiche Ultraschallgerät (iU22® Philips) und die gleiche Ultraschallsonde (Linear Array 12MHz) bei der Bildaufnahme wie in unserer Arbeit benutzt. Dieses Ergebnis weist wieder auf die schwere Beurteilbarkeit der Tumorausdehnung von ILC im Ultraschall hin, die auf das typische Wachstummuster des Tumors, das unregelmäßig diffus das umliegende Gewebe infiltriert, zurück zu führen ist.

Bei dem histologischen Tumortyp IDC wurde die Tumorgröße mit einer geringen Überschätzung von 0,17 mm am besten mit der Methode RTE geschätzt, gefolgt von 3D2 mit einer Überschätzung von 0,51 mm. Mit den Methoden CI1 und US1 wurde die Tumorgröße am ungenauesten mit einer Unterschätzung von jeweils 4,04 und 4,37 mm gemessen. Bei dem Tumortyp IDC waren die Methoden 3D1 und 3D2 den Methoden CI1 und US1 statistisch signifikant überlegen. Die gute Tumorgrößeneinschätzung bei IDC mit der Methode 3D2 in unserer Arbeit könnte aus dem Grund zustande gekommen sein, dass IDC insgesamt eher das typische Retraktionsmuster besaß, was besonders deutlich in der koronaren Ebene zu sehen ist [2], bei der Ebene die maximale Tumorgröße mit der Methode 3D gemessen wurde. Bei dem histologischen Tumortyp ILC hat die Methode RTE am genauesten mit einer Unterschätzung von 1,05 mm die Tumorgröße bestimmt, gefolgt von CI2 und US2 mit einer Unterschätzung von jeweils 1,56 und 1,4 mm. Bei dem Tumortyp ILC wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen. Die Tumorgröße bei den ILC wurde am ungenauesten von CI1 und US1 mit einer Unterschätzung von jeweils 5,93 und 6,09 mm gemessen. In einer retrospektiven Arbeit von Meier-Meitinger et al. wurde die Tumorgröße bei ILC auch von der RTE am genauesten bestimmt. Das könnte der Fall sein, weil ILC aufgrund seines untypischen Wachstummusters eher eine unregelmäßige Konturform besitzt, die mit RTE aufgrund der unterschiedlichen Farbe je nach Gewebesteifigkeit besser zu erkennen ist. Die Veränderung der Gewebesteifigkeit könnte vielleicht früher als die Veränderung der Gewebearchitektur und somit die resultierende Schallabsorptionsveränderung entstehen, so dass man ILC mit RTE besser als mit den konventionellen Ultraschall-Methoden US, CI und 3D-Ultraschall beurteilen kann. Diese Aussage ist nur mit Vorsicht zu interpretieren, da RTE die größte Varianz der Messwerte aufwies.

4.6. Brustdichte

Die unterschiedliche Brustdichte von Patienten beeinflusst die Bildqualität von verschiedenen bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik von Mammakarzinomen. Die Aussagekraft von Ultraschall soll im Vergleich zur Mammographie weniger von der Brustdichte beeinflussbar sein [85, 12]. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Verschätzung der Tumorgröße anhand der verschiedenen Ultraschall-Methoden von der Brustdichte abhängig ist. Es konnte aber kein direkter Zusammenhang zwischen

einer steigenden oder abfallenden Brustdichte und einer zunehmenden Verschätzung der Tumorgröße nachgewiesen werden. Die niedrigste Verschätzung mit einer leichten Unterschätzung ist bei der Brustdichte ACR2 zu verzeichnen. Bei der Brustdichte ACR2 war die Methode 3D2 den Methoden CI1 und US1 statistisch signifikant überlegen. Bei Patientinnen mit einer Brustdichte von ACR4 wurde die Tumorgröße mit allen für die Berechnung einbezogenen Ultraschall-Methoden überschätzt. Dies könnte der Fall sein, weil die Brustgewebearchitektur bei einer hohen Brustdichte im Ultraschall-Bild verstärkt gezeigt wird und somit das von dem Tumorgewebe zum Rand gedrängten gesunden Brustgewebe verdichtet erscheinen ließ und daher fälschlicherweise als Tumorgrenze bewertet sein könnte. Hier ist zu beachten, dass eine geringe Fallzahl bei der Brustdichte ACR 4 vorhanden war (n=2). Die größte Überschätzung der Tumorgröße bei ACR 4-Patientinnen wurde mit RTE verzeichnet. Dies könnte auf die ähnlich niedrige Komprimierbarkeit zwischen dem gesunden dichten Brustgewebe und dem Tumorgewebe zurück zu führen sein. Bei allen anderen Brustdichte-Untergruppen wurde eine Unterschätzung gezeigt. Das spiegelt das Ergebnis des Mittelwertvergleiches vom Gesamtkollektiv wieder.

4.7. Histologischer Differenzierungsgrad

Die Aggressivität und das damit verbundene Infiltrationsmuster von einem Tumor hängen häufig von seinem histologischen Differenzierungsgrad ab. In unserer Studie wurde deutlich gezeigt, wie die mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden gemessene Tumorgröße mit steigendem Differenzierungsgrad von der histologischen Tumorgröße immer weiter abweicht. Bei der Tumorgrößenbestimmung besaßen Tumore mit dem Differenzierungsgrad G3 den größten durchschnittlichen Wert der Verschätzung. Dabei wurden die G3-Tumore von allen Ultraschallmethoden zu klein geschätzt. Die Methode 3D2 hat die Tumorgröße bei den G2-Tumoren am besten geschätzt, wobei die Methode 3D2 den Methoden 3D1, CI1 und US1 statistisch signifikant überlegen war.

4.8. Operatives Management

In einer Studie von Clauser et al. wurden die bildgebenden Verfahren MRT, 2D- und 3D-Ultraschall bei der Berechnung der Tumormasse mit dem histologischen Befund verglichen [93]. Bei den sonographischen Methoden wurde in der Studie nicht getrennt

analysiert, ob ein Randsaum mitberücksichtigt wurde oder nicht. Insgesamt wurden in der Studie die 36 untersuchten malignen Brusttumore von allen drei Methoden eher zu klein geschätzt, wobei die Methode 3D-Ultraschall mit einer Unterschätzung des Tumorvolumens von durchschnittlich 0,3 cm^3 ein ähnliches Ergebnis wie das Mamma-MRT lieferte. Abhängig von dem Tumorvolumen wurden Tumore mit einem Volumen ≤ 1cm^3 mit 3D-Ultraschall eher überschätzt und Tumore mit einem Volumen ≥ 1cm^3 eher unterschätzt. Diese Aussage ähnelt dem Ergebnis dieser Dissertationsarbeit. Tumore mit einer histologischen Tumorgröße ≤ 2 cm wurden in dieser Arbeit von den verschiedenen Ultraschall-Methoden eher überschätzt und Tumore mit einer histologischen Tumorgröße > 2 cm eher unterschätzt. Eine Ausnahme war bei der Methode 3D2, bei der die Tumorgröße bei Tumoren > 2 cm insgesamt überschätzt wurde. Somit zeigte sich, dass je größer ein Tumor ist, desto eher wird die Tumorgröße unterschätzt, mit der möglichen Folge einer R1-Resektion mit einem eventuellen nachfolgenden chirurgischen Eingriff. Die zunehmende Verschätzung der Tumorgröße mit steigender histologischer Tumorgröße mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden (außer mit 3D2 in unserem Fall) spiegelte die Ergebnisse aus anderen Studien wider [51, 64].

Eine präzise präoperative Tumorgrößenbestimmung führt zu einer korrekten Entscheidung der für den Tumor geeigneten Therapie [61]. Dadurch kann eine bei der Tumorbehandlung nicht adäquate chirurgische Therapie vermieden werden [57, 62]. In unserer Studie wurde ein Zweiteingriff bei den primär-brusterhaltend therapierten Patienten mit einer Tumorgröße > 20 mm mehr als dreimal so häufig durchgeführt, als bei denen mit einer Tumorgröße ≤ 20 mm. In unserer Studie wurde außerdem gezeigt, dass das Miteinbeziehen des Randsaumes bei der Tumorgrößenberechnung zu einer präziseren präoperativen Bestimmung der Tumorgröße geführt hat. Ob dies tatsächlich zu einer verminderten Durchführung von Zweiteingriffen führt, ist eine interessante Frage. In unserer Studie wurde gezeigt, dass eine Unterschätzung der Tumorgröße über 5 mm nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Häufigkeit von Zweiteingriffen geführt hat. Es wurde eine niedrige und nicht signifikante Korrelation gezeigt. Dieses Ergebnis widerspricht der Annahme, dass eine große Unterschätzung der Tumorgröße zu einer häufigen Durchführung von Zweiteingriffen führt.

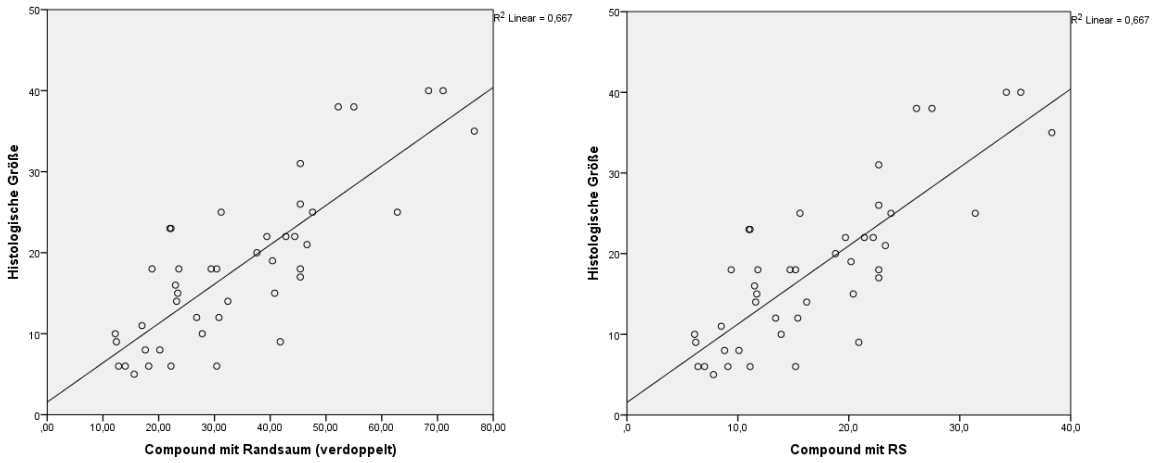
4.9. Methodenkritik

Die Stärke dieser Arbeit könnte daran liegen, dass es bei der präoperativen Tumorgrößenbestimmung keine Interobserver-Variabilität gab, weil alle sonographischen Bilder von einem Facharzt aufgenommen wurden. Eine Schwäche dieser Arbeit könnte daran liegen, dass es sich um eine retrospektive Studie handelte, so dass keine Zusatzinformationen, z.B. als zusätzliche Einflussfaktoren auf die Tumorgrößenabweichung von den untersuchten Patientinnen gewonnen werden konnten, weil die Diagnostik und die Operationen bei der Datenerhebung vollendet waren. Eine andere Schwäche dieser Arbeit ist die eingeschränkte Verallgemeinerung der Gültigkeit der Ergebnisse durch die unizentrische Datenerhebung.

Die statistischen Auswertungen wurden anhand der Ergebnisse, die "fehlerbehaftet" sind, durchgeführt. Dabei sind Fehler, die aus technischen Gründen nicht zu vermeiden waren, von vermeidbaren Fehlern zu unterscheiden. Das in dieser Studie eingesetzte Ultraschallgerät, wie jedes andere Ultraschallgerät, beinhaltet eine gewisse technische Ungenauigkeit. Bei der Erzeugung von Ultraschall-Bildern waren die abgebildeten Befunde z.B. aufgrund der Schallstreuung der definitiven Tumore nicht vollkommen identisch. Die Herstellung von histologischen Präparaten, wie die Formalin-Behandlung des Tumorgewebes, könnte eine Veränderung der Beschaffenheit des Tumors und dadurch eine Tumorgrößenänderung verursachen. Menschliche Ungenauigkeit beim Messen der Tumore, sowohl indirekt anhand der Ultraschall-Bilder, als auch direkt anhand der histologischen Präparate, könnte ebenso zu fehlerhaften Messergebnissen führen.

In einer statistischen Arbeit, die mehrere Messmethoden untereinander vergleicht, stehen mehrere statistische Prüfungsverfahren zur Verfügung. Korrelations-, Regressionsanalyse, T-Test und Bland-Altman-Plot sind die gängigen Prüfungsverfahren. In dieser Arbeit wurden diese Verfahren zum Vergleich von den verschiedenen Ultraschall-Methoden zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung durchgeführt. Die verschiedenen Prüfungsverfahren lieferten leider kein einstimmiges Ergebnis, so dass man ein Prüfungsverfahren als Verfahren der Wahl festlegen muss. In einer statistischen Publikation von dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Gesundheitswesen, Köln und dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universität zu Lübeck wurden die verschiedenen Prüfungsverfahren mit der gleichen spezifischen Fragestellung "Vergleich von Messmethoden" untereinander verglichen [94]. Aus dieser Publikation sind Begriffe wie Übereinstimmung, Verzerrung und Streuung hervorzuheben. Die Autoren waren der Meinung, dass das Hauptinteresse bei einem Methodenvergleich in der Quantifizierung des Unterschiedes und nicht im Testen statistischer Hypothesen auf Gleichheit der Methoden liegt, weil die zu vergleichenden Methoden in so einem Vergleich i. d. Regel das gleiche Merkmal messen. Die grafische Methode nach Bland-Altman wurde in der Publikation als das am besten für einen Vergleich von Messmethoden geeignete Prüfungsverfahren ernannt, da bei der grafischen Methode die Übereinstimmung von Messmethoden anschaulich dargestellt wird und zu quantifizieren ist. Im Vergleich zu dem Bland-Altman-Plot zeigen die Korrelations- und Regressionsanalyse nicht die Übereinstimmung von Messmethoden, sondern die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Messmethoden [52]. Der Grad der Übereinstimmung sagt aus, wie gut zwei Messmethoden übereinstimmen ("Agreement"), d.h. ob man mit einer Messmethode bei der Messung von einer bestimmten Größe genau den gleichen Wert bekommt, den man sonst mit einer anderen Messmethode auch erhält. Die Übereinstimmung darf nicht der Korrelation gleich gestellt werden. In der Publikation wurde mit einem einfachen Beispiel gezeigt, wie man eine falsch hohe Korrelation bekommen kann, obwohl die Werte von den beiden Messmethoden sich stark unterscheiden. Eine Verdopplung der Werte der einen Messmethode führt z.B. zu einem gleich hohen Korrelationskoeffizient. Zur Veranschaulichung dieser Aussage wurde eine zusätzliche Ultraschall-Methode CI2x künstlich generiert, bei der die Messwerte von CI2 absichtlich verdoppelt wurden. Das Streudiagramm von CI2x wurde dem Streudiagramm von CI2 gegenüber gestellt (Abb. 24a und 24b). CI2x besitzt den gleichen Korrelationskoeffizient (0,817) und die gleiche Steigung der Gleichungslinie, wie diese von CI2, obwohl die Tumorgröße mit CI2x doppelt so groß als mit CI2 gemessen wird.



(a) CI2x **(b) CI2**

Abb. 18: (a) Streudiagramm und die dazugehörige Regressionslinie von der künstlich erstellten Methode Compound-Imaging mit Randsaum CI2x. (b) Streudiagramm und die dazugehörige Regressionslinie von der originalen Methode Compound-Imaging mit Randsaum CI2. Einheit der X- und Y-Achse in mm

Korrelationsanalyse prüft die Hypothese, ob die Werte einer Messmethode von den Werten einer anderen Methode abhängig sind. Bei zwei Messwerten, die dasselbe messen sollen, wird man natürlich eine gewisse Korrelation der Daten erwarten. Regressionsanalyse mit der Regressionslinie zeigt, wie die einzelnen Messpunkte im Streudiagramm eine für die Gesamtheit gültige Gleichungslinie bilden. Eine völlige Übereinstimmung der Messmethoden liegt dann vor, wenn diese Gleichungslinie der Winkelhalbierenden entspricht (d.h. Achsenabschnitt (0;0) und Steigungsparameter = 1) [94]. In dieser Arbeit zeigte sich, dass die Methode CI2 die an der Winkelhalbierenden am dichtesten liegende Gleichungslinie besaß (Anhang Abb. 25). T-Test dient zum paarweisen Vergleich zweier Messmethoden zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes und nicht zur Testung einer Übereinstimmung von zwei verschiedenen Messmethoden. Grouven U. et al. zeigte, dass T-Test zu einer Fehlinterpretation einer Übereinstimmung von zwei Messmethoden führen könnte. Für die Beurteilung der Übereinstimmung von Messmethoden ist nicht nur die durchschnittliche Differenz der Messwerte, also die Verzerrung, von entscheidender Bedeutung sondern auch die Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertpaare. Wenn man nur auf die Verzerrung bei der Beurteilung der verschiedenen Messmethoden achtet, dann ist die Methode RTE mit der durchschnittlichen Mittelwertdifferenz von 0,08 mm die genaueste Methode zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung, aber wenn man dazu noch die Streuung mitbeurteilt, ist die Methode RTE sogar die ungenaueste Methode von den anderen in dieser Arbeit

untersuchten Ultraschall-Methoden. Die Bland-Altman-Methode als die Methode der Wahl berücksichtigt sowohl die Verzerrung als auch die Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertpaare. Die Verzerrung ist in diesem Fall der Mittelwert aus den Tumorgrößendifferenzen zwischen der histologischen und der von der Ultraschall-Methode gemessenen Tumorgröße und die Streuung ist die Abweichung jedes einzelnen Messwertes zu der histologischen Tumorgröße. In dem Plot wurde die Differenz der histologischen und der mit den einzelnen Ultraschall-Methoden gemessenen Tumorgröße gegen den Mittelwert der Summe aus der histologischen und der mit den einzelnen Ultraschall-Methoden gemessenen Tumorgröße grafisch aufgetragen. Mit den Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) kann man die Streuung der Messwerte beurteilen. Es gibt anhand von Bland-Altman-Plot drei Hauptkriterien, die für eine gute Übereinstimmung von Messmethoden sprechen [52];

1. Ein möglichst schmaler Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen
2. Eine an dem Wert "Null" dicht liegende Linie des Mittelwertes
3. Möglichst wenige Messpunkte, die außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegen

Die Methode 3D2 hat diese Hauptkriterien am besten im Vergleich zu allen anderen Methoden (US1, US2, CI1, CI2, RTE, 3D) erfüllt. Hier lag nur ein Messpunkt außerhalb der Übereinstimmungsgrenze, wobei dieser Punkt der Linie der unteren Übereinstimmungsgrenze sehr nah liegend war. Bei der Methode CI2 lag auch nur ein Messpunkt außerhalb der Übereinstimmungsgrenze und CI2 hatte einen an dem Wert Null näher liegenden Messwert als 3D2, leider war der Bereich zwischen den Übereinstimmungsgrenzen größer als bei 3D2. Die Interpretation der ermittelten Übereinstimmungsgrenzen ist jedoch eine klinische und keine statistische Frage. CI2 lieferte somit in 95% der Fälle eine gemessene Tumorgröße, die bis zu 9,99 mm größer bzw. bis zu 12,11 mm kleiner ist als die histologische Tumorgröße. 3D2 lieferte dagegen in 95% der Fälle eine gemessene Tumorgröße, die bis zu 9,61 mm größer bzw. bis zu 5,87 mm kleiner als die histologische Tumorgröße ist. Ob dieser Unterschied in eine praxis-relevante Konsequenz resultiert, ist die entscheidende Frage. Die Überschätzung der Tumorgröße bei den beiden Methoden ist relativ gleich groß. Die Unterschätzung hingegen war bei der Methode 3D2 bedeutend kleiner als bei der Methode CI2. Ob eine unterschiedliche Unterschätzung von 6,24 mm zwischen den beiden Methoden eine therapeutische, besonders chirurgische Konsequenz im

Sinne von Zweiteingriffen verursachen kann, ist einerseits von der Praxiserfahrung des Operateurs (Gynäkologen) und andererseits von dem Verhältnis der Tumorvolumen-Brustgröße der Patientin abhängig. Hier muss beachtet werden, dass bei der Methode 3D2 nur eine geringe Anzahl von Patienten (19 Patienten) analysiert wurden. Bei der Methode CI2 hingegen wurden Messwerte von 44 Patienten ausgewertet. Um eine bessere Beurteilbarkeit der Überlegenheit zwischen der Methode 3D2 und der Methode CI2 Methoden zu bekommen, sollte ein derartiger Vergleich mit einem größeren Patientenkollektiv in weiteren Studien angestrebt werden.

Im Bereich der Diagnostik des Mammakarzinoms steht alternativ das automatisierte Brustultraschallsystem; ABUS (Automated Breast Ultrasound) zur Verfügung. Diese Methode basiert auf 3D-Ultraschall, wobei die Bildaufnahme nicht durch eine vom Untersucher mit Schallkopf handgeführte Manipulation der Brust, sondern durch ein automatisches Durchfächern mit gleichzeitiger Kompression der Brust durch das Gerät erfolgt. Studien haben gezeigt, dass ABUS bezüglich der Ultraschall-BI-RADS-Einstufung eine geringere Interobserver-Variabilität als die von der handgeführten Brustsonographie (HHUS) zeigt [95]. Der ABUS besitzt eine höhere Sensitivität bezüglich der Detektion und Klassifizierung von Brustläsionen als der HHUS, wobei der Unterschied nicht signifikant ist [95, 96]. Bei der präoperativen Tumorgrößenbestimmung hat ABUS die Tumorgröße als der konventionelle 2D-Ultraschall genauer geschätzt, wobei der Unterschied nicht signifikant war [97]. Da ABUS auf 3D-Ultraschall basiert, sollte sich die Bildqualität zwischen ABUS und handgeführtem 3D-Ultraschall nicht groß unterscheiden. Interessant wäre der Vergleich zwischen ABUS, HHUS und dem handgeführten 3D-Ultraschall bezüglich der Tumorgrößenbestimmung.

Der 3D-Ultraschall mit Berücksichtigung des Randsaums sollte aufgrund der vorgestellten Ergebnisse als die Methode der Wahl zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung in weiteren Studien mit einer größeren Patientenanzahl untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Eine präzise Diagnostik einschließlich der präoperativen Tumorgrößenbestimmung wird für eine adäquate Therapie von Mammakarzinomen vorausgesetzt. Die vorliegende retrospektive Arbeit evaluiert die verschiedenen Ultraschall-Methoden mit besonderer Gewichtung von 3D-Ultraschall bezüglich der präoperativen Tumorgrößenbestimmung von 93 Mammakarzinomen, die in den Jahren 2010 und 2011 in der Universitäts-Frauenklinik Rostock diagnostiziert und therapiert wurden. Insgesamt wurden die Ultraschall-Methoden:

- Compound-Imaging ohne Randsaum (CI1)
- Compound-Imaging mit Randsaum (CI2)
- B-Mode-Ultraschall ohne Randsaum (US1)
- B-Mode-Ultraschall mit Randsaum (US2)
- Real-Time-Elastographie (RTE)
- 3D-Ultraschall ohne Randsaum (3D1)
- 3D-Ultraschall mit Randsaum (3D2)

verglichen. Die pathologische Tumorgröße war der Referenzwert bei dem Methodenvergleich. Die pathologische Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug: ein Tumor in dem pT1a-Stadium (1,1%), 24 Tumore (25,8%) in pT1b, 40 Tumore (43%) in pT1c, 28 Tumore (30,1%) in pT2. Die mittlere histologische Tumorgröße betrug 17,41 mm (5 - 45 mm).

Die 93 Mammakarzinome wurden nach dem histologischen Tumortyp, der Brustdichte der Patienten, dem Differenzierungsgrad, dem Lymphknoten- und dem verschiedenen Rezeptorstatus, sowie der chirurgischen Therapie weiter unterteilt.

Alle der untersuchten Ultraschall-Methoden haben eine gute Korrelation bezüglich der Tumorgrößenbestimmung zu der histologischen Tumorgröße gezeigt. Die Methode 3D2-Sonographie ergab die höchste Korrelation (r = 0,901). RTE hat die niedrigste Korrelation zu der histologischen Tumorgröße (r = 0,585). Mittels T-Test wurde zwischen 3D2 und RTE kein signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Mit Berücksichtigung des Randsaumes wurde die Tumorgröße genauer geschätzt. Die Methoden US2, CI2 und 3D2, deren Randsaum mitberücksichtigt wurde, haben die Tumorgröße präziser als die Methoden US1, CI1 und 3D1, bei denen der Randsaum nicht mitberücksichtigt wurde, geschätzt. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant. Die pathologische Tumorgröße der untersuchten Mammakarzinome wurde

von allen Ultraschall-Methoden eher unterschätzt. Die größte Unterschätzung der Tumorgröße war bei der Methode US1 zu finden, gefolgt von der Methode CI1. RTE besaß den kleinsten Mittelwert der Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit RTE gemessenen Tumorgröße, aber die größte Varianz bzw. die Streuung der Messwerte. Anhand des Bland-Altman-Plots und der Regressionsanalyse zeigte die Methode 3D2 die höchste Übereinstimmung des Gemessenen zu der histologischen Tumorgröße (y=0,864x+0,419; in mm). Die Methode 3D2 ist den Methoden US1, CI1 und US2 mit statistischer Signifikanz überlegen. Insgesamt ist die Methode 3D-Ultraschall mit Randsaum (3D2), gefolgt von der Methode Compound-Imaging mit Randsaum (CI2), bei der präoperativen Tumorgrößenbestimmung den anderen Ultraschall-Methoden überlegen.

Die Tumorgröße von IDC wurde insgesamt mit allen Ultraschall-Methoden genauer als die von ILC geschätzt. Mit steigendem Differenzierungsgrad war eine größere Verschätzung der Tumorgröße zu verzeichnen. Ein echoreicher Randsaum um den zentralen echoarmen Befund im Ultraschallbild war je nach Methode insgesamt bei weniger als der Hälfte der Fälle zu sehen. Bei Vorhandensein eines echoreichen Randsaumes sollte dieser in die Ultraschallmessung einbezogen werden. Der 3D-Ultraschall mit Berücksichtigung des Randsaums sollte aufgrund der vorgestellten Ergebnisse als die Methode der Wahl zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung in weiteren Studien mit einer größeren Patientenanzahl untersucht werden. In einer prospektiven Studie sollte die Rolle der Mitberücksichtigung des echoreichen Randsaumes bei der Tumorgrößenbestimmung auf die operativen Konsequenzen (Zweiteingriff) analysiert werden. ABUS mit einer geringeren Interobserver-Variabilität als die konventionellen sonographischen Methoden sollte mit 3D-Ultraschall bei der Tumorgrößenbestimmung verglichen werden.

6. Thesen

- Das Mammakarzinom als die häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen hat eine gute Prognose mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate über 80% bei frühzeitiger Diagnosestellung dank der guten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten.
- Eine präzise präoperative Tumorgrößenbestimmung des Mammakarzinoms ist wichtig für das Tumor-Staging und die damit verbundenen Therapieplanungen.
- Eine präoperative Tumorgrößenbestimmung mit Ultraschall ist eine nicht invasive, strahlenbelastungsfreie, kostengünstige und weit verbreitete Untersuchung.
- Der maximale Durchmesser von insgesamt 93 in den Jahren 2010 und 2011 in der Universitätsfrauenklinik Rostock diagnostizierten und therapierten Mammakarzinomen wurde mit den verschiedenen Ultraschall-Methoden (CI1, CI2, US1, US2, RTE, 3D1, 3D2) gemessen. Die Tumorgröße wurde durchschnittlich von fast allen Methoden unterschätzt, außer mit 3D2.
- 3D-Ultraschall bietet einen Vorteil einer zusätzlichen Dimension im Vergleich zur konventionellen zweidimensionalen Sonographie. Die koronare Ebene kann für diagnostische Zwecke genutzt werden, z.B. zur Beurteilung der Malignität des Mammakarzinoms anhand dessen Wachstummusters und zur Tumorgrößenbestimmung.
- RTE zeigte den kleinsten Mittelwert der Tumorgrößendifferenz zwischen der histologischen und der mit den verschiedenen Methoden gemessenen Tumorgröße. RTE besaß aber die größte Variation der Messwerte.
- Alle Ultraschall-Methoden zeigten eine hohe Korrelation zu der histologischen Tumorgröße bei der Tumorgrößenbestimmung ($r= 0,585 - 0,901$). 3D2 besaß die höchste Korrelation und RTE die niedrigste. Der Unterschied zwischen 3D2 und RTE ist statistisch nicht signifikant ($p=0,615$).
- Die Einbeziehung des echoreichen Randsaumes bei der Tumorgrößenmessung führt zu einer exakteren Schätzung der Tumorgröße. Die Methoden CI2, US2 und 3D2 sind den Methoden CI1, US1 und 3D1 bei der Tumorgrößenbestimmung überlegen. Der Unterschied ist jeweils hoch signifikant ($p<0,001$).
- Insgesamt wurde die Tumorgröße am genauesten mit der Methode 3D2, gefolgt von der Methode CI2 geschätzt.
- Je größer ein Tumor ist, desto größer ist die Verschätzung der Tumorgröße.

- Eine Unterschätzung der Tumorgröße > 5 mm korreliert nicht mit einer höheren Rate von Zweiteingriffen im Vergleich zu den übrigen Fällen, bei den eine Überschätzung und eine Unterschätzung der Tumorgröße ≤ 5 mm vorlag.

- Die Stärke dieser Arbeit ist die minimale Interobserver-Variabilität, weil alle sonographischen Bilder von einem Facharzt aufgenommen wurden. Die Schwächen dieser Arbeit liegen an der retrospektiven Art der Studie und an der unizentrischen Datenerhebung.

- Der 3D-Ultraschall mit Berücksichtigung des Randsaums sollte aufgrund der vorgestellten Ergebnisse als die Methode der Wahl zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung in weiteren Studien mit einer größeren Patientenanzahl untersucht werden.

- Im Bereich der Diagnostik des Mammakarzinoms steht alternativ das automatisierte Brustultraschallsystem; ABUS (Automated Breast Ultrasound) zur Verfügung. Interessant wäre der Vergleich zwischen ABUS, dem konventionellen handgeführten Ultraschall (HHUS) und dem handgeführten 3D-Ultraschall bezüglich der Tumorgrößenbestimmung.

7. Literaturverzeichnis

1 Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland. Brustdrüse 2012: 64 – 67
2 Weismann C, Hergan K. Current status of 3D/4D volume ultrasound of the breast. Ultraschall Med 2007; 28: 273 – 282
3 Böcker W. Histologie, fibrozystische Mastopathie und seltene benigne Läsionen. In: Klöppel G, Kreipe H, Remmele W, Dietel M, Hrsg. Pathologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 3 – 22
4 Böcker W. Klassifikation der Mammakarzinome. In: Klöppel G, Kreipe H, Remmele W, Dietel M, Hrsg. Pathologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013: 89 – 92
5 Hortobagyi GN. Mammakarzinom. In: Seeber S, Schütte J, Hrsg. Therapiekonzepte Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993: 450 – 462
6 Kreienberg R. Mammakarzinom Interdisziplinär. 4. Aufl. Berlin, New York: Springer; 2010
7 Stauber M, Weyerstahl T, Hrsg. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart [u.a]: Thieme; 2007
8 Interdisziplinäre S 3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. München: Zuckschwerdt; 2004
9 Roger Perry Smith, M.D. Netter's Obstetrics, Gynecology, and Women's Health. Icon Learning System 2002: 328
10 Kreienberg R. Management des Mammakarzinoms. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2006
11 Olsen AH, Bihrmann K, Jensen M et al. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. Br J Cancer 2009; 100: 1205 – 1208
12 Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR et al. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. Eur J Radiol 2006; 60: 398 – 404
13 Bae MS, Moon WK, Chang JM et al. Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. Radiology 2014; 270: 369 – 377
14 Kiechle M. Gynäkologie und Geburtshilfe. Mit über 237 Tabellen ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011
15 Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M et al. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. AJR Am J Roentgenol 2002; 179: 1493 – 1501
16 Allkemper T. Ganzkörper-MR-Tomographie. 103 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2006
17 Jakesz R, Samonigg H, Gnant M et al. Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. Ann Surg 2003; 237: 556 – 564
18 Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1233 – 1241
19 Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366: 2087 – 2106
20 Halsted WS. I. A Clinical and Histological Study of certain Adenocarcinomata of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. Ann. Surg. 1898; 28: 557 – 576

21 Rotter. Günstigere Dauerfolgen durch ein verbessertes Operationsverfahren der Mammakarzinome. Berlin Klin Wochenschr 1896: 69 – 72
22 Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 2005; 92: 14 – 23
23 Wazer DE, Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation. Techniques and clinical implementation. Berlin, New York: Springer; 2006
24 Maass N, Schem C, Bauerschlag D et al. Adjuvante Hormontherapie beim Mammakarzinom. Gynäkologe 2005; 38: 408 – 415
25 Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, Hrsg. Mammakarzinom Interdisziplinär. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010
26 Schneider KM, Steiner H. Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Leitfaden für die Praxis. 3. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin; 2012
27 Schmidt G, Beuscher-Willems B. Checkliste Sonographie. 81 Tabellen. Checkliste Sonographie 2005
28 Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A et al. BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust - Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. Ultraschall Med 2006; 27: 374 – 379
29 Mesurolle B, Helou T, El-Khoury M et al. Tissue harmonic imaging, frequency compound imaging, and conventional imaging: use and benefit in breast sonography. J Ultrasound Med 2007; 26: 1041 – 1051
30 Tranquart F, Grenier N, Eder V et al. Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging. Ultrasound Med Biol 1999; 25: 889 – 894
31 Becker D, Strobel D, Hahn EG. Tissue Harmonic Imaging und Contrast Harmonic Imaging Verbesserung der Diagnose von Lebermetastasen? Der Internist 2000; 41: 17 – 23
32 Whittingham TA. Tissue harmonic imaging. Eur Radiol 1999; 9: S323
33 Entrekin RR, Porter BA, Sillesen HH et al. Real-time spatial compound imaging: application to breast, vascular, and musculoskeletal ultrasound. Semin Ultrasound CT MR 2001; 22: 50 – 64
34 Huber S, Wagner M, Medl M et al. Real-time spatial compound imaging in breast ultrasound. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 155 – 163
35 Isermann R, Grunwald S, Hatzung G et al. Breast lesion sizing by B-mode imaging and sonoelastography in comparison to histopathological sizing--a prospective study. Ultraschall Med 2011; 32 Suppl 1: S21-6
36 Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. Elastographie: Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2003; 175: 623 – 630
37 Itoh A, Ueno E, Tohno E et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239: 341 – 350
38 Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. Radiologe 2003; 43: 850 – 855
39 Balleyguier C, Ciolovan L, Ammari S et al. Breast elastography: the technical process and its applications. Diagn Interv Imaging 2013; 94: 503 – 513
40 Wojcinski S, Farrokh A, Weber S et al. 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; 31: 484 – 491

41 Weismann C, Mayr C, Egger H et al. Breast Sonography – 2D, 3D, 4D Ultrasound or Elastography? Breast Care 2011; 6: 98 – 103
42 Weismann CF, Datz L. Diagnostic algorithm: how to make use of new 2D, 3D and 4D ultrasound technologies in breast imaging. Eur J Radiol 2007; 64: 250 – 257
43 Fischer T, Filimonow S, Hamm B et al. Characterization of sonographically detected breast lesions using three-dimensional data sets. Rofo 2006; 178: 1224 – 1234
44 Kotsianos D, Wirth S, Fischer T et al. 3D ultrasound (3D US) in the diagnosis of focal breast lesions. Radiologe 2005; 45: 237 – 244
45 Hashimoto BE. New sonographic breast technologies. Semin Roentgenol 2011; 46: 292 – 301
46 Schueller G, Schueller-Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. Eur Radiol 2008; 18: 1761 – 1773
47 Watermann DO, Foldi M, Hanjalic-Beck A et al. Three-dimensional ultrasound for the assessment of breast lesions. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 592 – 598
48 Kundt G, Krentz H, Glass Ä. Epidemiologie und medizinische Biometrie. Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung ; mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben. 5. Aufl. Aachen: Shaker; 2010
49 Krentz H. Beschreibende statistische Analysen. 2. Aufl. Aachen: Shaker; 2008
50 Krentz H. Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. 2. Aufl. Aachen: Shaker
51 Meier-Meitinger M, Häberle L, Fasching PA et al. Assessment of breast cancer tumour size using six different methods. Eur Radiol 2011; 21: 1180 – 1187
52 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307 – 310
53 DeSantis C, Siegel R, Bandi P et al. Breast cancer statistics, 2011. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011; 61: 408 – 418
54 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 2002; 41: 154 – 161
55 Bühling KJ, Friedmann W. Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe. Mit 180 Tabellen. 2. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2009
56 Christgen M, Winkens W, Kreipe H. Proliferationsbestimmung beim Mammakarzinom durch den immunhistochemischen Nachweis von Ki-67. Pathologe 2014; 35: 54 – 60
57 Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjovall M et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. Br J Surg 2003; 90: 1093 – 1102
58 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659 – 1672
59 Untch M, Möbus V, Janni W, Maass N, Crohns C, Fasching P, Mundhenke C, Jonat W, Herr D, Kreienberg R. Systemische Therapie. In: Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T, Hrsg. Mammakarzinom Interdisziplinär. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010: 174 – 197
60 Lebeau A, Kreipe H, Dietel M et al. Mammakarzinom: aktuelle Empfehlungen für Pathologen auf Basis der S3-Leitlinie. Pathologe 2013; 34: 293 – 304
61 Fornvik D, Zackrisson S, Ljungberg O et al. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. Acta Radiol 2010; 51: 240 – 247
62 Luini A, Rososchansky J, Gatti G et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. Breast Cancer Res Treat 2009; 113: 397 – 402

63 Eggemann H, Ignatov T, Costa SD et al. Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margins. Breast Cancer Res Treat 2014; 145: 129 – 136
64 Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. BMC Cancer 2013; 13: 328
65 Bosch AM, Kessels AG, Beets GL et al. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. European Journal of Radiology 2003; 48: 285 – 292
66 Luparia A, Mariscotti G, Durando M et al. Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. Radiol Med 2013; 118: 1119 – 1136
67 Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S et al. MRI features of inflammatory breast cancer. AJR Am J Roentgenol 2011; 197: W769-76
68 Sardanelli F. Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes. Breast 2010; 19: 3 – 6
69 Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010; 46: 1296 – 1316
70 Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. World J Clin Oncol 2014; 5: 61 – 70
71 Girardi V, Carbognin G, Camera L et al. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: breast MR imaging in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. Radiol Med 2011; 116: 1226 – 1238
72 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Im Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf
73 Carreira Gómez C, Zamora Romero J, Gil de Miguel, A. et al. El rendimiento de la RM en la estadificación preoperatoria del carcinoma de mama sería independiente de factores clínicos y patológicos: análisis de subgrupos. Radiología 2014
74 Houssami N, Hayes DF. Review of Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Breast Cancer: Should MRI Be Performed on All Women with Newly Diagnosed, Early Stage Breast Cancer? CA: A Cancer Journal for Clinicians 2009; 59: 290 – 302
75 Irvin VL, Kaplan RM. Screening mammography & breast cancer mortality: meta-analysis of quasi-experimental studies. PLoS One 2014; 9: e98105
76 Miller AB, Wall C, Baines CJ et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014; 348: g366
77 Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM et al. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. Radiology 2012; 265: 59 – 69
78 Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008; 299: 2151 – 2163

79 Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007; 356: 227 – 236
80 Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004; 233: 830 – 849
81 Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med 2003; 138: 168 – 175
82 Conant EF. Clinical implementation of digital breast tomosynthesis. Radiol Clin North Am 2014; 52: 499 – 518
83 Rahman S, Sultana N, Hossain A et al. Ultrasonographic evaluation of breast mass. Mymensingh Med J 2014; 23: 94 – 98
84 Lehman CD, Lee AY, Lee CI. Imaging Management of Palpable Breast Abnormalities. American Journal of Roentgenology 2014; 203: 1142 – 1153
85 Osako T, Iwase T, Takahashi K et al. Diagnostic mammography and ultrasonography for palpable and nonpalpable breast cancer in women aged 30 to 39 years. Breast Cancer 2007; 14: 255 – 259
86 Porter AJ, Evans EB, Foxcroft LM et al. Mammographic and ultrasound features of invasive lobular carcinoma of the breast. J Med Imaging Radiat Oncol 2014; 58: 1 – 10
87 Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie E. V. Aktuelle Empfehlungen bei der Früherkennung und Diagnostik von Mammakarzinom. Im Internet: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_03_Frueherkennung_und_Diagnostik.pdf
88 Chang JM, Moon WK, Cho N et al. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases. Breast Cancer Res Treat 2011; 129: 89 – 97
89 Cho N, Moon WK, Kim HY et al. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. J Ultrasound Med 2010; 29: 1 – 7
90 Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography--A breast screen experience. Breast 2007; 16: 38 – 46
91 Sohn C, Blohmer J. Mammasonographie. Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation. 2. Aufl. s.l: Georg Thieme Verlag KG; 2006
92 Zippel D, Shalmon A, Rundstein A et al. Freehand Elastography for Determination of Breast Cancer Size: Comparison With B-Mode Sonography and Histopathologic Measurement. Journal of Ultrasound in Medicine 2014; 33: 1441 – 1446
93 Clauser P, Londero V, Como G et al. Comparison between different imaging techniques in the evaluation of malignant breast lesions: can 3D ultrasound be useful? Radiol Med 2014; 119: 240 – 248
94 Grouven U, Bender R, Ziegler A et al. Comparing methods of measurement. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132 Suppl 1: e69-73
95 Prosch H, Halbwachs C, Strobl C et al. Automated breast ultrasound vs. handheld ultrasound: BI-RADS classification, duration of the examination and patient comfort. Ultraschall Med 2011; 32: 504 – 510
96 Wenkel E, Heckmann M, Heinrich M et al. Automated breast ultrasound: lesion detection and BI-RADS classification--a pilot study. Rofo 2008; 180: 804 – 808
97 Lin X, Wang J, Han F et al. Analysis of eighty-one cases with breast lesions using automated breast volume scanner and comparison with handheld ultrasound. Eur J Radiol 2012; 81: 873 – 878

8. Anhang

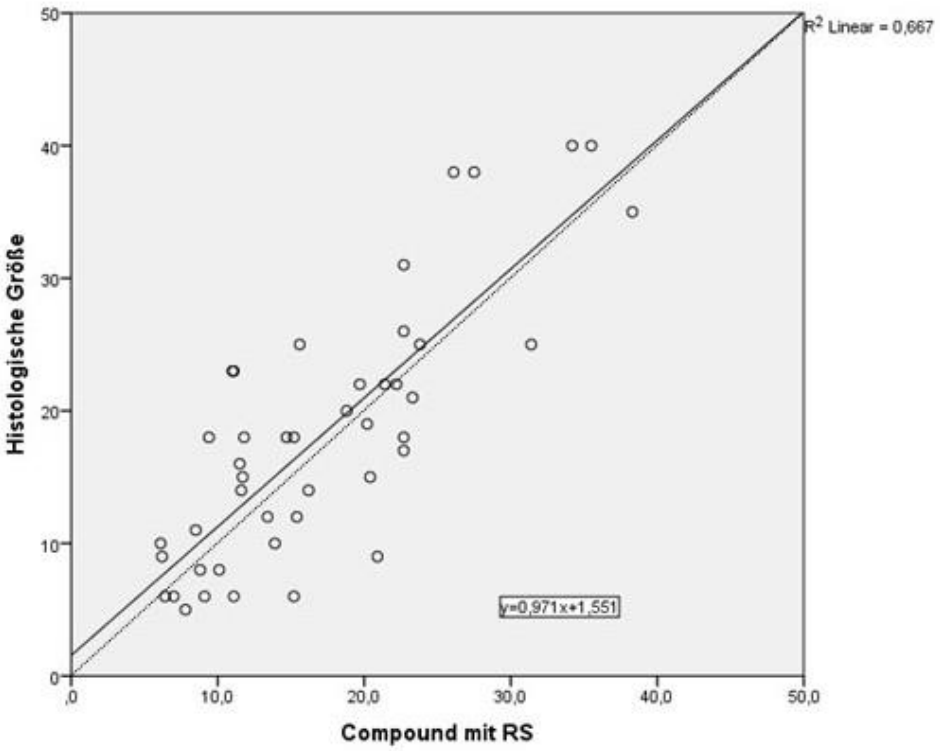


Abb. 19: Streudiagramm und die dazu gehörige Regressionslinie für die Methode Compound-Imaging mit Randsaum (schwarze Linie) bei der Einschätzung der Tumorgröße im Vergleich zu der histologischen Tumorgröße und die Winkelhalbierende (gestrichelte Linie). Einheit der X- und Y-Achse in mm.

Tabelle 17: T-Teste von den Paaren 1 bis 18 mit jeweiliger Angabe von Mittelwert und Standardabweichung.

		Mittelwert in mm	N	Standard-abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paar 1	Histo minus CI1	4,97	44	5,74	0,87
	Histo minus CI2	1,06	44	5,64	0,85
Paar 2	Histo minus US1	5,42	37	6,35	1,04
	Histo minus US2	1,43	37	5,73	0,94
Paar 3	Histo minus 3D1	1,69	19	3,98	0,91
	Histo minus 3D2	-1,87	19	3,95	0,91
Paar 4	Histo minus RTE	0,08	92	7,69	0,80

	Histo minus CI1	4,09	92	5,46	0,57
Paar 5	Histo minus RTE	0,08	92	7,69	0,80
	Histo minus US1	4,27	92	6,65	0,69
Paar 6	Histo minus RTE	0,08	92	7,69	0,80
	Histo minus 3D1	2,29	92	6,24	0,65
Paar 7	Histo minus RTE	-0,41	43	6,41	0,98
	Histo minus CI2	1,17	43	5,66	0,86
Paar 8	Histo minus RTE	-1,30	37	5,47	0,90
	Histo minus US2	1,43	37	5,72	0,94
Paar 9	Histo minus RTE	-0,70	18	5,18	1,22
	Histo minus 3D2	-1,39	18	3,43	0,81
Paar 10	Histo minus 3D1	2,18	93	6,30	0,65
	Histo minus CI1	4,03	93	5,47	0,57
Paar 11	Histo minus 3D1	1,90	44	5,88	0,89
	Histo minus CI2	1,06	44	5,64	0,85
Paar 12	Histo minus 3D1	2,18	93	6,30	0,65
	Histo minus US1	4,18	93	6,67	0,69
Paar 13	Histo minus 3D1	1,71	37	5,00	0,82
	Histo minus US2	1,43	37	5,72	0,94
Paar 14	Histo minus 3D2	-1,87	19	3,95	0,91
	Histo minus CI1	3,11	19	4,76	1,09
Paar 15	Histo minus 3D2	-2,47	16	4,01	1,00
	Histo minus CI2	0,41	16	5,56	1,39
Paar 16	Histo minus 3D2	-1,87	19	3,95	0,91
	Histo minus US1	3,67	19	4,85	1,11
Paar 17	Histo minus 3D2	-1,19	15	3,22	0,83
	Histo minus US2	1,37	15	3,98	1,03
Paar 18	Histo minus CI2	0,71	34	5,08	0,87
	Histo minus US2	1,63	34	5,08	1,01

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich diese der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock zur Promotion vorgelegte Arbeit unter Anleitung von Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber selbständig durchgeführt und keine anderen als die in der Dissertationsschrift angeführten Hilfsmittel und Quellen benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht oder die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Rostock, im Dezember 2014

M. Alexander Z. Pandjaitan

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich maßgeblich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber für die Vergabe dieses Themas und seinen aufbauenden Kommentaren ausdrücken.

Weiterhin geht ein großer Dank an meiner Doktorarbeits-Betreuerin Frau Dr. med. Angrit Stachs für die Unterstützung und ihren guten Rat während der gesamten Zeit.

Ebenso danke ich Frau Dipl. Math. H. Krentz und Herrn Prof. Dr. G. Kundt für die ausführliche Beratung im Bereich Statistik.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meiner Mutter und meinem Vater, die mir allzeit den Rücken gestärkt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Maraden Alexander Zak Pandjaitan
Geburtsdatum und –Ort:	29.11.1988, Bogor, Indonesien
Anschrift:	Billwerder Billdeich 584, 21033 Hamburg
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Universitäts- und Schullaufbahn

07.1994 – 06.2000	Besuch der Grundschule SDN Puspiptek, Tangerang, Indonesien
07.2000 – 06.2003	Besuch der Mittelschule SMP Regina Pacis, Bogor, Indonesien
07.2003 – 06.2006	Besuch der Oberschule SMAN 1, Bogor, Indonesien Abschluss: indonesisches Abitur
07.2006 – 12.2006	Deutsch-Intensivkurs am Deutsch-Institut, Hamburg
01.2007 – 12.2007	Besuch des Studienkollegs Hamburg; Abschluss: deutsches Abitur
10.2008 – 09.2010	Vorklinischer Teil des Medizinstudiums an der Universität Rostock
10.2010 – 12.2014	Klinischer Teil des Medizinstudiums an der Universität Rostock

Praktika

02.2008 – 04.2008	Krankenpflegepraktikum in der Verbrennungsstation am Krankenhaus RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesien
17.- 19.02.2010	Hospitation in der Schönheitschirurgie-praxis S-thetic Clinic, Hamburg
02.2011 – 03.2011	Famulatur an der Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Rostock
02.2012 – 03.2012	Famulatur an der Abteilung für Neurologie am Krankenhaus RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesien
08.2013 – 11.2013	Praktisches Jahr an der Abteilung Gynäkologie am Universitätsklinikum Rostock
12.2013 – 03.2014	Unterassistent Chirurgie am Kantonsspital Baden, Schweiz
04.2014 – 07.2014	Praktisches Jahr Innere Medizin am Südstadt-Klinikum Rostock

Sonstige Qualifikationen

Sprachkenntnisse:	Indonesisch (Muttersprache), Deutsch (sehr gut), Englisch (gut)
Sonstige Kenntnisse:	Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint), SPSS, Citavi, Java
Seminare/Kurse:	• Nahtkurs an der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Universität Rostock (13.12.2011) • Sonographie-Seminare Innere-Medizin an der Universität Rostock (10.2012-01.2013) • 16. Ostsee-Seminar 2013 Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Rostock-Warnemünde (22-23.11.2013) • 1. Brustsymposium Kantonsspital Baden, Schweiz (7-8.11.2014)

Doktorarbeit an der Universitätsfrauenklinik Rostock mit dem Thema 3D-Sonographie zur präoperativen Bestimmung der Tumorgröße bei Mammakarzinom