

**Aus der Klinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. Klaus Diedrich

***TISENO*[®]**

**Evaluierung eines neuen „relevance filter imaging“
mit reproduzierbarer, kinetischer Bildsequenz in der
thermographischen Diagnostik des Mammakarzinoms**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von
Ona Radavičienė
aus Šiauliai (Litauen)

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Klink

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Beate Stöckelhuber

3. Tag der mündlichen Prüfung: 06.04.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 06.04.2011

gez.

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Einleitung und Fragestellung	6
2.1 Einführung in die Thematik	6
2.2 Grundlagen und Stand der Forschung	7
2.2.1 Histologie und Grading	7
2.2.2 Tumorstadien	10
2.2.3 Diagnostik des Mammakarzinoms	12
2.2.3.1 Klinische Untersuchungen	12
2.2.3.2 Sonographie	13
2.2.3.3 Mammographie	15
2.2.3.4 Magnetresonanztomographie	20
2.2.3.5 Neue Techniken	21
2.2.4 Grundlagen der Thermographie	23
2.2.5 Effekte im Zusammenhang mit dem TISENO® Gerät	27
2.3 Zielsetzung der Arbeit	29
3. Patienten und Methoden	31
3.1 Patientenkollektiv und Ein- und Ausschlusskriterien	31
3.2 Methodik der Untersuchung mit TISENO®	31
3.3 Erhobene Parameter	32
3.4 Datenvollständigkeit	33
3.5 Statistische Methoden und grafische Darstellung	34
4. Ergebnisse	36
4.1 Allgemeine Befunde	36
4.1.1 Anteil pathologischer Befunde bei verschiedenen diagnostischen Methoden	36
4.1.2 Charakteristika von Mamma-Läsionen	37
4.2 Vergleich der pathologischen Befunde bei benignen versus malignen Läsionen	40
4.2.1 Palpation	40
4.2.2 Sonographie	41
4.2.3 Mammographie	43
4.2.4 Thermographie	44
4.3 Sensitivität und Spezifität verschiedener diagnostischer Verfahren	46
5. Diskussion	53

6. Zusammenfassung	62
7. Literaturverzeichnis	64
8. Anlagen	73
9. Danksagung	87
10. Lebenslauf.....	88

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ADH	atypische duktale Hyperplasie
ALH	atypische lobuläre Hyperplasie
ANN	Artificial Neural Network-künstliche neuronale Netze
AUC	Area under Curve
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS™	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA 1/2	Breast Cancer Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2
Ca	Karzinom
CAD	Computer Aided Detection bzw. Computer Assisted Diagnosis
CC	kraniokaudale
CLIS	Carcinoma lobuläre in situ
CUP	Cancer of unknown primary
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIN	duktales intraepitheliale Neoplasie
<i>DIN</i>	Deutsches Institut für Normung
FDG	Fluordesoxyglukose
FNB	Feinnadelbiopsie
HRT	Hormone replacement therapy
ILC	invasiv lobuläres Carcinom
IR-Thermographie	Infrarotthermographie
LCD	Liquid Crystal Display
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LN	lobuläre Neoplasie=Carcinoma lobuläre in situ/LCIS/CLIS
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MG	Mammographie
ML	mediolaterale
MRT	Magnetresonanztomographie
ROC	Receiver Operating Characteristic
T+	positives Testergebnis der zu untersuchenden Methode bzw. der Vergleichsmethoden
T-	negatives Testergebnis der zu untersuchenden Methode bzw. der Vergleichsmethoden
Tab.	Tabelle
TISENO®	Thermal Imaging in Senology
UDH	gewöhnliche duktales Hyperplasie
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WEGRA	Klassifikation der Thermographiebefunde in Anlehnung an BI-RADS
Z.n.	Zustand nach

2. Einleitung und Fragestellung

2.1 Einführung in die Thematik

Das Risiko einer Frau, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, beträgt etwa 10%. Das Mammakarzinom ist damit die häufigste bösartige Geschwulst der Frau und die häufigste Todesursache für Frauen zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr. In Deutschland erkranken pro Jahr 57.000 Frauen am Mammakarzinom, 20.000 versterben daran (Duda und Schulz-Wendland, 2004) (Schulz-Wendland, 2008). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren und damit sechs Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter aller Krebserkrankungen. Weltweit gesehen hat das Mammakarzinom in den USA und Europa die höchste Inzidenz, sie steigt kontinuierlich an. In den USA beträgt sie 90,7 und in Deutschland etwa 100 per 100.000 Frauen-Jahre. Die Krankheitsinzidenz ist steigend (Ferlay, et al., 2006), bei hoher, wenn auch rückläufiger Mortalität (Brenner, et al., 2005). Die negativen Folgen einer Brustkrankung auf nahezu alle Lebensbereiche betroffener Frauen und die hohe Krankheitslast in der Bevölkerung beschreiben das Problem hinreichend.

Die Früherkennung von Brustkrebs ist momentan die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebserkrankungen zu optimieren, in Folge die Bruststerblichkeit zu senken, und die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Das Ziel dabei ist die Entdeckung von Mammakarzinomen als präinvasive Form oder als frühes invasives Stadium, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen bei adäquater Therapie über 90% liegt. Der zunehmende Nachweis präinvasiver Befunde lässt dabei auf einen präventiven Beitrag zur Senkung der Inzidenz hoffen. Die mit sekundärer Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich.

Bei einem qualitätsgesicherten Mammographiescreening kann bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren eine Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um etwa 25% erreicht werden und bei den tatsächlich teilnehmenden Frauen um etwa 35%. Frauen ab 40 Jahren profitieren bereits von einer Früherkennungsmammographie. Bei Frauen über 70 Jahre ist eine Früherkennungsmammographie ebenfalls sinnvoll (Hahn, et al., 2008).

Die Ultraschalldiagnostik der Brust kann bei qualitätsgesichertem Einsatz die Brustkrebsfrüherkennung wesentlich verbessern, ohne dass dadurch die Rate an

falsch positiven Befunden wesentlich erhöht wird. Gerade in mammographisch dichtem Gewebe kann die Sonographie wichtige Informationen für Malignomnachweis oder -ausschluss liefern. Die Treffsicherheit der Sonographie ist bei kleinen und vor allem präinvasiven Karzinomen eingeschränkt bzw. bei DCIS ausgeschlossen (Schulz-Wendtland, et al., 2007). Wegen diesen Einschränkungen und der bekannten Untersucherabhängigkeit kann die Sonographie auch nicht im Sinne eines Screenings eingesetzt werden (Buchberger, et al., 2000) (Kaplan, 2001) (Kolb, et al., 2002).

Zahlreiche internationale Studien haben gezeigt, dass die MRT anderen Verfahren zur Detektion des Mammakarzinoms bei Hochrisikopatientinnen überlegen ist. Wenn die MRT mit der Mammographie kombiniert wird, werden häufig Sensitivitäten von bis zu 100% erreicht (Lorda, et al., 2007). Bisher gibt es keine Angaben darüber, ob die MRT auch dazu beitragen kann, die Brustkrebsmortalität in Risikokollektiven zu senken. Die MRT ist nicht für ein flächendeckendes Screening geeignet (S3-Leitlinie, 2008). Die endgültige Wertigkeit der MRT ist bisher in prospektiv randomisierten Früherkennungsstudien nicht geklärt (Heywang-Kobrunner, 2001) (Kuhl, 2007).

Neben den etablierten bildgebenden Verfahren wurden weitere bildgebende Modalitäten auf ihre Eignung und ihre Aussagekraft bei der Diagnostik des Mammakarzinoms untersucht. Hierzu zählt auch die Thermographie. Die Thermographie stellt Wärmeunterschiede in der Brust graphisch dar und wurde Anfang der 70er Jahre zusätzlich neben der Mammographie in der Brustdiagnostik eingesetzt. Wegen des geringen Auflösungsvermögens, geringer Aufnahme Frequenz, verbleibender Artefakte und wegen fehlender Standardisierung sowie unzureichender Reproduzierbarkeit der Daten, verlor diese Untersuchungsmethode an Bedeutung. Durch die aktuelle technologische Weiterentwicklung der Thermographie ergeben sich jedoch neue Perspektiven in der Brustkrebsdiagnostik.

2.2 Grundlagen und Stand der Forschung

2.2.1 Histologie und Grading

Klassische Prognosefaktoren beim Mammakarzinom mit einer gesicherten klinischen Relevanz sind Tumorgröße, Grading, Lymphknotenbefall, Tumortyp, Hormonrezeptorstatus, HER-2-neu-Status, Gefäßinvasion und Patientenalter.

Die histologische Klassifikation von Mammatumoren stellt eine Möglichkeit der Risikoeinschätzung dar. Invasiv duktale und invasiv lobuläre Mammatumore, die mit 75% bzw. 10% die mit Abstand häufigsten histologischen Typen des Mammakarzinoms darstellen, haben eine deutlich schlechtere 10-Jahres-Überlebensrate (Singer, 2009). Die histologische Klassifikation der malignen Läsionen orientiert sich an der aktuellen WHO-Klassifikation (Tavassoli, et al., 2003). In der aktualisierten WHO-Klassifikation wurde die traditionelle Terminologie der intraduktalen proliferativen Läsionen mit Unterscheidung der gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH) von der atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) und dem DCIS nicht durch den Begriff der duktaalen intraepithelialen Neoplasie (DIN) ersetzt (Tavassoli, 2005). Allerdings kann die DIN-Klassifikation fakultativ zusätzlich zur herkömmlichen Terminologie angegeben werden (DIN Grad 1A: Flache epitheliale Atypie; DIN Grad 1B: ADH; DIN Grad 1C: DCIS Grad 1; DIN Grad 2: DCIS Grad 2; DIN Grad 3: DCIS Grad 3) (Bani, et al., 2006).

Lobuläre Neoplasie

Die lobulären Neoplasien werden als Risikofaktoren und nicht obligatorische Vorläuferläsionen für invasive lobuläre oder duktaale Mammakarzinome angesehen, wobei sie wahrscheinlich direkte Vorläuferläsionen der invasiven lobulären Karzinome sind (Tavassoli, et al., 2003) (Bratthauer, et al., 2002). Die Bezeichnung LN ersetzt die alte Nomenklatur mit der atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) und dem lobulären Carcinoma in situ (LCIS). Die Inzidenz der LN wird in Exzisionspräparaten mit 0,3-3,8% angegeben.

Duktale Carcinoma in situ

Duktale Carcinomata in situ (DCIS) sind pathomorphologisch und genetisch eine heterogene Gruppe neoplastischer intraduktaler Proliferationen. Nach WHO sind sie durch folgende Eigenschaften definiert: erhöhte Proliferation duktaaler Epithelien, geringe bis hochgradige zytologische Atypien sowie eine inhärente aber nicht unbedingt obligate Tendenz der Progression zu einem invasive Karzinom (Collins, et al., 2005). Die duktaalen Carcinomata in situ (DCIS) sind abzugrenzen von der atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH), der flachen epithelialen Atypie (FEA) und der gewöhnlichen duktaalen Epithelhyperplasie (UDH).

Die Literatur zur Häufigkeit und Bedeutung der Multifokalität und Multizentrität des DCIS ist widersprüchlich. Nach den Daten der Arbeitsgruppe um Holland (Faverly, et al., 1994) ist eine DCIS meist unizentrisch (über 90%), zeigt aber häufig ein multifokales, diskontinuierliches Wachstumsmuster entlang der Gänge (ca. 50%), wobei die Abstände zwischen den „Lücken“ in > 80% max. 10 mm betragen und in > 60% weniger als 5 mm. Dementsprechend treten über 90% der Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie im gleichen Quadranten auf (S3-Leitlinie, 2008).

Invasives Mammakarzinom

Das invasive Mammakarzinom ist ein infiltrativ wachsender epithelialer Tumor, der seinen Ausgang von In-situ-Karzinomen nimmt. Die häufigsten histologischen Subtypen des Mammakarzinoms sind duktal differenzierte Karzinome (75-80%). Das lobulär differenzierte Karzinom macht 15% der invasiven Karzinomen aus (Yoder, et al., 2007). Die beiden histologisch häufigsten Mammakarzinome haben eine deutlich schlechtere 10-Jahres-Überlebensrate als Tumore mit „spezieller histologischer Ausprägung“. Zu dieser Gruppe werden beispielweise tubuläre, tubulolobuläre, muzinöse sowie kribriforme Tumoren gezählt (Anlage 1). Meduläre Tumore sind häufig „triple-negativ“ (ERneg-PgRneg-HER2-neg) und gehören häufig der Gruppe der basal-like Tumoren an.

Das Gradingssystem umfasst 3 zunehmende Malignitätsgrade, Grad 1-3 und berücksichtigt Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate in 10 größenmäßig definierten Gesichtsfeldern. Die Graduierung korreliert signifikant mit Lymphknotenstatus, Rezidivrate, Mortalitätsrate und Rezeptorstatus. Gut differenzierte Tumore (G1) haben eine deutliche bessere Prognose als schlecht differenzierte Tumore (G3). Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei G1-Tumoren bei über 80% liegt, so liegt sie bei G2-Tumoren (mäßig differenziert) bei immerhin noch fast 60%, während Patientinnen mit G3-Tumoren nur noch eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 45% aufweisen (Rakha, et al., 2008).

Der Befall von Lymph- und Blutgefäßen im Randbereich des Tumors, Lymphangiosis (L1) oder Haemangiosis carcinomatosa (V1), sind weitere ungünstige Merkmale, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko und ungünstiger Prognose beson-

ders bei nodalnegativen Patientinnen verbunden sind. Bei allen invasiven Mammakarzinomen sowie bei den DCIS ist im Rahmen der Primärdiagnostik die Bestimmung des Estrogenrezeptors (-alpha) (ER) und Progesteronrezeptors (PR) obligat durchzuführen (Godhirsch, et al., 2005). Dieser Hormonrezeptorstatus ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante endokrine Therapie. Der HER-2-neu-Status hat sowohl eine prognostische als auch prädiktive Relevanz. Die Amplifikation von HER-2-neu-Status und die damit verbundene Überexpression des HER-2-Proteins ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, zeigt aber ein wahrscheinliches Ansprechen auf eine Therapie mit Trastuzumab an.

2.2.2 Tumorstadien

Das Tumorstadium korreliert mit der Prognose: je kleiner ein Primärtumor, desto geringer ist die Rezidivwahrscheinlichkeit und desto höher die Überlebenschancen. Die Tumorgröße korreliert mit dem Nodalstatus, der in seiner prognostischen Bedeutung überwiegt, deshalb spielt die Tumorgröße bei nodalpositiven Patientinnen als Prognosefaktor eine untergeordnete Rolle (Subramaniam, et al., 2005). Die geringere Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls bei Tumoren kleiner 1 cm zeigt die Notwendigkeit der Früherkennung, weil in klinischen Screening Projekten bei einem mittleren Tumordurchmesser von 2 cm bereits in 50% Lymphknotenmetastasen vorliegen (Schulz-Wendtland, 2008).

pTNM-Klassifikation

Die pTNM-Klassifikation der Karzinome erfolgt am Operationspräparat anhand der pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Befunde. Die definitive pathologische Klassifikation des Primärtumors (pT) setzt die Untersuchung eines exzidierten Tumors voraus, der makroskopisch im Gesunden entfernt wurde (R0 oder R1). Die pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms ist in der Anlage 2 zusammengestellt.

pT-Klassifikation

Die pT-Klassifikation basiert auf der Tumorgröße der invasiven Komponente des Mammakarzinoms, auch wenn eine größere in-situ-Komponente vorliegt. Bei multiplen simultanen Tumoren in einer Brust wird der Tumor mit der höchsten pT-Kategorie klassifiziert und die Multiplizität oder Zahl der Tumoren in Parenthese

aufgeführt, d.h. z.B. „pT2(m) oder pT2(5)“. Die in die pT-Klassifikation aufgenommene Mikroinvasion (pT1mi) beinhaltet die Ausbreitung eines Karzinoms jenseits der Basalmembran in das angrenzende periduktale Bindegewebe (Jani, 2007).

pN-Klassifikation

Eine pathologische Klassifikation der regionären Lymphknoten (pN) erfordert mindestens die Entfernung und Untersuchung der unteren axillaren Lymphknoten (Level I). Es sollten mindestens sechs Lymphknoten entfernt werden, eine pN-Klassifikation ist aber unabhängig von der Zahl entfernter Lymphknoten immer möglich (Sentinellymphknoten). Wurden zwei Level untersucht, beträgt die Mindestanzahl zehn Lymphknoten. Die Untersuchung von Sentinellymphknoten wird durch das *Suffix* „(sn)“ bezeichnet: „pN (sn) 0(0/2)“ (nur SLN wurde untersucht), oder pN1a (1/15), pN (sn) (1/2) (SLN und Axilla wurden untersucht, nur ein SLN enthielt eine Makrometastase). Unter isolierten Tumorzellen (ITC) versteht man einzelne Tumorzellen oder kleine Kluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm im Durchmesser sind und die üblicherweise durch immunhistochemische oder molekularbiologische Methoden entdeckt werden. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, auch Kluster von weniger als 200 Tumorzellen in einem einzelnen histologischen Querschnitt einzubeziehen. Fälle mit isolierten Tumorzellen in regionären Lymphknoten oder in nicht regionärer Lokalisation sollen als N0 oder M0 klassifiziert werden (Wittekind, et al., 2010).

pM-Klassifikation

Die pM-Klassifikation erfordert die histopathologische Bestätigung einer Fernmetastase.

R-Klassifikation

Die R-Klassifikation ist nach den Leitlinien möglichst immer anzugeben. Bei einem positiven Resektionsrand kann unterschieden werden, ob ein makroskopischer (R2) oder mikroskopischer Befall (R1) vorliegt. R0 bedeutet, dass weder makroskopisch noch mikroskopisch Tumoranteile am Resektionsrand nachweisbar sind. Gemäß der S3-Leitlinien ist die komplette Exstirpation des Tumors mit einem histologisch tumorfreien Resektionsrand (R0) die Basis der Therapie aller nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome. Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsab-

stand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom bzw. dessen intraduktale Tumorkomponente und 5 mm oder mehr für das reine intraduktale Karzinom (DCIS) betragen (Schnitt, et al., 1994). Für das DCIS wurde in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass ein Sicherheitsabstand von ≥ 10 mm mit einem deutlich niedrigeren Rezidivrisiko einhergeht (3%), als Abstände zwischen 1 - 9 mm (15%) (Silverstein, et al., 1999). Allerdings wurden von anderen Arbeitsgruppen für Abstände > 1 mm oder > 2 mm deutlich niedrigere Rezidivraten beobachtet als von Silverstein und Mitarbeitern (Singletary, 2002) (Jani, 2007).

2.2.3 Diagnostik des Mammakarzinoms

Die bildgebende Mammadiagnostik hat eine zentrale Rolle bei der Früherkennung des Mammakarzinoms, der Abklärung symptomatischer Patientinnen, in der Therapieplanung und Kontrolle sowie in der Nachsorge des Mammakarzinoms. Unter komplementärer Mammadiagnostik versteht man die klinische, sonographische, mammographische und kernspintomographische Untersuchung der Brust sowie die Abklärung auffälliger Befunde durch interventionelle Methoden. Es gilt seit 1/2007 für alle bildgebenden Verfahren eine einheitliche, verbindliche BI-RADS™ Klassifikation (Schulz-Wendtland, 2008) (Anlage 3).

2.2.3.1 Klinische Untersuchungen

Die ärztliche Inspektion und Palpation der Brüste in der Kombination mit Mammographie und additiver Sonographie sind Bestandteile eines wirksamen Früherkennungsprogramms (Barton, et al., 1999). Bei Inspektion werden die Veränderungen der Haut (Einziehung, Orangerhaut, Rötung, Ulzerationen, Vorwölbungen) Sekretion und Asymmetrie der Brüste festgestellt. Bei der lückenlosen Palpation aller 4 Quadranten der Brust und der Lymphabflussgebiete können von einem erfahrenen Untersucher Mamma-Befunde ab ca. 1 cm Größe entdeckt werden. Jedoch sind weniger als 50% der Tumoren mit einer Größe zwischen 10 und 15 mm tastbar (Reintgen, et al., 1993). Die beidseitige Palpation ist bei jeder Frau ab dem 30. Lebensjahr einmal jährlich empfohlen (Barton, et al., 1999). Die Vergleichsstudie zur Früherkennung von Kolb (Kolb, et al., 2002) zeigte eine geringe Sensitivität der klinischen Untersuchung (ca. 30%). Die Selbstuntersuchung der Brust durch die Patientin (Trainingsprogramm) als auch die Inspektion und Palpation durch

den Arzt führten einerseits zu keinerlei Reduzierung der Mortalität, andererseits aber zu einer erhöhten Biopsierate aufgrund benigner (falsch positiver) Befunde. Somit zeigen diese Studien, wie wenig effektiv klinische Untersuchung/Palpation (S3-Leitlinie, 2008) im Rahmen der Früherkennung sind (Saltzstein, 1984) (Thomas, et al., 2002) (Hackshaw, et al., 2004). Auch die über 30 vorliegenden nicht randomisierten Studien zur Selbstuntersuchung der Brust zeigen sehr disparate Ergebnisse ohne durchgehende Evidenz einer Effektivität (Baxter, 2001) (Vainio, et al., 2002).

Als ein Verfahren, welches das Körperbewusstsein verbessert und in einzelnen Fällen auch die Diagnose eines Mammakarzinoms vorverlagert (mit fraglichem Gewinn) kann sie gelehrt und angeraten werden. Im Verbund mit einem bildgebenden Screening allerdings dürften die Vorteile überwiegen, besonders bei der dichten Mamma mit nachfolgender Sonographie, da diese dann gezielter vorgenommen werden kann (Hille, et al., 2004).

2.2.3.2 Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung der Brust erfolgt standardisiert sowohl bezüglich der Lagerung (liegend, schräge Halbseitenlage) als auch bezüglich der Durchführung der Untersuchung (systematisch und in mindestens 2 Ebenen) und der Dokumentation. Die Untersuchung wird mit einem 7,5-MHz-Schallkopf durchgeführt, ergänzend kann ein hochfrequenter Schallkopf mit 10-15 MHz eingesetzt werden. Die physikalische Auflösung der handelsüblichen Schallköpfe (bis 20 MHz) beträgt maximal 150 µm. Die Diagnose präinvasiver Karzinome (DCIS) ist nicht möglich, außer von gruppiertem Mikrokalk (Cluster) in Kenntnis der Mammographie. In bisherigen Sonographie-Studien handelt es sich nur bei 1-3% der nachgewiesenen Karzinome um DCIS, in Mammographiescreeningprojekten sind es dagegen 20%. Grenzen der Sonographie sind eine nicht optimale Qualitätssicherung bzw. unterschiedliche Gerätestandards und die Untersucherabhängigkeit (Madjar, et al., 1999).

Die Indikationen für Mammasonographie sind (Madjar, 2009):

- Differenzialdiagnostik zwischen benignen und malignen tastbaren Herdbefunden
- Differenzierung zwischen zystischen und soliden Befunden

- Mammographische Herdbefunde BI-RADS II-V
- Nicht aussagefähige Mammographie BI-RADS 0
- Junge Frauen, Schwangerschaft und Laktation, mastopatische und dichte Mammae ACR 3-4
- Entzündliche Erkrankungen
- Hormonersatztherapie (wegen häufiger Dichtezunahme des Brustgewebes)
- Postoperativ und nach Bestrahlung (erschwerter mammographische Beurteilbarkeit)
- Lokoregionäres Staging (Tumormetrik, Multifokalität und Multizentrität, Lymphknotenstatus) zur Planung brusterhaltende versus ablative oder rekonstruktive Chirurgie.
- Steuerung von interventionellen Eingriffen: Feinnadelaspiration, Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie, präoperative Tumorlokalisation
- Individuelle Vorsorge bei Risikopatientinnen und Verbesserung der Früherkennung bei Frauen mit dichtem Drüsenparenchym
- Verlaufskontrolle unter neoadjuvanter Therapie

Basis für die Sonographie ist neben der S1- und S3-Leitlinien (S3-Leitlinie, 2008) (S1-Leitlinie, 2001) der BI-RADS™ – Katalog zur Diagnosestellung (Schulz-Wendtland, 2008). Analog zur BI-RADS-Klassifikation des American College of Radiology (ACR) für die Einteilung von Herdbefunden in der Mammographie wurde auch für die Mammasonographie eine Kategorisierung von Raumforderungen in insgesamt 7 Gruppen (US-BI-RADS 0-6) vorgenommen (Anlage 4). Die für die Mammographie existierenden Klassifikationsgrade 1-4 der Brustdrüsendichte (gemäß ACR-Einteilung) wurden analog für die Sonographie übernommen (Anlage 5).

Die Mammasonographie stellt zwischenzeitlich eine etablierte diagnostische Methode in der ergänzenden Abklärung (nach Mammographie) von auffälligen Brustbefunden dar. Bei jungen Frauen < 30 Jahren und während einer Schwangerschaft ist sie das primäre Diagnostikum (Engel, et al., 1983). Als alleinige Früherkennungsmethode ist der Ultraschall jedoch ungeeignet (S3-Leitlinie, 2008) da es keine befriedigenden Ergebnisse zum Einsatz dieser Technik in Screeningsituationen gibt, gleichwohl ein zusätzlicher Effekt in der Karzinomerkenung in ver-

schiedenen Studien erkennbar ist (Jackson, 1990). Bekannt ist, dass sich 35-45% der nicht tastbaren suspekten Herde als Mikrokalk darstellt und mit den hochauflösenden Sonographiegeräten nicht zuverlässig diagnostiziert werden kann (Secles, 1982) (Soo, et al., 2003). Die Treffsicherheit der Sonographie bei Befunden von 5 bis 10 mm Größe lag bei Phantomuntersuchen bei > 90% (Berg, et al., 2006), was besonders bei dichtem Brustdrüsenparenchym zur Geltung kommt (Fasching, et al., 2006). Auch in einer aktuellen Studie (Berg, et al., 2008) konnte festgestellt werden, dass bei Frauen mit familiär erhöhtem Brustkrebsrisiko und ACR 3 und 4 die Detektionsverbesserung für ein Mammakarzinom mittels Sonographie bei 0,4% liegt. Da die Mammographie eine falsch-positiv-Rate von 10-20% bzw. sogar bis zu 50% in der Karzinomentdeckungsrate aufweist (Perry, 2001), wird deutlich, dass die Sonographie die wichtigste Ergänzungsmethode zur Mammographie darstellt. Die Sonographie ist der Mammographie in der Diagnostik und im Staging des invasiv lobulären Carcinom überlegen, da sie eine genauere Bestimmung der Tumorgöße sowie einen besseren Nachweis einer Multizentrität und Multifokalität aufweist (Selinko, et al., 2004). Bei jungen Patienten, insbesondere mit dichtem Drüsenparenchym (ACR 3 und 4) zeigten einige Studien (Fornage, et al., 1990) (Seymour, et al., 1997) (Madjar, 2000) Vorteile bei der präoperativen Verlaufsbeurteilung bei Z.n. primär systemischer Chemotherapie, bei interventionellen Maßnahmen und bei der Verlaufskontrolle nach Radiatio und postoperativen Veränderungen. Zusätzlich verbessert die Mammasonographie die Operationsplanung durch Bestimmung der Multifokalität, der Tumorgöße, des Haut- und Muskel- sowie des Mamillenabstands.

2.2.3.3 Mammographie

Die Mammographie ist die wichtigste bildgebende Methode in der Mammadiagnostik. Sie wird in der Brustkrebsfrüherkennung, bei Abklärung auffälliger Befunde oder Symptome sowie in der Nachsorge bei Mammakarzinom eingesetzt. Als Früherkennungsmethode kann eine Mammographie entweder im Rahmen einer Screeningmammographie oder in Form einer individualisierten risikoadaptierten Untersuchungsstrategie erfolgen. Standardmäßig werden von jeder Brust Röntgenaufnahmen im kraniokaudalen (CC-Aufnahme) und schräg medio-lateralen Strahlengang (MLO-Aufnahme) angefertigt. Ergänzende Spezialaufnahmen sind:

„Kleopatra“ Aufnahme für die Darstellung des axillären Drüsenausläufers, Cleavage-Aufnahme zur Beurteilung medialer thoraxwandnaher Veränderungen. Die ML-Aufnahme ist als Ergänzung zur Standarduntersuchung als Orientierungshilfe zur Lagebestimmung nicht tastbarer und sonographisch nicht erkennbarer Läsionen vor präoperativer Drahtmarkierung oder transkutaner Biopsie, sowie bei der Galaktographie zur Differenzierung von intraduktaler Luft von echten intraduktalen Veränderungen, zum Nachweis einer Spiegelbildung in Kalkmilchzysten bei unklarem Mikrokalk und als dritte Ebene zur Unterscheidung einer Überlagerung von einem echten Herdbefund hilfreich. Zielkompressionsaufnahmen und gerollte Aufnahmen spielen eine entscheidende Rolle bei Überlagerungen auf der Röntgenaufnahme (Faulk, et al., 1992). Zur Abklärung von Mikrokalk werden die Vergrößerungs-Aufnahmen und Tangentialaufnahmen der Brust eingesetzt (DiPiro, et al., 1996) (Saleh, 2009). Die Strahlendosis beträgt 8 mSv pro Untersuchung (2 mGy pro Aufnahme, zwei Aufnahmen beidseitig pro Untersuchung) (Jung, 2001).

Die Bedeutung der Mammographie liegt in erster Linie in der Erkennung kleiner Mammakarzinome (< 1 cm Größe) und präinvasiver Vorstufen des Brustkrebses. Wichtig ist dabei, dass Mikrokalzifikationen mit einem Durchmesser von 130 µm nur durch die Mammographie erkannt werden können (Schulz-Wendtland, et al., 2007).

Indikationen zur Mammographie sind folgende (S3-Leitlinie, 2008):

- klinisch auffälliger ärztlicher Untersuchungsbefund (Tastbefund, Haut- bzw. Areolaveränderung, pathologische Sekretion, umschriebener einseitiger Schmerz)
- Z.n. invasivem /non-invasivem Mammakarzinom
- Z.n. ADH, radiärer Narbe, CLIS
- familiäres Brustkrebsrisiko (ein Mammatumor bei Verwandten 1. oder 2. Grades oder zwei Mammatumoren bei Verwandten 3. und 4. Grades oder Ovarialkarzinom bei Verwandten 1. Grades)
- Hochrisiko-Situation (Frauen mit nachgewiesener Mutation und Frauen aus BRCA1/2-negativ getesteten Familien mit einem Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$)
- positiver Sonographie-Befund
- asymptomatische Frauen über 70 Jahre
- entzündliche Veränderungen, Mastitis/Abszess

- Mammographie-Screening im Programm der Krebs - Früherkennungsrichtlinie: Röntgen-Reihenuntersuchung von Frauen im Alter von 50–69 Jahren.

Kontraindikation ist eine bestehende Schwangerschaft (Ausnahme: histologisch gesichertes Mammakarzinom, prätherapeutisch).

Je jünger die Patientinnen sind, umso zurückhaltender ist die Indikation zur Anwendung von Röntgenstrahlen zu stellen. Dies gilt auch für die Mammographie, insbesondere dann, wenn durch andere Verfahren eine primäre Abklärung möglich ist. Bei Frauen < 40 mit auffälligem klinischem Untersuchungsbefund ist zur primären Diagnostik die Ultraschalluntersuchung einzusetzen (S3-Leitlinie, 2008).

In der Mammographie weisen invasive Karzinome 3 wesentliche Befundmuster auf: Herdbefund, Architekturstörung und Mikrokalzifikationen. Die Detektion der Karzinome in der Mammographie gelingt bevorzugt durch den Nachweis pleomorpher oder fein-linearer Mikroverkalkungen, die Darstellung irregulärer Herdbefunde mit unscharfer oder spikulierter Begrenzung innerhalb lipomatöser Umgebungsstrukturen sowie durch die Abbildung umschriebener Störungen der Gewebetextur (Fischer, et al., 2006). Prinzipiell wird bei der Analyse von Verkalkungen in Mammogrammen zwischen Makro- und Mikroverkalkungen unterschieden.

Das DCIS oder duktales Carcinoma in situ imponiert mammographisch als Mikroverkalkungen (Partikelgröße unter 0,5-1mm) (Cowen, et al., 1997) (Tabar, et al., 2001). Daher ist die Mammographie eine wegweisende bildgebende Methode. Nur sie erlaubt die Analyse von Mikroverkalkungen (Schulz-Wendtland, et al., 2007). Bei der Analyse dieser Verkalkungen findet man häufig unscharfe, amorphe, längliche, fein linear verästelte oder pleomorph vieleckige Formen. In der Regel zeigen die Verkalkungen ein gruppiertes, segmentales oder lineares Verteilungsmuster.

Die Röntgenmammographie bei Frauen mit dichten Gewebestrukturen (Dichtetyphen nach ACR 3 und 4) weist deutliche Limitationen für den Nachweis nicht kalzifizierter Tumoren auf. Die Sensitivität fällt bei hoher Parenchymdichte auf unter 50%. Im Interesse der Qualitätssicherung ist heute die Verwendung einer standardisierten Beurteilungs- und Befundungssystematik unerlässlich, die sich im deutschsprachigen Raum eng an den BI-RADS™-Katalog des ACR anlehnt (Anlage 3). Die Röntgendichte des Brustparenchyms hat einen erheblichen Einfluss auf die Erkennbarkeit von pathologischen Veränderungen der Brust.

Daher teilt man für die Befundung die mammographische Transparenz der Brust nach der Klassifikation des American College of Radiology (ACR) in 4 Dichtetyphen

ein, wobei Typ 1 weitgehende Involution (< 25% Drüsengewebeanteil), Typ 2 fibroglanduläres Parenchymmuster (25-50% Drüsengewebeanteil), Typ 3 inhomogen dichtes Parenchymmuster (51-75% Drüsengewebeanteil) und Typ 4 extrem dichtes Parenchymmuster (> 75% Drüsengewebeanteil) bedeuten. Die Sensitivität für die Tumordetektion rangiert in Abhängigkeit vom Dichtetyp von 42% bis zu 98% (Pisano, et al., 2008). Speziell bei dichtem Parenchymmuster ist daher die Mammographie in ihrer Aussagekraft erheblich eingeschränkt. Mit hoher Zuverlässigkeit sind bei ACR-Dichtetyp 3 die Tumore erst ab 15 mm Größe zu detektieren (Fischer, 2008). Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, so dass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte (S3-Leitlinie, 2008). Ein invasiv lobuläres Mammakarzinom kann mammographisch als Herdbefund oder auch in diffuser Ausbreitungsform auftreten (Fischer, 2008). In einer retrospektiven Studie lag das ILC in 43% als Herdbefund, in 20% als Architekturstörung, in 18% als Asymmetrie, in 10% als Mikroverkalkungen und in 10% der Fälle als benigne erscheinende Veränderungen vor (Lopez, et al., 2009). In 8-19% der ILC wurden falsch negative Mammographien beschrieben. Ein Grund für die eingeschränkte Sensitivität (zwischen 34% und 89%) liegt darin, dass sich das ILC mit der gleichen oder geringeren Dichte als normales Brustdrüsengewebe präsentiert.

Die häufigsten gutartigen Herdbefunde (rund oder oval mit glatter Begrenzung iso- oder hyperdens) in der Mammographie stellen die Zysten und Fibroadenome dar. Die Unterscheidung zwischen einer Zyste und Fibroadenom bei einer Mammographie-Aufnahme ist schwer möglich, diesbezüglich bietet sich hier eine ergänzende Mammasonographie an.

Im Rahmen der Früherkennung der Mammakarzinoms kann die Röntgenmammographie in zwei unterschiedlichen Konzepten eingesetzt werden: durch Mammographiescreening sowie individualisierte und risikoadaptierte Untersuchung. Mit dem Mammographiescreening wird eine zeitliche Vorverlegung der Diagnostik in den präklinischen Bereich angestrebt, um damit eine Senkung der Brustkrebssterblichkeit zu erreichen. Mit der Einführung einer Screening-Mammographie ist eine altersabhängige relative Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität um 20-40% möglich. Eine Metaanalyse der Daten von 7 Studien belegte eine Verringerung der brustkrebspezifischen Sterblichkeit von 24% (Funke und Villena,

2008). Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeiten ist die Effektivität der Screening-Mammographie für Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr eindeutig belegt. Alternativ zur Screening-Mammographie als Reihenuntersuchung gibt es die Möglichkeit, eine risikoadaptierte Früherkennung durchzuführen, bei welcher unter Berücksichtigung des Alters der Frau, des individuellen Risikoprofils und der Brustdicke die Mammographie sowie ggf. komplementäre Untersuchungsverfahren zum Einsatz kommen (Funke und Villena, 2008). Besondere Vorgehensweisen werden bei Frauen mit einem definiertem Hochrisikoprofil wie der Mutation in Genen BRCA1 oder BRCA 2 oder Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder verbleibendes lebenslanges Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$ empfohlen. Als kurative Mammographie wird die Röntgenuntersuchung der Brust bei Patientin mit einem abklärungsbedürftigem Befund verstanden. Indikationen zu einer kurativen Mammographie sind: ein tastbarer Befund, Schmerzen, suspekta Hautveränderungen, Sekretion sowie ein auffälliger klinischer, mammographischer oder sonographischer Befund bei einer Voruntersuchung. Die Sensitivität der kurativen Mammographie wurde in verschiedenen Studien mit 85-93% angegeben (Barlow, et al., 2002).

Bei der Nachsorge des Mammakarzinoms wird die halbjährliche mammographische Untersuchung der brusterhaltend operierten Seite über einen Zeitraum von 3 Jahren empfohlen. Ein vorausgegangenes Mammakarzinom ist ein Risikofaktor für ein kontralaterales Mammakarzinom, so dass die kontralaterale Brust in jährlichen Intervallen mammographiert werden soll.

Die digitale Mammographie hat die konventionelle Film-Folien-Mammographie weitgehend ersetzt und ist heute Standard in Kombination mit der Monitorbefundung sowohl in der kurativen als auch in der Screeningmammographie, insbesondere bei dichten Mammae, prä- bzw. perimenopausalen Frauen und bei Frauen unter 50 Jahren. Die digitale Mammographie bietet weitere Möglichkeiten wie Tomosynthese, digitale Kontrastmittelmammographie und die Kombination von digitaler Mammographie und Ultraschall (Schulz-Wendtland, et al., 2008).

2.2.3.4 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie der Brust (MR-Mammographie) hat sich in den letzten Jahren zu einem sensitiven, additiven bildgebenden Verfahren in der Mammadiagnostik entwickelt. Die Grundlage der dynamischen MR-Mammographie ist ein pathologisches Enhancement nach intravenöser Kontrastmittelgabe, das durch Tumorangiogenese und erhöhte Gefäßpermeabilität maligner Läsionen hervorgerufen wird. Die MR-Mammographie ist strahlenfrei, dauert mindestens 20 Minuten und kostet aber mehr als das Fünffache einer Screeningmammographie (Heywang-Köbrunner, et al., 2008). Die MR-Mammographie erfolgt mit einem 1-1,5 T Ganzkörpermagnet unter Verwendung einer speziellen bilateralen Mamma-Oberflächenspule. Die Brust wird in der Spule zur Verminderung von Bewegungsartefakten komprimiert. Die Sensitivität der MRT wird mit über 90% angegeben, in der Diagnostik des invasiv duktales Karzinoms in Studien zwischen 83-96% (Hauth, et al., 2009) und 50-80% mit einer geringeren Spezifität von 65-79% (Sardanelli, et al., 2004).

Indikationen zur Magnetresonanztomographie

- Screening bei Hochrisiko-Patientinnen. MRT wird als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2, oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko für Brustkrebs $\geq 30\%$) empfohlen (S3-Leitlinie, 2008).
- Staging vor geplanter Therapie bei Mammakarzinom zum Ausschluss multifokaler oder multizentrischer Herde und Beurteilung der Ausdehnung eines invasiven Karzinoms und DCIS Komponente. Dies gilt in besonderem Maße bei histologisch nachgewiesenem lobulären Mammakarzinom sowie für Frauen mit Mammakarzinom und familiärer Belastung (S3-Leitlinie, 2008).
- CUP-Syndrom
- Differenzialdiagnose Narbe versus Rezidiv nach brusterhaltender Operation eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms (6 Monate nach Operation, 12 Monate nach Beendigung der Bestrahlungstherapie), auch nach Wiederaufbauplastik, für den Fall, dass eine vorausgegangene mammographische und sonographische Untersuchung die Dignität des Rezidivverdachts nicht klären konnte.
- Diagnostik bei liegender Prothese oder Implantat.

Ungeeignet ist die MR-Mammographie zur Absicherung bei ansonsten gut beurteilbarer Mammographie und Sonographie, bei klinisch geringerem Verdacht auf ein Karzinom und zur Differenzialdiagnose unklarer, insbesondere der Stanzbiopsie zugänglicher Herdbefunde. Mamma-MRT sollte nur dort angewandt werden, wo MR-gestützte Vakuumbiopsien und MR-gestützte Markierungen durchgeführt werden können. Die wichtigsten Limitationen der MR-Mammographie sind falsch positive Befunde. So werden nur durch das ergänzende MRT-Screening bei 0,2 bis über 9% aller untersuchten Frauen (durchschnittlich > 4%) Biopsien veranlasst, die einen gutartigen Befund ergeben. Diese Rate ist zwei- bis dreimal so hoch wie beim Mammographie-Screening (Heywang-Köbrunner, et al., 2008). Eine mögliche Überdiagnose und Übertherapie bei höherer Sensitivität zur DCIS kann zu vorgezogenen Kontrollen und damit zu psychischer Belastung der Patienten aufgrund unsicherer Diagnose führen.

2.2.3.5 Neue Techniken

3D-Sonographie

Die 3D-Sonographie hat ihren Vorteil in der reproduzierbaren Darstellung des Tumorumfanges und der Randbegrenzung des Tumors, erzielt jedoch keine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität bei Beurteilung eines Respons unter primär systemischer Chemotherapie (Kotsianos, 2005) und keinen zusätzlichen Vorteil bei der Treffsicherheit von malignen Befunden. Im Vergleich von 2D- und 3D-Sonographie wurde eine vergleichbare Sensitivität (2D: 95-97%; 3D: 92-95%) und Spezifität (2D: 54-58%; 3D: 61-67%) erreicht (Fischer, 2006).

Doppler-Sonographie

Die Doppler-Sonographie ist zur Dignitätsbestimmung nicht ausreichend sicher, da das Auftreten einer Hypervaskularisation und irregulärer Gefäße sowohl in benignen als auch in malignen Tumoren der Brust festgestellt werden konnte (Bäz, 2000) (Watermann, 2004).

Elastographie

Die Elastographie ist eine sonographisch diagnostische Methode für die Darstellung der unterschiedlichen Gewebselastizitäten der Brustläsionen in Zusammenhang mit deren Dignität. Bei der Ultraschall-Elastographie wird mit dem Ultra-

schallkopf eine Kompression von außen auf die Brust ausgeübt und Verschiebungen zwischen den einzelnen Bildern in aufeinander folgenden Ultraschallbildern ausgewertet. Dehnungsänderungen werden farbkodiert und orts aufgelöst dargestellt. Die Berechnungen der Elastizitätsverhältnisse erfolgt in Echtzeit, die Ergebnisse werden dem konventionellen B-Bild überlagert. So können Tumore von normalem Gewebe differenziert und gutartige benigne von malignen Tumoren unterschieden werden. Die Spezifität für Herdläsionen kann mit Hilfe der Ultraschall-Elastographie im Vergleich zur konventionellen Sonographie deutlich verbessert werden, was insbesondere für die Differenzierung von BI-RADS 3 Läsionen vorteilhaft ist. Die Elastographie in Kombination mit Sonographie ergab eine Sensitivität von 89,7% und eine niedrige falsch negative Rate von 9,2% im Vergleich zur Mammographie oder alleiniger Sonographie (Zhi, 2007). Die Ultraschall-Elastographie ist nicht indiziert zur Abklärung von Narben, diffusen Läsionen oder Läsionen, die größer sind als das Bildfeld des Transducers. Die Aussagekraft der Elastographie ist bei in situ Komponenten eingeschränkt (Tohno, et al., 2005). Wegen verschiedener Scores und schlechter Darstellung der intraduktalen Komponenten hat diese Methode noch keinen festen Stellenwert in der Mammadiagnostik erlangen können.

CAD (Computer Aided Detection) Einsatz

CAD - computerassistierte Bildauswertung der Mammogramme. Der Computer übernimmt die Rolle eines Zweitbefunders, der auf Befunde hindeutet, die möglicherweise zunächst von dem befundenden Radiologen übersehen wurden. Ziel des CAD-Einsatzes ist wie bei einer konsekutiven Doppelbefundung die Reduktion falsch-negativer, übersehener Befunde. Neuartige CAD-Systeme auf der Basis neuronaler Netze können ihre Spezifität permanent dadurch verbessern, dass sie automatisiert die histologische Verifikation der detektierten Befunde in ihre Datenbasis zum Abgleich neuer Mammografien aufnehmen. Für die Detektion von Mikrokalzifikationen werden in der Literatur (Einzelbefundung mit CAD) Sensitivitäten von 86-100% angegeben (Birdwell, et al., 2001), während für Herdbefunde Sensitivitäten zwischen 67-89% erreicht werden (Funovics, et al., 2001) (Malich, et al., 2001) (Schulz-Wendtland, et al., 2008).

Tomosynthese

Die Tomosynthese ist eine Aufnahmetechnik, die auf Basis einer begrenzten Anzahl von Einzelaufnahmen mit unterschiedlichem Projektionswinkel überlagerungsfreie Schichtaufnahmen liefern kann. Insofern sind die Vorteile bei dichten Mammæ und Niedrigkontrastobjekte nachgewiesen, auch eine verlässlichere Größenbestimmung der abzuklärenden Befunde ist möglich (Schulz-Wendtland, et al., 2007).

Kontrastmittelverstärkte Mammographie

Bei der kontrastmittelverstärkten Mammographie wird mit i/v Gabe von ca. 100 ml eines Röntgenkontrastmittels die Verbesserung der Visualisierung der Tumoren erreicht, insbesondere bei dichtem Drüsenparenchym. Die zusätzliche Strahlenbelastung bei der Untersuchung ist ein Nachteil im Vergleich mit der anerkannten kontrastmittelgestützten MR-Mammographie.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die FDG-PET unter Verwendung des Glukoseanalogons (18 F-FDG) hat in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms trotz hohen positiven Vorhersagewertes aufgrund begrenzter räumlicher Auflösung bei kleinen Tumoren und geringeren Spezifität keinen Stellenwert (Avril, et al., 2000).

2.2.4 Grundlagen der Thermographie

Die Thermographie ist eine nichtinvasive bildgebende Infrarot-Temperaturmessmethode die Temperaturverteilungen sichtbar macht. In der Medizin hat die Infrarotthermographie in vielen Gebieten, wie der Angiologie, Dermatologie und Rheumatologie einen Einsatz gefunden. Die Beurteilung von Thermographiebildern beinhaltet die Einschätzung der Wärmekonturen, Homogenität des Wärmebildes, Wärmegrad, Zonen und Punkte von Überwärmung, Gefäßzeichnung, Reaktion nach der Abkühlung im Bereich der Mamille und der Areola. Man unterscheidet dabei berührungslose Messverfahren (Infrarot- oder Abstandsthermographie) und Kontaktverfahren (Platten- oder Flüssigkristallthermographie).

Bei der ersteren registriert eine Infrarotkamera segmentweise die von der Brustoberfläche abgestrahlte Wärme. Ein Computer wandelt die Messergebnisse in Farbwerte um, welche auf dem Bildschirm abgebildet werden. Dabei ist zu beach-

ten, dass die Infrarotthermographie der Brust unter besonderen Bedingungen durchgeführt werden muss (empfohlen wird der 5. bis 11. Tag des Menstruationszyklus, Beachtung der Raumtemperatur (19-21°C), Beachtung der Begleitmedikation, Aufnahmeabstand, Abkühlungszeit von 10 min, der Aufnahmewinkel (Sauer, 2008).

Für das zweite Verfahren, d.h. die Plattenthermographie werden mit Flüssigkristallen gefüllte Kunststoffolien (LCD) auf die Brust der Patientin gelegt. Die Kristalle registrieren die Wärme der Blutgefäße unter der Haut und bilden diese in Farbe vor einem dunklen Hintergrund ab. Für thermographische Zwecke eingesetzte cholesterinische Substanzen (Flüssigkristalle) durchlaufen mit steigender Temperatur die Farbskala Rot bis Violett in einem Bereich von wenigen Graden. Das Reflexionsgebiet liegt für eine Mischung z.B. unterhalb von 30°C im IR-Bereich, bei 30°C wird die Schicht rot, bei 31°C grün und ab 32°C ist sie blau. Bei einer noch höheren Temperatur verschwindet die blaue Farbe, und die Reflexion liegt im UV-Bereich. Bei Abkühlung wird die Farbskala in umgekehrter Richtung durchlaufen (Wagner, et al., 1971). Das räumliche Auflösungsvermögen der LCD ist von verschiedenen Autoren mit 0,01 mm (Wagner, et al., 1971) und mit 0,025 mm (Ferguson, 1968), entsprechend der Größe der gekapselten Flüssigkristalltropfen, beschrieben. Das thermische Auflösungsvermögen der Thermographie reicht von 0,007°C (Liquid Crystals Ind. Inc., 1970) bis 0,05°C (Gordenne, et al., 1975) und 0,01°C (Wagner, et al., 1971).

Die Infrarotstrahlung gehört zu den elektromagnetischen Wellen im Spektralbereich zwischen sichtbarem Licht und den langwelligen Mikrowellen. Der Infrarotanteil ist in nahen (0,75-3 µm), mittleren (3-6 µm), fernen (6-15 µm) und extremen (15-1000 µm) Bereich geteilt (Häuser, 1983). Jeder Körper, dessen Temperatur oberhalb des absoluten Nullpunkts (-273°C bzw. 0 Kelvin) liegt, strahlt die Energie in Form von elektromagnetischen Wellen aus. Diese Temperaturverteilung an der Körperoberfläche entsteht durch Überlagerung körpereigener Wärmequellen durch Stoffwechsel.

Das Prinzip der Thermographie in der Brustkrebsdiagnostik basiert auf der Erkenntnis, dass Karzinomzellen mehr Wärme abstrahlen als gesunde Zellen. Dies ist auf gesteigerten Stoffwechsel und Angiogenese zurückzuführen.

Die lokale Temperaturerhöhung um bis zu ca. 2-3°C ist auf der Haut nachweisbar (Engel, et al., 1983).

Als Angiogenese bezeichnet man die Bildung neuer Kapillaren aus bereits existierenden Gefäßen. Eine Vielzahl präklinischer und klinischer Untersuchungen weisen der Angiogenese bei der Entwicklung und Metastasierung von Brustkrebs eine entscheidende Rolle zu. Während Tumorzellen zu kleinen Zellklonen von 1-2 mm Durchmesser auswachsen können und mittels Diffusion mit Nährstoffen versorgt werden, ist für das weitere Wachstum die Ausbildung von neuen Gefäßen essenziell, um Sauerstoff- und Nährstoffversorgung zu gewährleisten (Folkman, 1995) (Folkman, 1996). Ein in Tumorzellen gebildeter Tumor-Angiogenese-Faktor stimuliert die Kapillarsprossung und führt zu einer Hyper- oder Neovaskularisation des Malignoms. Damit ist neben der erhöhten Stoffwechselaktivität des Tumors und der damit verbundenen Wärmeproduktion auch eine zahlenmäßige Zunahme der das Malignom versorgenden Gefäße verbunden, die auch zu einer thermographischen Auffälligkeit der Brust führen können. Außerdem werden von Tumorzellen zusätzliche vasoaktive Substanzen wie z.B. Prostaglandine, Bradikinine, Serotonine und Histamin freigesetzt, die ebenfalls vaskuläre Veränderungen induzieren (Gautherie, et al., 1985). Je nach angiogener Potenz des Tumors kann die Angiogenese bereits in in-situ Karzinomen einsetzen, häufiger aber erst bei invasiven Karzinomen. Die neu gebildeten Tumorgefäße zeichnen sich gegenüber normalen Gefäßen durch eine Reihe struktureller Besonderheiten aus (Less, et al., 1991). Man findet pathologische Aufzweigungsmuster, Kaliberschwankungen, elongierte Abschnitte und Gefäßringe, großvolumige Sinusoide, arteriovenöse Shunts sowie Basalmembran- und Endotheldefekte. Die erhöhte Gefäßpermeabilität ist, insbesondere bei malignen Tumoren, vor allem auf die veränderte Wandstruktur zurückzuführen. Unter Einwirkung des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) findet man auch in benignen Veränderungen eine erhöhte Gefäßpermeabilität, wie z.B. bei Fibroadenomen mit Epithelhyperplasie oder proliferierenden Arealen einer Mastopathie. Ein gesteigerter Metabolismus steht mit einer erhöhten Wärmeproduktion in Zusammenhang. Die Tumorumfangverdoppelungszeit verkürzt sich exponentiell mit der Wärmeproduktion des Tumorgewebes (Gros und Gautherie, 1979). Aus früheren Untersuchungen (Lloyd-Williams, 1984) ist bekannt, dass das Spektrum der Temperaturerhöhung im Tumor von 0-7°C reicht. Je wärmer der Tumor, desto höher das pathologische Staging und Grading und desto schlechter die Prognose (Sauer, 2008). Hyperthermie der malignen Tumoren entsteht bei gestörter Thermoregulation und vermehrter extravaskulärer

Stickstoffmonoxidproduktion und infolge dessen kommt es zu einer Vasodilatation, was sich durch thermographisch hypertherme Brustbezirke äußert. Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der NO-Produktion und der Invasivität der Karzinomzellen festgestellt (Anbar, 1994) (Anbar, et al., 2000). Die Temperaturerhöhung in histologisch gesicherten invasiv duktalem Karzinomen korreliert mit der Gefäßdichte um den Tumor herum und festgestellten hyperthermen Zonen (Hot Spots) in der Thermographie (Yahara, et al., 2003). Je schneller der Tumor wächst, desto mehr Wärme produziert er. In ähnlicher Weise konnte auch eine Korrelation zwischen der Stärke der Hyperthermie und dem Tumorwachstum nachgewiesen werden (Fournier, et al., 1980). Die meisten der schnellwachsenden Malignome mit schlechter Prognose werden in einem sehr frühen Stadium auffällig und erscheinen im Thermogramm wärmer. Im Gegensatz dazu zeigen langsam wachsende Tumoren mit relativ guter Prognose eine geringgradige Hyperthermie (Engel, 1981). In einem relativ homogenen Gewebe der weiblichen Brust ist bei 23° C Umgebungstemperatur eine durch die Umgebung bedingte Gewebeabkühlung bis 4 cm Tiefe messbar. Bei einer verstärkten äußeren Abkühlung entstehen die pathologisch bedingten Hauttemperaturdifferenzen. Die diagnostische Möglichkeit der Thermographie wird dadurch erhöht (Lloyd-Williams, et al., 1961). Über den neurovaskulären Temperaturregulationsmechanismus können die tiefer gelegenen hyperthermen Herde, je nach Ausdehnung, als lokal verstärkte Durchblutung sichtbar werden.

Infrarot Imaging als bildgebendes Verfahren detektiert nicht Strukturveränderungen (wie beim Röntgen oder Ultraschall), sondern Funktionsstörungen. Diese gehen häufig mit einer Veränderung der lokalen Stoffwechselsituation und damit der Durchblutung einher. Vermehrte wie auch eingeschränkte Durchblutung ergeben ein typisches thermisches Muster, welches exakt aufgezeichnet und am PC detailliert dargestellt und berechnet werden kann. Die Untersuchung ist nicht invasiv, da die Infrarotabstrahlung des Körpers passiv aufgezeichnet wird, d.h. ohne Berührung oder Einwirkung von Strahlen oder elektromagnetischen Feldern. Die Untersuchung kann beliebig oft wiederholt werden, auch Schwangere können ohne Einschränkungen untersucht werden.

Ergänzend und vergleichend zu Mammographie und Sonographie ist die Thermographie in vielen Studien gut dokumentiert. Wegen der Umständlichkeit in der Anwendung, fehlender Standardisierung sowie der schlechten Reproduzierbarkeit

der Daten, verlor diese Methode jedoch an Bedeutung. Neue Perspektiven ergeben sich durch aktuelle technologische Weiterentwicklungen. Diese ermöglichen Thermographiegeräte herzustellen die mit einem geringen Zeitaufwand Wärmemuster mit hoher Aussagekraft reproduzierbar erstellen können.

2.2.5 Effekte im Zusammenhang mit dem TISENO® Gerät

Das neue thermographische Verfahren mit TISENO® stellt eine aktuelle Weiterentwicklung der bereits früher evaluierten Kontaktmethoden dar. Die RFI (Relevance-Filter-Imaging) eliminiert systematisch sowohl unerwünschte äußere Effekte (Licht, Temperatur) als auch innere Einflüsse auf die Körpertemperatur (emotionale Regungen, prä- oder postmenstruelle Phase, Hormersatztherapie). Durch den Kühlprozess und die standardisierte Aufnahme von definierten Sequenzen werden nicht nur die historischen Schwachstellen der Thermographie eliminiert, sondern auch eine einfache Durchführung innerhalb weniger Minuten ermöglicht. Im Falle der dynamischen thermographischen Untersuchung der weiblichen Brust wird ein halbstarres Display mit eingebetteten flüssigen Cholesterinkristallen auf die zu untersuchende Brust aufgelegt. Dadurch entsteht nach kurzer Zeit ein farbiges Bild, das der inneren Temperatur und der Oberflächentemperatur der Brust entspricht, die sich aus der Anatomie, der Eigenwärmeproduktion sowie Konvektion und Leitungen von innen ergibt. Mittels einer homogenen Kühleinheit, die mit dem Display in Kontakt gebracht wird, kann unter Konstanthaltung der Kühltemperatur eine zügige, gleichmäßige Wärmeabfuhr erfolgen. Die dem thermooptischen Display anliegende Haut kühlt sich so lange ab, bis nach einer gewissen charakteristischen Zeit die Hauttemperatur gerade unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der thermooptischen Folie liegt. Sobald dieser Zustand erreicht ist, wird die Kühlung automatisch gestoppt. Ein vom ursprünglichen Zustand abweichender Temperaturgradient ist die Folge. Dieser Vorgang wird in seiner Geschwindigkeit beeinflusst, einerseits durch die Intensität der Kühlung (Temperaturdifferenz, Wärmeabstrom), andererseits durch die Parameter der Brust (Wärmekapazität, bestimmt durch Größe und Gewebezusammensetzung), durch die Eigenwärmeproduktion (Stoffwechselaktivität) und die durch Leitung und Konvektion vom Körperinneren nachströmende Wärme (Wärmeleitfähigkeit des Gewebes). Je größer die Wärmezufuhr bzw. Wärmeproduktion aus körpereigenen Quellen ist, desto länger

dauert es bis zum Erreichen der Hauttemperatur, die gerade unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze des thermooptischen Displays liegt. Mit Beendigung der Kühlung bildet sich zunächst ein differenziertes Oberflächentemperaturmuster aus, das diagnostischen Wert besitzt. Gleichzeitig beginnt jedoch der Vorgang der Wiedererwärmung aller übrigen Hautareale bis unter Umständen auf die Ausgangstemperaturverteilung (Herold, 2002).

Die pathologische Hyperthermie ist durch einen schnellen Farbaufbau im Verhältnis zur Umgebung, eine typische Form der Hyperthermie und eine relative Hyperthermie von 2-3°C infolge von Angiogenese auffällig.

Auf Thermographie Bildern werden folgende malignitätsverdächtige hypertherme Angioarchitekturformen dargestellt:

- Kaliberschwankungen
- Plumpe Endungen
- Netzige Strukturen
- Komplette Kränze
- Inkomplette Kränze
- Zwillen (Verzweigung)
- Hot Spots (alleinstehend)
- Abtropfung
- Hot Spots (mehrere)
- Peri-retromammilläre Hyperthermie
- Multifokalität

Thermographie mit TISENO® kann in den unterschiedlichsten klinischen Situationen eingesetzt werden:

Untersuchung bei Frauen unter 50 Jahren - Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen jünger als 40 Jahre die Sonographie als bildgebende Methode der 1. Wahl durchgeführt werden, weiterhin sollte sie zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammographischer Befunde BI-RADS 0, III, IV und V eingesetzt werden (S3-Leitlinie, 2008). Darüber hinaus bietet sich die Thermographie als eine ergänzende Methode zusammen oder auch im zeitlichen Wechsel mit einer Sonographie an.

Zusätzliche diagnostische Methode bei unklaren Befunden - Die Thermographie mit TISENO® könnte als eine zusätzliche nicht invasive diagnostische Methode bei unklaren sonographischen oder mammographischen Befunden in der Brustkrebsdiagnostik eingesetzt werden.

Möglichkeit der Erfassung von Intervallkarzinomen - Karzinome, die unter den Mammographie-Screening-Teilnehmerinnen zwischen 2 Untersuchungen eines definierten Screening-Intervalls durch klinische Symptomatik auftreten, werden als Intervallkarzinome bezeichnet. Die Rate liegt zwischen 20% und 35% (Tabar, et al., 2000). Besonders bei Frauen mit einem dichten Brustdrüsengewebe könnte eine wenigstens zweimalige Kontrolle im Intervall der Screeningzeit durchgeführt werden.

Diagnostik bei hoher mammographischer Dichte - Hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, so dass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammographie durch eine sie ergänzende Sonographie angehoben werden sollte (S3-Leitlinie, 2008). Als ergänzende Methode ist auch hier die Thermographie mit TISENO® einsetzbar.

Evaluierung der Multifokalität - Multifokalität findet sich bei invasiv duktalem Mammakarzinom in 15–31% der Fälle, Bilateralität in 3-5 % (Lanyi, 2003) (Fischer, 2008). Im Vergleich zum invasiv duktalem Karzinom findet sich bei einem invasiv lobulären Karzinom eine um den Faktor 2 erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Multifokalität oder Bilateralität.

2.3 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit wurden mit Hilfe eines technisch neu entwickelten Thermographiegerätes - TISENO® - mit speziellem kinetischem Bildaufbau und reproduzierbaren Aufnahmen abgestrahlte Wärmemuster der weiblichen Brust untersucht um suspekte Veränderungen festzustellen.

Ziel der Arbeit war eine Evaluierung der Treffsicherheit der Thermographie bei Präkanzerosen, in-situ und invasiven Karzinomen sowie der Vergleich mit Mammographie, Sonographie und klinischer Untersuchung. Hierbei wurde insbesondere folgende Fragestellung berücksichtigt:

- Sensitivität und Spezifität der TISENO® Thermographie zur Identifizierung der Mammakarzinom bzw. die Abgrenzung benigner versus maligner Befunde.
- Der diagnostische Stellenwert der TISENO® Thermographie hinsichtlich der Mammographie. Vergleich der Sensitivität und der Spezifität der Methode.
- Einsatz der TISENO® Thermographie in der Routine Mamma-Diagnostik.
- Wertigkeit der TISENO® Thermographie als eine kostengünstige, schmerzfreie diagnostische Methode mit einer kurzen Aufnahmedauer und ohne Strahlenbelastung.

Bisher ist die Mammographie immer noch die anerkannt maßgebliche Untersuchungsmethode zur Früherkennung von Mammatumoren (Muth, 1998). Wünschenswerte Ziele in der Diagnostik von Mammatumoren wären eine Erweiterung der Früherkennung und das Finden zusätzlicher Kriterien, um eine Aussage über die Dignität der Tumore mit einer höheren Sicherheit machen zu können. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist es, die Compliance der Patientin zu verbessern. Viele Frauen lehnen es ab, nachdem bei ihnen eine Mammographie durchgeführt wurde, weitere Mammographien in den empfohlenen Zeitabständen durchführen zu lassen, da die Untersuchung mit Schmerzen verbunden sein kann. Andere wiederum befürchten, einer zu hohen Strahlenbelastung durch die Mammographie ausgesetzt zu sein, und lassen die Untersuchung deswegen nicht durchführen. Die TISENO® Thermographie bietet weiterhin den Vorteil, dass sie ohne Strahlenbelastung durchgeführt wird und daher auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann. Weiterhin lassen sich die Brüste jüngerer Frauen, die in der Regel einen dichten Drüsenkörper aufweisen, besser thermographisch als mammographisch beurteilen. Thermographische Untersuchungen können im Gegensatz zur Mammographie auch in kurzen Zeitintervallen angeboten werden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Auswertung kamen bei einer klinischen Studie 61 Patientinnen vom Brustzentrum Gummersbach (Chefarzt Prof. Dr. med. F. Klink) und 37 Patientinnen aus dem St. Vincenz-Krankenhaus Datteln-Brustzentrum Kreis Recklinghausen (Chefarzt Dr. med. M. Losch) in einem Zeitraum von Juni 2008 bis zum Februar 2009. Die Vorstellung der Patientinnen in der Brustsprechstunde erfolgte zum einen bei auffälligen Befunden beim Mammographiescreening und auffälligen sonographischen Befunden mit Indikationsüberprüfung einer eventuellen bioptischen Intervention oder bei Indikation zur engmaschigen diagnostischen Verlaufskontrolle. Weiterhin handelte es sich um Frauen mit einem auffälligen Tastbefund bei unauffälliger auswärtiger mammographischer Diagnostik. Das Einschlusskriterium der Studie war der Verdacht auf Mammakarzinom bei Patientinnen zwischen 18 und 86 Jahren. Als Ausschlusskriterien wurden lokale Entzündungen der Brust, Brustimplantate, bereits histologisch gesicherte Brustveränderungen, Z.n. offener Operation der betroffenen Seite oder vorausgegangener Stanzbiopsie innerhalb von sechs Wochen vor Studienaufnahme definiert. Es wurden die Patientinnen untersucht, deren körperliche und geistige Verfassung es zuließ, die Thermographieuntersuchung ordnungsgemäß durchzuführen. Ihre Teilnahme an der Studie bestätigten sie mit einer schriftlichen Einwilligungserklärung (Anlagen 6 und 7). Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 60,5 Jahre.

3.2. Methodik der Untersuchung mit TISENO®

Nach einem aufklärenden Gespräch und der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme (diese beinhaltete die Zustimmung zur Thermographie-Untersuchung) erfolgte die thermographische Untersuchung der betroffenen Brust.

Das zugelassene TISENO® Thermographie Gerät wurde von Systherm GmbH and Co.KG im Rahmen der Studie beiden Brustzentren zur Verfügung gestellt (Anlage 8). Bei der Untersuchung wurde die betroffene Brust der Patientin leicht an eine thermosensible Folie gedrückt, ein Ausgangsbild gewonnen und die Mamille auf dem Bildschirm positioniert und markiert. Vorher wurde eine 30°C-Folie (F2) durch Auflegen auf die Brust der Patientin getestet. Wenn die Farbe nur langsam und unvollständig erschien, dann wurde eine 28°C-Folie (F1) gewählt.

Wenn sich die Farbe sofort und sehr großflächig dunkelblau darstellte, wurde eine 32°C-Folie (F3) benutzt. Wenn sich der fragliche Befund über einen Bereich erstreckte, der mehr als fünf Zentimeter von der Mamille entfernt lag, wurde eine zusätzliche Aufnahme angefertigt, so dass die fragliche Stelle möglichst zentral erfasst, die Mamille als Bezugspunkt jedoch auch noch abgebildet wurde. Jede Einstellung dauerte etwa eine Minute. Die gesamte Untersuchung wurde innerhalb von höchstens fünf Minuten abgeschlossen. Mit Hilfe einer mechatronisch gesteuerten Kühlung wurde die oberste Schicht der Haut durch die Folie hindurch gleichmäßig auf ca. 23-27°C über maximal 30 Sekunden gekühlt. Die Kühlzeit wurde algorithmisch ermittelt. Die im Anschluss daran erstellte Bildsequenz war standardisiert und reproduzierbar und vorhandene hypertherme Bereiche wurden mit scharfer Konturierung und hoher Aussagekraft dargestellt. Bei der Thermographie wurde die Einhaltung von strengen Standards, sowie die Reihenfolge der Untersuchung beachtet. Um Messfehler durch den Abkühlungseffekt des Ultraschallgels zu vermeiden, wurden die Aufnahmen mit TISENO® vor der Mammasonographie durchgeführt.

3.3. Erhobene Parameter

Die Thermographie-Aufnahmen wurden blind ohne Kenntnis anderer Befunde von einem an der Studie unbeteiligten Kollegen begutachtet und anhand einer 5-stufigen Skala klassifiziert. Die entsprechende Bezeichnung der Thermographiebefunde wurde zur Abgrenzung zu der Sonographie als WEGRA bezeichnet (WEGRA-Klassifizierung: 1 – ohne Befund; 2 – gutartiger Befund; 3 – zweifelhaft, eher gutartig; 4 – zweifelhaft, eher bösartig; 5 – bösartig). Bezüglich einer binären Diagnostik wurden die Stufen 1-3 als T- und die Stufen 4 und 5 als T+ klassifiziert. Nach der Thermographie wurde bei allen Patienten eine klinische Untersuchung und anschließend eine beidseitige Mammasonographie durchgeführt. Zum Einsatz kamen zwei verschiedene computerisierte Realtime-Sonographiergeräte. Im Brustzentrum Gummersbach wurde das Sonoline G 50 der Firma Siemens und im St. Vincenz-Krankenhaus Datteln das HDI 5000 der Firma Philips verwendet. Als Schallkopf wurde ein linearer Schallkopf mit einem Frequenzspektrum von 7,5 – 12 MHz eingesetzt. Die sonographischen Befunde wurden in Anlehnung an die BI-RADS Klassifikation für Mammasonographie des American College of Radiology eingestuft (Madjar, et al., 2006). Bei fehlendem auswärtigem Mammographiebe-

fund erfolgte eine Mammographie und, wenn nötig, ergänzende Ziel- und Vergrößerungsaufnahmen. Die mammographischen Untersuchungen erfolgte mit den in Tab. 1 aufgeführten Geräten (alle Geräte entsprachen den Mindestanforderungen nach *DIN* - 6868-50, 52, 58).

Praxis/Klinikum	Gerät	Folie
Brustzentrum Gummersbach	Analoges System Mammomat 3000 (Siemens)	Fuji AD-Mammo fine
St. Vincenz-Krankenhaus Datteln	Analoges System Giotto Image SRA (IMS)	AGFA MR Detail S
Praxis Dr. med. Müller- Rensing, Gummersbach	Analoges System Mammomat 3000 (Siemens)	Kodak Min-R 2000
Mammographiescreening im Gesundheitshaus Leverkusen	Digitales System Mammodiagnost-Multicare mit digitalem Speicherfoliensystem PCR Eleva Cosima X (Philips)	Keine Angaben

Tabelle 1. Verwendete Mammographiegeräte und Folien in den verschiedenen Einrichtungen

Die Mammographieaufnahmen wurden im Rahmen der Befundung entsprechend des von der Deutschen Röntgengesellschaft autorisierten BI-RADS™-Katalog zur Bestimmung der Brustkörperdichte und Diagnosestellung (Fischer, et al., 2006) eingestuft. Die Befunde wurden in 2 Gruppen eingeteilt: nicht karzinomverdächtig (BI-RADS I-III) und karzinomverdächtig (BI-RADS IV und V). Bei jeder Patientin erfolgte eine histologische Sicherung per stereotaktischer Vakuumbiopsie, oder-sonographisch gesteuerter Stanzbiopsie oder es ergab sich eine Indikation für eine offene Mammabiopsie. Die Thermographiebefunde wurden mit den Daten der klinischen Untersuchung, der Sonographie, der Mammographie und den histologischen Ergebnissen abgeglichen.

3.4. Datenvollständigkeit

Die Diagnose bei jeder Patientin wurde durch Thermographie, klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), Sonographie sowie Mammographie festgestellt und durch interventionelle Techniken histologisch gesichert. Die Daten der Thermographien und der klinischen Untersuchungen waren vollständig. Bei den histologischen Ergebnissen fehlten die Angaben des Tumorstadiums von 4 Patientinnen und das Grading von 1 Patientin. Von 98 Patientinnen wurde bei 3 Patientinnen (3,06%) keine Mammographie durchgeführt (bei zwei Patientinnen wurde

ein Fibroadenom und bei einer Patientin ein invasiv duktales Karzinom festgestellt). Die sonographische Untersuchung fehlte bei 1 Patientin (1,02%).

3.5 Statistische Methoden und grafische Darstellung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 17.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden. Die grafischen Darstellungen wurden ebenfalls mit SPSS erstellt. Die kategorisierten Daten wurden dabei mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt. Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wurde dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung.

Es gibt folgende Signifikanzniveaus:

- $p > 0,05$ nicht signifikant
- $p \leq 0,05$ signifikant
- $p \leq 0,01$ sehr signifikant
- $p \leq 0,001$ höchst signifikant

In dieser Arbeit wurde für alle Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen. Zur Veranschaulichung des Einflusses der Sensitivität und Spezifität wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) angefertigt. Mit den ROC-Kurven wurde die Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen. Ein diagnostischer Wert ohne jede Vorhersagekraft ergäbe eine Diagonale (in den Diagrammen gestrichelt aufgetragen). Je bauchiger die ROC-Kurve war, desto größer war der Vorhersagewert des Tests. Ein Maß für die Vorhersagekraft ist die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, die bei einem Test ohne jede Vorhersagekraft bei 0,5 und im Maximalfall bei 1 liegt. Die Dignitätseinschätzungen der klinischen und bildgebenden Methoden (Sonographie, Mammographie und Thermographie) wurden mit der histologisch gesicherten Diagnose verglichen.

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Vorhersagewert wurden für alle Methoden ermittelt. Die Berechnung dieser Werte wurde in der Tab. 2 dargestellt.

Sensitivität	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Negative) x 100
Spezifität	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Positive) x 100
Positiver prädiktiver Wert	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Positive) x 100
Negativer prädiktiver Wert	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Negative) x 100

Tabelle 2. Berechnung der statistischen Parameter.

- *Sensitivität*: Anteil der Erkrankten, die durch die bildgebende Diagnostik korrekt als erkrankt erkannt wurden.
- *Spezifität*: Anteil der Gesunden, die durch die bildgebende Diagnostik korrekt als nicht erkrankt erkannt wurden.
- *Positiver prädiktiver Wert*: Anteil der positiv Getesteten, der wahrscheinlich auch tatsächlich erkrankt ist.
- *Negativer prädiktiver Wert*: Anteil der negativ Getesteten, der wahrscheinlich auch tatsächlich gesund ist.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Befunde

4.1.1 Anteil suspekter Befunde bei verschiedenen diagnostischen Methoden

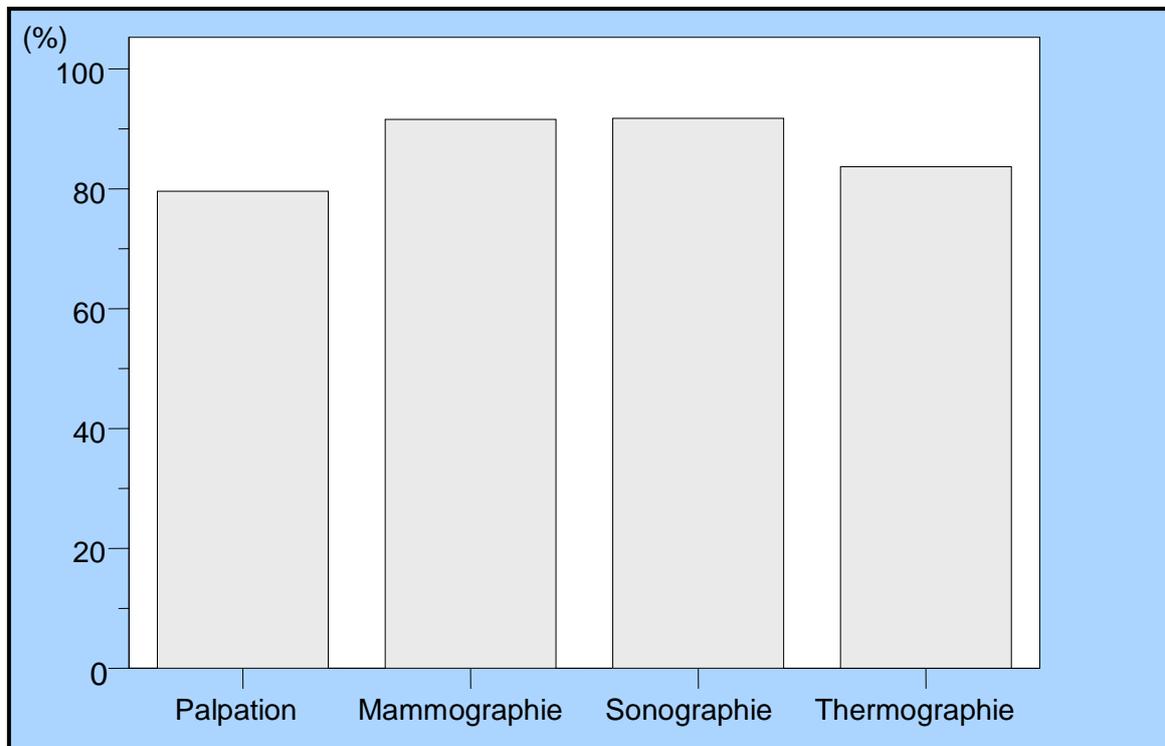


Abbildung 1. Anteil suspekter Befunde bei verschiedenen diagnostischen Methoden im Patientinnenkollektiv (n=98).

Die Abbildung 1 gibt den Anteil der primär suspekten Befunde im vorliegenden Patientinnenkollektiv an. Es ist ersichtlich, dass bei Mammographie und Sonographie die meisten Befunde als pathologisch eingestuft wurden, entsprechend 87 (88,8%) der Fälle mammographisch und 89 (90,8%) der Fälle sonographisch (Tab. 3). Bei der thermographischen Untersuchung wurden 82 (83,7%) der Fälle als karzinomverdächtig eingestuft und 78 (79,6%) wurden durch klinische Untersuchung entdeckt. 3 (3,1%) mammographische Befunde und 1 (1,02%) sonographischer Befund, die nach BI-RADS Klassifikation in die Gruppe 0 eingestuft wurden, wurden als nicht bewertbare Fälle bezeichnet.

Methode	Palpation		Sonographie		Mammographie		Thermographie	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
nicht bewertbar	-	-	1	1,02	3	3,1	-	-
Maligne (suspekt)	78	79,6	89	90,8	87	88,8	82	83,7
Benigne (unauffällig)	20	20,4	8	8,2	8	8,2	16	16,3
Gesamt	98	100,0	98	100,0	98	100,0	98	100,0

Tabelle 3. Anteil suspekter Befunde bei verschiedenen diagnostischen Methoden (n=98).

4.1.2 Charakteristika von Mamma-Läsionen

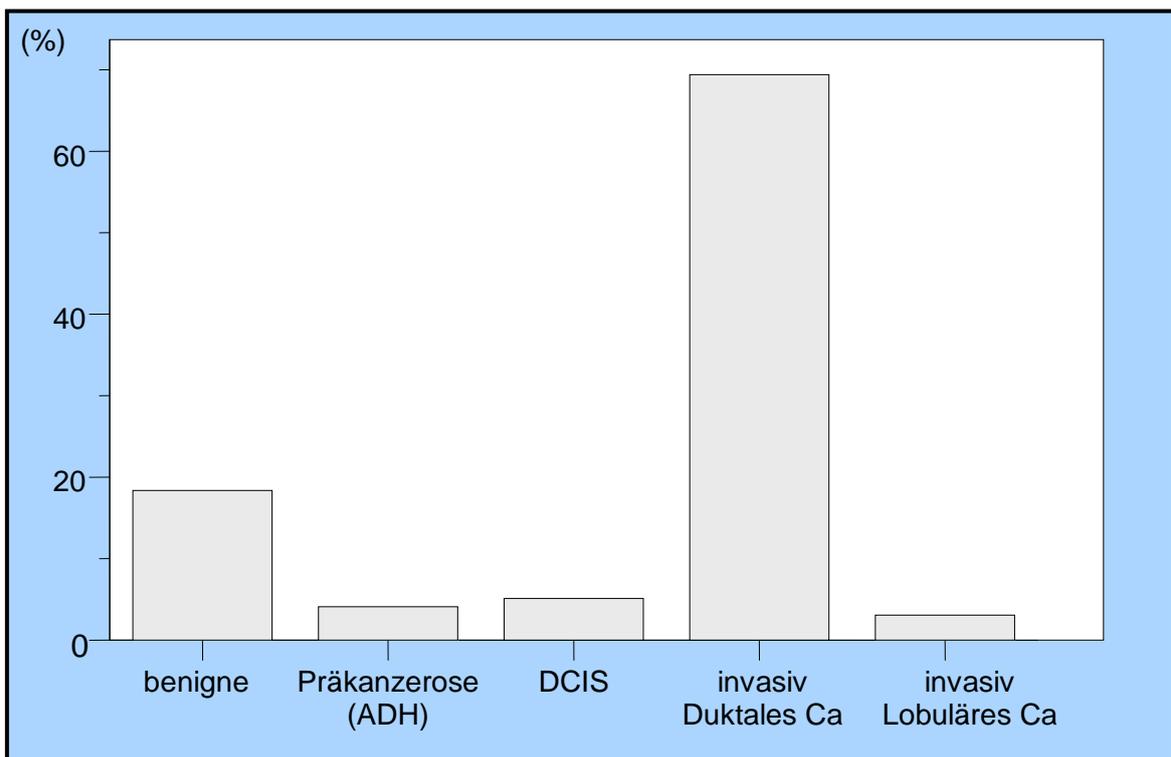


Abbildung 2. Histopathologische Verteilung der Brustläsionen (n=98).

Die histopathologischen Ergebnisse sind in der Abbildung 2 dargestellt. Der größte Teil aller Läsionen war maligne 76 (77,6%), gefolgt von 18 (18,4%) benignen Läsionen. In 68 (69,4%) der 76 malignen Läsionen ergab der histopathologische Befund ein invasiv duktales Carcinom und in 3 (3,1%) Fällen ein invasiv lobuläres Carcinom. Zu den malignen Fällen wurden invasive und nichtinvasive Carcinome

(DCIS) gezählt. Eine Präkanzerose wie atypische duktale Hyperplasie (ADH) lag mit der niedrigsten Zahl der Fälle bei 4 (4,1%). Die 18 benignen Fälle wurden in der Tabelle mit den 4 ADH Fällen zusammengefasst. Die duktale Carcinoma in situ lag in 5 (5,1%) der Fälle vor (Tab. 4).

Histologie	Dignität (n)	Prozent (%)
Benigne	18	18,4
Präkanzerose (ADH)	4	4,1
Maligne	76	77,6
Nicht invasives Ca (DCIS)	5	5,1
Invasiv duktales Ca	68	69,4
Invasiv lobuläres Ca	3	3,1
Gesamt	98	100

Tabelle 4. Verteilung der histologischen Ergebnisse der Brustläsionen im Patientinnenkollektiv (n=98).

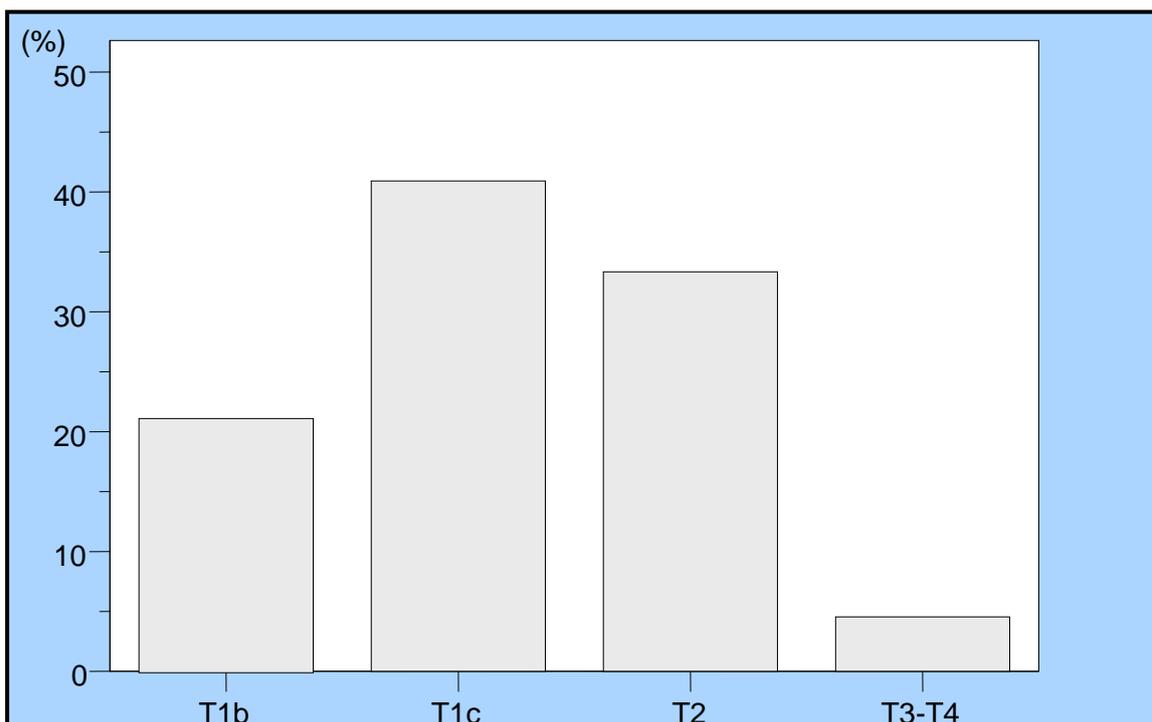


Abbildung 3. Verteilung der Tumorstadien bei diagnostizierten invasiven Karzinomen in Patientinnenkollektiv (n=98).

Abbildung 3 zeigt die Tumorgöße von invasiven Karzinomen in dem untersuchten Kollektiv. Es wird ersichtlich, dass am häufigsten das Tumorstadium T1c (27,6%) bestand. Am zweithäufigsten wurden T2 (22,4%) Tumore entdeckt. Bei 14 (14,3%)

Patientinnen zeigte sich eine Tumorgröße mehr als 0,5 bis 1 cm (Stadium T1b). Insgesamt gesehen bestand somit ein Frühstadium (bis T1c) bei mehr als der Hälfte der Patientinnen, während ein fortgeschrittenes Stadium T3 bis T4 nur bei 3 (3,1%) der Fälle festgestellt wurde. Die detaillierte Verteilung des Tumorstadiums ist in der Tab. 5 aufgelistet. Fehlende Angaben in der Tabelle sind die 5 DCIS Fälle mit Tis Stadium (Carcinoma in situ), Präkanzerosen (4 ADH Fälle) sowie alle benigne Läsionen. Bei 4 Patientinnen lagen keine genauen Angaben bezüglich des Tumorstadiums vor.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
T1b	14	14,3	21,2	21,2
T1c	27	27,6	40,9	62,1
T2	22	22,4	33,3	65,5
T3 – T4	3	3,1	4,5	100,0
Gesamt	66	67,3	100,0	
Fehlend	32	32,7		
Gesamt	98	100,0		

Tabelle 5. Verteilung der Tumorgröße (T-Stadium) der invasiven Karzinome unter Patientinnen (n=98).

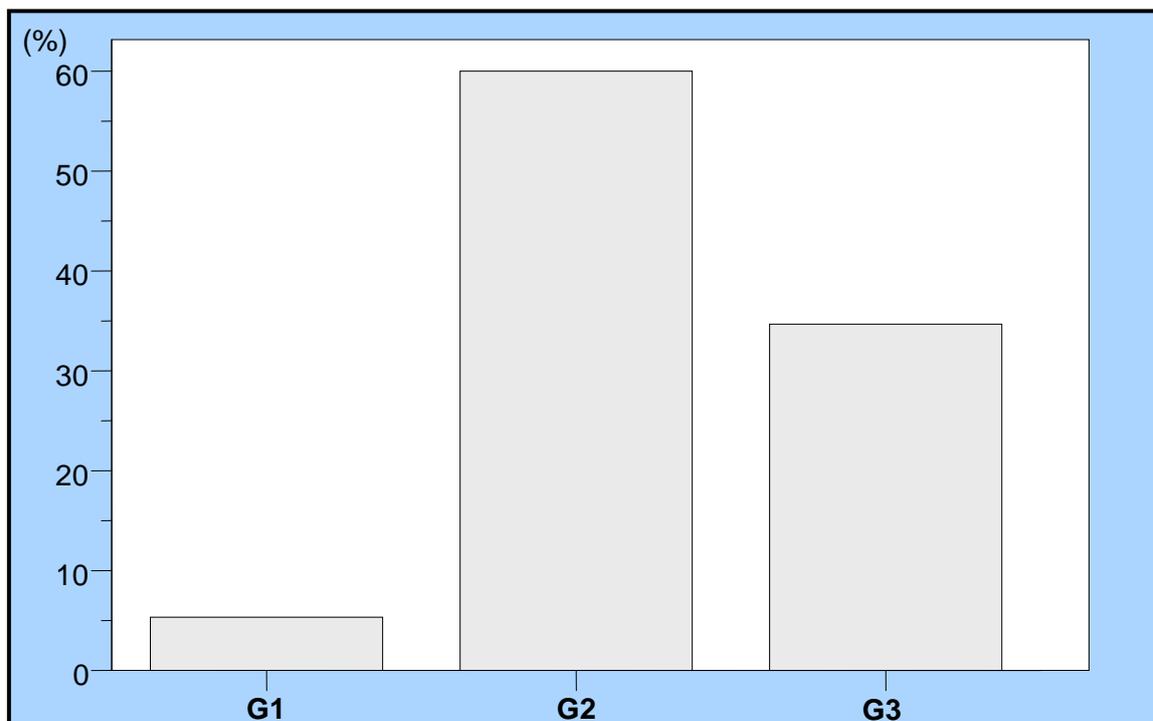


Abbildung 4. Verteilung der Differenzierungsgrade (G1-3) der invasiven Karzinome anhand des histologischen Befundes (n=98).

Wie in Abbildung 4 dargestellt wurde, betrug die Anzahl von Mammakarzinomen mit Grading 2 (mäßig differenziertes Karzinom) mehr als die Hälfte der Fälle (60%), während die Tumoren mit einem Grading 1 (gut differenziertes Karzinom) 5,3% ausmachten. Ein Drittel der Patientinnen (34,7%) wiesen ein schlecht differenziertes Karzinom von Grading 3 auf (Tab. 6).

Grading	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
1	4	4,1	5,3
2	45	45,9	60,0
3	26	26,5	34,7
Gesamt	75	76,5	100,0
Fehlend	23	23,5	
Gesamt	98	100,0	

Tabelle 6. Verteilung der histologischen Differenzierungsgrade invasiver Karzinome (n=98).

4.2 Vergleich der pathologischen Befunde bei benignen versus malignen Läsionen

4.2.1 Palpation

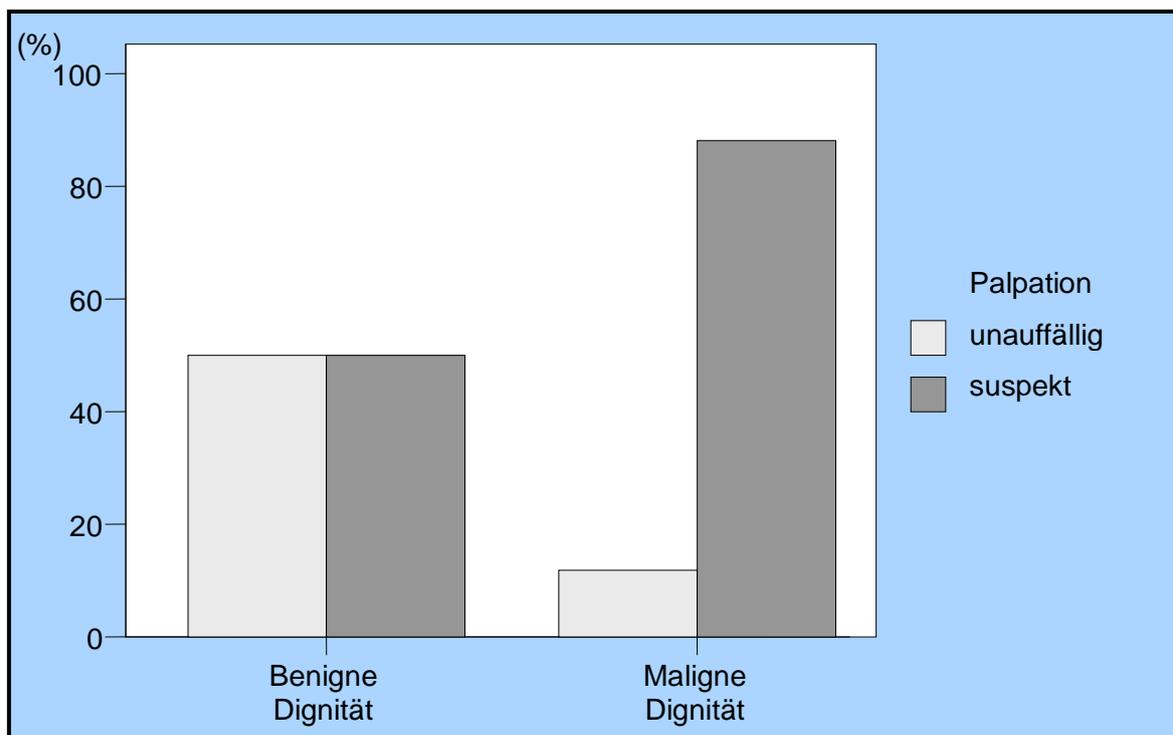


Abbildung 5. Verteilung der Dignität bei unauffälligem versus suspektem Palpationsbefund im Patientinnenkollektiv (n=98).

In der Abbildung 5 ist die Dignität bei unauffälligem versus suspektem Palpationsbefund dargestellt. Bei histologisch nachgewiesenem benignen Befund war der Palpationsbefund zu jeweils 50% suspekt, während bei nachgewiesener Malignität 88,2% suspekte Palpationsbefunde erhoben wurden (Tab. 7). Hinsichtlich dieses beschriebenen Unterschiedes bestand höchste Signifikanz (Fisher-Test, $p < 0,001$).

Palpation		Dignität		Gesamt
		benigne	maligne	
unauffällig	Anzahl	11	9	20
	% von Palpation	55,0%	45,0%	100,0%
	% von Dignität	50,0%	11,8%	20,4%
suspekt	Anzahl	11	67	78
	% von Palpation	14,1%	85,9%	100,0%
	% von Dignität	50,0%	88,2%	79,6%
Gesamt	Anzahl	22	76	98
	% von Palpation	22,4%	77,6%	100,0%
	% von Dignität	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7. Verteilung der Dignität der Brustläsionen bei unauffälligem versus suspektem Palpationsbefund (n=98).

4.2.2 Sonographie

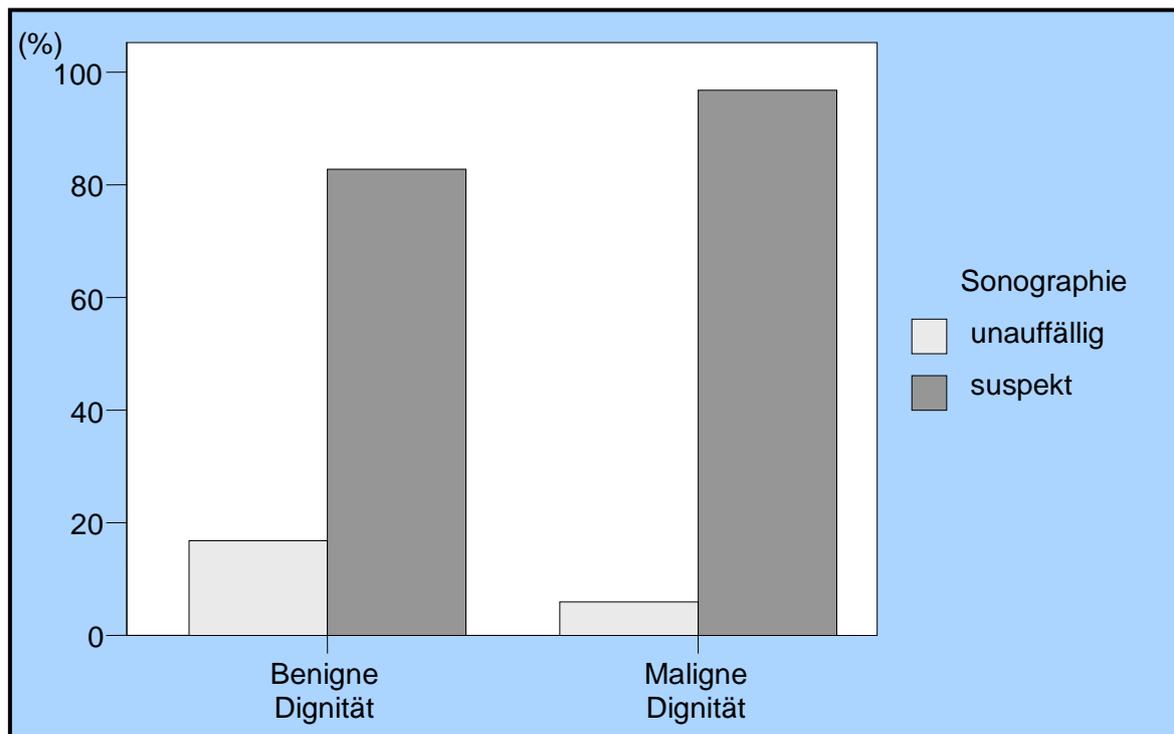


Abbildung 6. Verteilung der Dignität der Brustläsionen bei unauffälliger versus suspekter Sonographie im Patientinnenkollektiv (n=98).

Die Abbildung 6 stellt den Anteil unauffälliger und suspekter Befunde der Mammasonographie bei unterschiedlicher Dignität dar. Es ist erkennbar, dass auch bei diagnostiziertem benignen Befund zu 81,8% (n=18) sonographisch der Verdacht auf Malignität bestand, während bei malignen histologischen Ergebnissen der Anteil an suspekten sonographischen Befunden bei 93,4% (n=71) lag (Tab. 8). Zur Auswertung kommende Sonographiebefunde wurden nach BI-RADS Klassifikation eingestuft. Für die statistische Auswertung wurden die BI-RADS-Stufen I-III als T-, die Stufen IV und V als T+ klassifiziert. Im Chi-Quadrat-Test wurde hierbei hinsichtlich dieser mäßigen Unterschiede allenfalls ein Trend, jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen ($p = 0,133$).

Sonographie		Dignität		Gesamt
		benigne	maligne	
nicht bewertbar	Anzahl	0	1	1
	% von Sonographie	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität	,0%	1,3%	1,0%
maligne	Anzahl	18	71	89
	% von Sonographie	20,2%	79,8%	100,0%
	% von Dignität	81,8%	93,4%	90,8%
benigne	Anzahl	4	4	8
	% von Sonographie	50,0%	50,0%	100,0%
	% von Dignität	18,2%	5,3%	8,2%
Gesamt	Anzahl	22	76	98
	% von Sonographie	22,4%	77,6%	100,0%
	% von Dignität	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 8. Verteilung der Dignität der Brustläsionen bei unauffälliger versus suspekter Sonographie (n = 98).

4.2.3 Mammographie

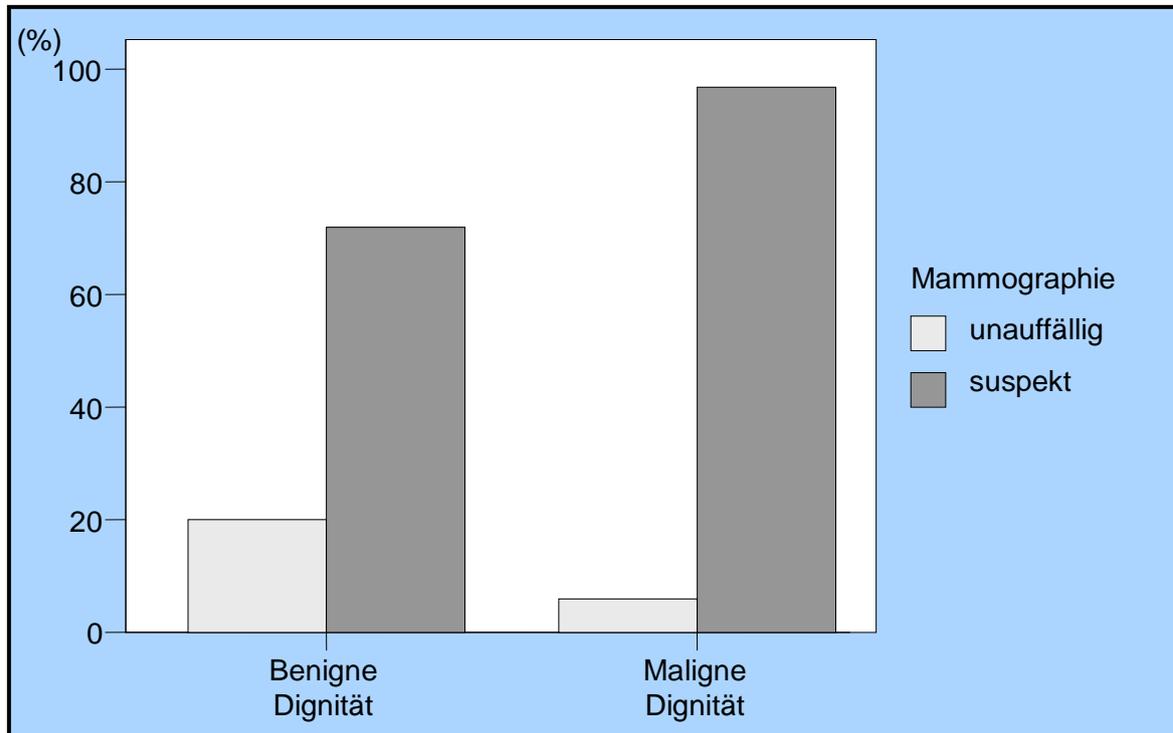


Abbildung 7. Verteilung der Dignität der Brustläsionen im Patientinnenkollektiv (n=98) bei unauffälliger versus suspekter Mammographie.

In Abbildung 7 wurde die Dignität bei unauffälliger versus suspekter Mammographie dargestellt. Bei nachgewiesener benigner Dignität wurde in der Mammographie zu 72,7% (n=16) der Verdacht auf einen malignen Befund geäußert, während bei histologisch nachgewiesenem malignen Befund der Anteil pathologischer Befunde in der Mammographie 93,4% (n=71) betrug. Aufgrund der begrenzten Fallzahlen des Kollektivs wurde eine leichte Einschränkung der Validität beobachtet (Tab. 9). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich hinsichtlich dieser Unterschiede eine Signifikanz ($p < 0,021$).

Mammographie		Dignität		Gesamt
		benigne	maligne	
nicht bewertbar	Anzahl	2	1	3
	% von Mammographie	66,7%	33,3%	100,0%
	% von Dignität	9,1%	1,3%	3,1%
maligne	Anzahl	16	71	87
	% von Mammographie	18,4%	81,6%	100,0%
	% von Dignität	72,7%	93,4%	88,8%
benigne	Anzahl	4	4	8
	% von Mammographie	50,0%	50,0%	100,0%
	% von Dignität	18,2%	5,3%	8,2%
Gesamt	Anzahl	22	76	98
	% von Sonographie	22,4%	77,6%	100,0%
	% von Dignität	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 9. Verteilung der Dignität der Brustläsionen bei unauffälliger versus suspekter Mammographie(n=98).

4.2.4 Thermographie

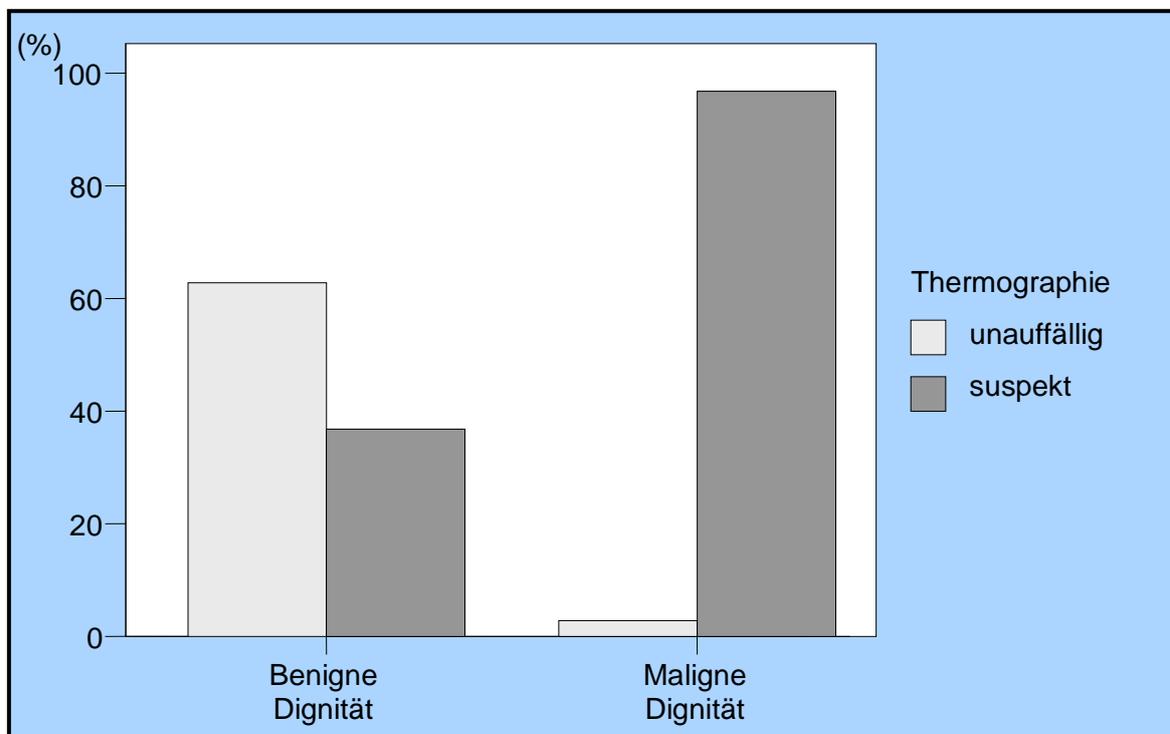


Abbildung 8. Verteilung der Dignität der Brustläsionen bei unauffälliger versus suspekter Thermographie (n=98).

Abbildung 8 zeigt die Dignität bei unauffälliger versus suspekter Thermographie. In der Thermographie ergab sich bei nachgewiesenen benignen Befunden in 36,4% (n=8) ein Anzeichen für ein Malignom, während bei malignen histologisch gesicherten Befunden die Thermographie in 97,4% (n=74) auch maligne Befunde ergab (Tab. 10). Hinsichtlich dieser Unterschiede wurde im Fisher-Test die höchste Signifikanz nachgewiesen ($p < 0,001$).

Thermographie		Dignität		Gesamt
		benigne	maligne	
maligne	Anzahl	8	74	82
	% von Thermographie	9,8%	90,2%	100,0%
	% von Dignität	36,4%	97,4%	83,7%
benigne	Anzahl	14	2	16
	% von Thermographie	87,5%	12,5%	100,0%
	% von Dignität	63,6%	2,6%	16,3%
Gesamt	Anzahl	22	76	98
	% von Thermographie	22,4%	77,6%	100,0%
	% von Dignität	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 10. Verteilung der Dignität der Brustläsionen bei der Thermographieuntersuchung (n=98).

Histologisch wurden von 98 Fällen 71 invasive Karzinome (68 invasiv duktal und 3 invasiv lobulär) und 18 benigne Veränderungen (9 Fibroadenome oder Fibrolipomatose, 1 atrophisches Parenchym, 1 infizierte Zyste, 7 fibrozystische Mastopathien) festgestellt. In 9 Fällen ergab die Histologie eine duktale intraepitheliale Neoplasie (5 DCIS, 4 ADH) (Tab.11).

Histologie		Dignität		Gesamt
		benigne	maligne	
benigne	Anzahl	18	0	18
	% von Histologie	100,0%	,0%	100,0%
	% von Dignität	81,8%	,0%	18,4%
ADH	Anzahl	4	0	4
	% von Histologie	100,0%	,0%	100,0%
	% von Dignität	18,2%	,0%	4,1%
DCIS	Anzahl	0	5	5
	% von Histologie	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität	,0%	6,6%	5,1%
invasiv duktales Ca	Anzahl	0	68	68
	% von Histologie	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität	,0%	89,5%	69,4%
	Anzahl	0	3	3
invasiv lobuläres Ca	% von Histologie	,0%	100,0%	100,0%
	% von Dignität	,0%	3,9%	3,1%
Gesamt	Anzahl	22	76	98
	% von Histologie	22,4%	77,6%	100,0%
	% von Dignität	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11. Verteilung der histologischen Ergebnisse der Brustläsionen im Patientinnenkollektiv (n=98).

4.3 Sensitivität und Spezifität verschiedener diagnostischer Verfahren

Palpation

Palpation	Dignität		Gesamt
	benigne	maligne	
suspekt	11	67	78
unauffällig	11	9	20
Gesamt	22	76	98

Tabelle 12. Ergebnisse der Brustpalpation anhand des histopathologischen Befundes (n=98).

Sensitivität	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Negative)	
Spezifität	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Positive)	
positiv prädiktiver Wert	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Positive)	
negativ prädiktiver Wert	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Negative)	
Sensitivität	=	88,2%	67 / (67 + 9)
Spezifität	=	50,0%	11 / (11 + 11)
positiv prädiktiver Wert	=	85,9%	67 / (67 + 11)
negativ prädiktiver Wert	=	55,0%	11 / (11 + 9)

Tabelle 13. Vorhersagewert der Palpation im Patientinnenkollektiv (n=98).

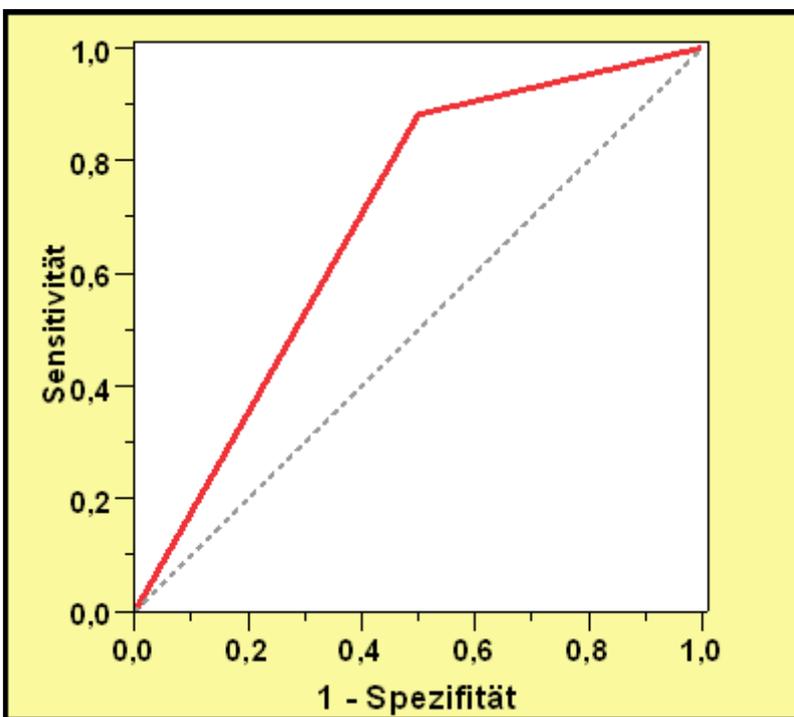


Abbildung 9. ROC-Analyse der Sensitivität und Spezifität von Palpation. AUC=0,691.

Die Abbildung 9 stellt die ROC-Analyse für Palpation dar. Es zeigt sich, dass die Palpation eine hohe Sensitivität von 88,2% mit einer niedrigeren Spezifität von 50% aufweist. Insgesamt gesehen ergibt sich eine AUC von 0,691. Dies drückt sich in der vorliegenden ROC-Kurve durch einen flachbäuchigen Verlauf aus. Je kleiner die Fläche zwischen der rot dargestellten Kurve und der gestrichelt aufgetragenen Diagonalen ist, desto niedriger ist der Vorhersagewert der zu untersuchenden Variablen einzustufen. Hieraus resultiert, dass die Palpation eine hohe Sensitivität aber mäßige Spezifität hat, so dass die AUC mit 0,691 einem mäßigen Vorhersagewert entspricht.

Sonographie

Sonographie	Dignität		Gesamt
	benigne	maligne	
nicht bewertbar	0	1	1
suspekt	18	71	89
unauffällig	4	4	8
Gesamt	22	76	98

Tabelle 14. Sonographie Ergebnisse bei verschiedener Dignität der Brustläsionen (n=98).

Die nicht bewertbaren Fälle wurden aus der Analyse herausgenommen.

Sensitivität	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Negative)	
Spezifität	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Positive)	
positiv prädiktiver Wert	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Positive)	
negativ prädiktiver Wert	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Negative)	
Sensitivität	=	94,7%	71 / (71 + 4)
Spezifität	=	18,2%	4 / (4 + 18)
positiv prädiktiver Wert	=	79,8%	71 / (71 + 18)
negativ prädiktiver Wert	=	50,0%	4 / (4 + 4)

Tabelle 15. Vorhersagewert der Sonographie (n=98).

In der Abbildung 10 ist die ROC-Analyse der Sonographie aufgetragen. Es wird ersichtlich, dass die Sonographie eine hohe Sensitivität von 94,7% mit einer niedrigen Spezifität von 18% aufweist. Damit ergibt sich eine AUC von 0,564. Dies drückt sich in der vorliegenden ROC-Kurve durch einen ganz flachen Verlauf aus. Je kleiner die Fläche zwischen der rot dargestellten Kurve und der gestrichelt aufgetragenen Diagonalen ist, desto schlechter ist der Vorhersagewert der zu untersuchenden Variablen einzustufen. Da die Sonographie eine ziemlich hohe Sensitivität mit einer niedriger Spezifität hat, ist die AUC mit $> 0,564$ knapp über dem minimalen Wert von 0,5, so dass insgesamt gesehen ein schlechter Vorhersagewert vorliegt.

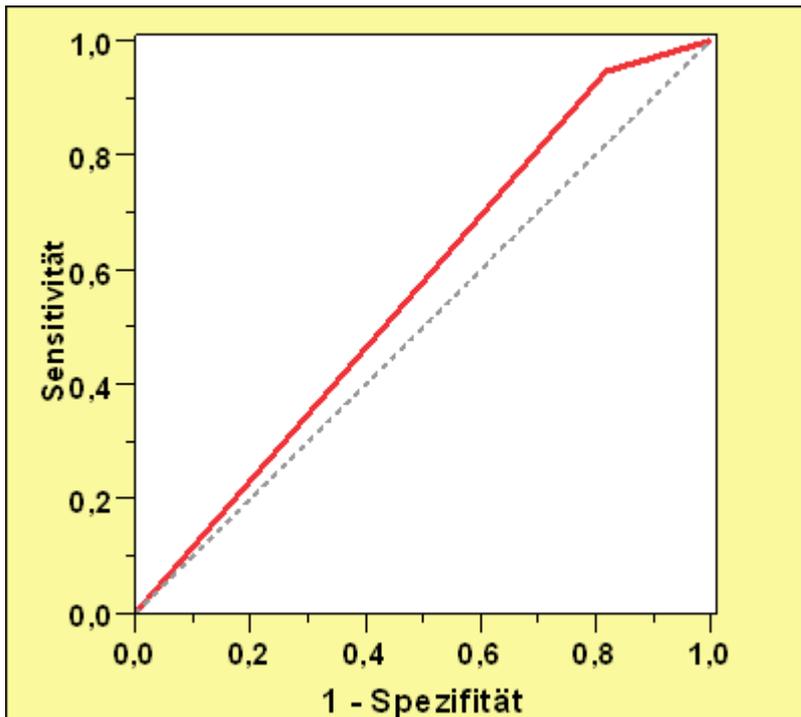


Abbildung 10. ROC-Analyse der Sensitivität und Spezifität der Sonographie. AUC=0,564.

Mammographie

Mammographie	Dignität		Gesamt
	benigne	maligne	
nicht bewertbar	2	1	3
suspekt	16	71	87
unauffällig	4	4	8
Gesamt	22	76	98

Tabelle 16. Mammographie Ergebnisse bei verschiedener Dignität der Brustläsionen (n=98).

Die nicht auswertbaren Fälle wurden aus der Analyse herausgenommen.

Sensitivität	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Negative)	
Spezifität	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Positive)	
positiv prädiktiver Wert	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Positive)	
negativ prädiktiver Wert	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Negative)	
Sensitivität	=	94,7%	71 / (71 + 4)
Spezifität	=	20,0%	4 / (4 + 16)
positiv prädiktiver Wert	=	81,6%	71 / (71 + 16)
negativ prädiktiver Wert	=	50,0%	4 / (4 + 4)

Tabelle 17. Vorhersagewert der Mammographie (n=98).

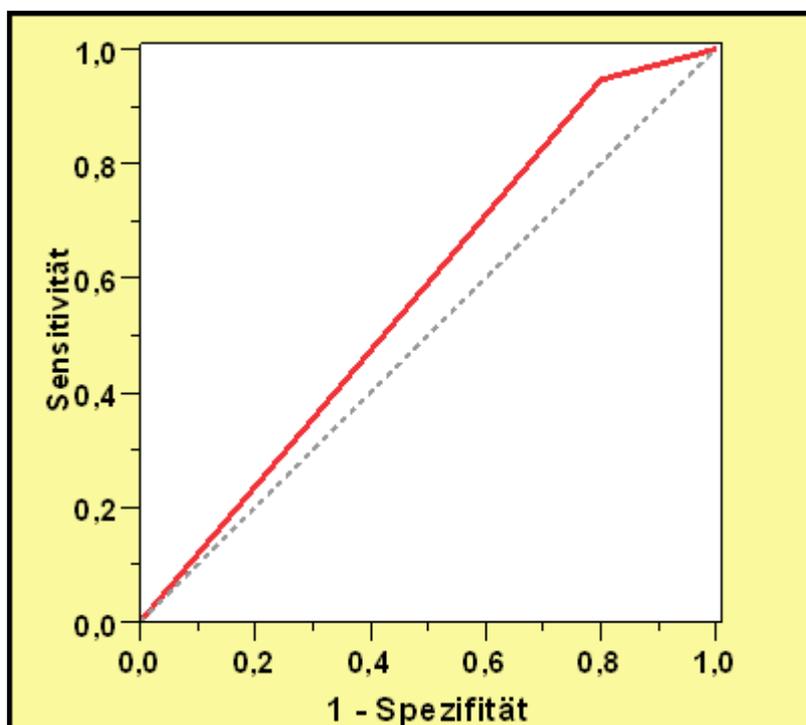


Abbildung 11. ROC-Analyse der Sensitivität und Spezifität der Mammographie. AUC=0,573.

Die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse der Mammographie mittels ROC-Kurve ist in der Abbildung 11 dargestellt. Die Mammographie wies mit 94,4% eine hohe Sensitivität auf, dagegen wurde eine Spezifität mit lediglich 20% berechnet. Wie in Abbildung 11 dargestellt, wies somit die ROC-Kurve einen sehr flachen Verlauf auf. Aufgrund der geringen Spezifität ergab sich insgesamt ein schlechter Vorhersagewert mit AUC von 0,573.

Thermographie

Thermographie	Dignität		Gesamt
	benigne	maligne	
suspekt	8	74	82
unauffällig	14	2	16
Gesamt	22	76	98

Tabelle 18. Thermographie Ergebnisse bei verschiedener Dignität im Patientinnenkollektiv (n=98).

Sensitivität	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Negative)	
Spezifität	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Positive)	
positiv prädiktiver Wert	=	richtig Positive / (richtig Positive + falsch Positive)	
negativ prädiktiver Wert	=	richtig Negative / (richtig Negative + falsch Negative)	
Sensitivität	=	97,4%	74 / (74 + 2)
Spezifität	=	63,6%	14 / (14 + 8)
positiv prädiktiver Wert	=	90,2%	74 / (74 + 8)
negativ prädiktiver Wert	=	87,5%	14 / (14 + 2)

Tabelle 19. Vorhersagewert der Thermographie (n=98).

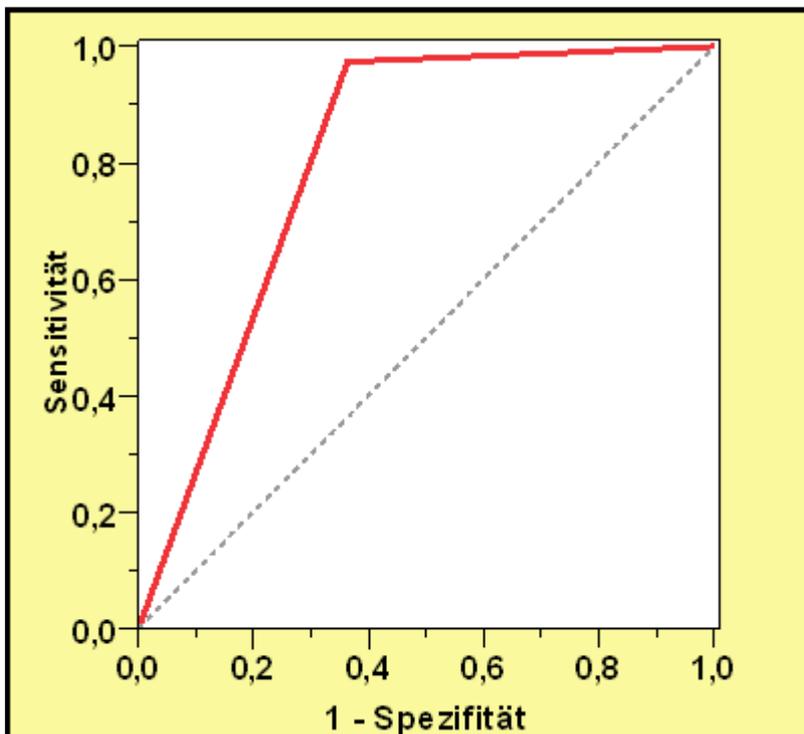


Abbildung 12. ROC-Analyse der Sensitivität und Spezifität der Thermographie. AUC=0,81.

In der Abbildung 12 ist die ROC-Analyse der Thermographie aufgetragen. Es zeigt sich, dass die Thermographie eine sehr hohe Sensitivität von 97,4% aufwies, während die Spezifität mit 63,6% niedriger berechnet wurde. Insgesamt wurde eine AUC von 0,81 ermittelt, wobei dieser Wert im Vergleich zu den anderen AUC mit Abstand am höchsten war. Die Thermographie hatte somit im Vergleich zu den anderen Untersuchungsverfahren den besten Vorhersagewert (Je größer die Fläche zwischen der rot dargestellten Kurve und der gestrichelt aufgetragenen Diagonalen ist, desto höher ist der Vorhersagewert der zu untersuchenden Variablen einzustufen).

5. Diskussion

Ziel der Arbeit war eine Evaluierung der Treffsicherheit der weiterentwickelten Kontaktthermographie mit dem Gerät TISENO® in der Brustkrebsdiagnostik. Bei einem vorselektierten Patientenkollektiv von 98 histologisch gesicherten Fällen erfolgte ein Vergleich der Thermographie mit den Ergebnissen von Palpation, Sonographie und Mammographie sowie ein Vergleich mit bzw. die Beurteilung von Studiendaten in der Literatur.

Inspektion und Palpation der Brust sind etablierte klinische Untersuchungsmethoden. In dem untersuchten Kollektiv ergab sich bei der Palpation eine Sensitivität von 88,2% und eine mäßige Spezifität von 50%, dies entspricht statistisch einem mäßigen Vorhersagewert. Die über 30 vorliegenden nicht randomisierten Studien zur Selbstuntersuchung der Mamma zeigen sehr disparate Ergebnisse ohne durchgehende Evidenz der Effektivität (Baxter, 2001) (Vainio, et al., 2002). Abhängig von der Erfahrung des Arztes sowie von Größe und Stadium des Tumors liegt die Sensitivität der ärztlichen Abtastung der Brust in einem Bereich von 17% bis zu 89%. Bei einer Kombination aus ärztlicher Palpation und Mammographie kann eine Sensitivität von 95% erreicht werden. Die Tastuntersuchung allein hat jedoch nur einen positiven prädiktiven Wert von 9% (Lux, et al., 2005). Die zusammengefassten Daten aus 6 Studien (Barton, et al., 1999) weisen für die klinische Brustuntersuchung eine Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 94% aus. In einer prospektiven klinischen Studie von Frese (Frese, et al., 2004) ergab sich bei der Palpation eine Sensitivität von 72%. Bei 4 populationsbezogenen Kohortenstudien lag die Sensitivität deutlich niedriger: zwischen 36,1% und 13,4% (Bobo, et al., 2000) (Oestreicher, et al., 2002) (Park, et al., 2000). Eine Studie zur Früherkennung (Kolb, et al., 2002) zeigte eine geringe Sensitivität der Palpation von 30%. Die Früherkennung bezog sich jedoch auf das Tumorstadium T0-T1c, dies heißt, die Tumorgöße betrug nicht mehr als 2 cm in der größten Ausdehnung. Die klinische Untersuchung allein entdeckte 2,7% der Karzinome, keines im Stadium T0 oder T1. In Verbund mit einem bildgebenden Screening dürften die Vorteile der klinischen Untersuchung allerdings überwiegen, besonders bei der dichten Mamma mit einer nachfolgender Sonographie, da diese dann gezielter vorgenommen werden kann (Hille, et al., 2004). Die Selbstuntersuchung oder klinische Palpation der Brust allein ist keine geeignete Methode der Früherkennung

und darf nicht als Ersatz einer Bildgebung empfohlen werden. Da das von uns untersuchte Kollektiv bereits vorselektiert war, ein tastbarer Befund oder eine unklare Resistenz bereits von der Patientin selbst oder von Kollegen (niedergelassener Frauenarzt oder Radiologe) festgestellt wurde und 75% der Patientinnen einen Tumor größer T1b aufwiesen, wurde in diesem Zusammenhang eine höhere Sensitivität der Palpation festgestellt. In einer Studie von Oestreicher (Oestreicher, et al., 2002) zeigten sich weitere Einflussfaktoren auf die Sensitivität der Palpation. Im Einzelnen von Bedeutung sind: Lebensalter: 40–49 (26%), 50–59 (48%), 60–69 (36%), 70–79 (33%), >80 (18%). Hormoneinnahme: Die Detektionsrate der klinischen Brustuntersuchung ist höher unter aktueller Hormoneinnahme: nur Östrogene (41%) oder Kombinationspräparate mit Östrogen und Progesteron (52%). Die höhere Sensitivität der Palpation in unserem Kollektiv lässt sich somit auch auf das Alter der Patientinnen (Durchschnittsalter 60,5 Jahre) sowie auf das dichtere Brustdrüsenparenchym und damit einer höheren Sensitivität der Palpation mit falsch positiven Befunden und erhöhten Biopsieraten zurückführen. Die hohe Entdeckungsrate in unserem Kollektiv zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen Qualifikation und Erfahrung des Untersuchers. Andererseits sollte man hier auf einen methodischen Mangel bei Befundung der Palpation hinweisen. Die Befundung erfolgte nur als suspekt oder als unauffällig, dabei wurde tendenziell eher ein suspekter Befund erstellt, was statistisch zu zweifelhaften Ergebnissen geführt hat. Die im Vergleich mit Literaturdaten eher niedrige Spezifität (50%) in unserem untersuchten Kollektiv könnte an dem niedrigen Anteil der gutartigen Befunde (22,4 %) liegen. Der hohe positiv prädiktive Wert (85,9%) lässt sich durch eine hohe Prävalenz der Mamma-Karzinom Fälle (77,6%) in unserem untersuchten Kollektiv erklären. Aufgrund begrenzter Fallzahlen (insgesamt 98 Patientinnen) und vorwiegend bösartiger Mamma-Befunde zeigte die ROC-Analyse der Palpation einen mäßigen Vorhersagewert (AUC 0,69), wobei nicht die klinische Untersuchung, sondern die bildgebende Diagnostik eine entscheidende Rolle spielte. Die Mammasonographie ergab in unserer Arbeit eine hohe Sensitivität von 94,7% und eine niedrige Spezifität von 18,2%, mit einem schlechten Vorhersagewert. In der Literatur liegt die Sensitivität der Mammasonographie bei Erkennung von Karzinom je nach Parenchymdichte bei 65,9% bis 76,1% (Kolb, et al., 2002). Laut anderen Autoren beträgt die Sensitivität bis zu 90,4% (Hou, et al., 2002). Deutliche Verbesserungen der Sensitivität werden auf eine höhere Qualifikation bzw. größe-

re Erfahrung des Untersuchers und einer besseren Qualität der Geräte zurückgeführt. Die Spezifität beträgt je nach untersuchtem Patientenkollektiv 28,8 bis 63% (Ozdemir, et al., 1997) (Ruhland, et al., 2000) (Klug.U., 2005). Die Treffsicherheit der Sonographie hängt beim Malignomnachweis sowohl vom umgebenden Gewebe (optimales, homogen, echoreiches), sowie auch vom Befund selbst ab (Schulz-Wendtland, et al., 2007). Die Limitation der Sonographie besteht in der Qualifikation des Untersuchers, unterschiedlicher Gerätestandards und einer systematischen Untersuchungstechnik (Madjar, et al., 1999). Die niedrige Spezifität in unserer Arbeit ergab sich aus den 18 falsch positiv bewerteten Mamma-Befunden. Die Fibroadenome, ADH und die sklerosierende Adenose wurden als BI-RADS IV eingestuft, um den Befund histologisch zu sichern, da auf Wunsch der Patientin ein längerer Beobachtungszeitraum vermieden werden sollte. Falsch positive Befunde sind bei fast keiner Untersuchungsmethode vermeidbar. Psychoonkologische Untersuchungen zeigen, dass gerade kurzfristige Situationen mit gutem Ausgang positiv verkräftet werden und nicht zu länger nachwirkenden Störungen im Befinden der Frauen führen (Heywang-Köbrunner, et al., 2008). Die vorgezogene ein- oder mehrmalige Kontrolle von unklaren Befunden (nach 4 bis 6 Monaten) sollte wegen der Beunruhigung der Patientinnen über einen längeren Zeitraum weitestgehend vermieden werden.

Die Sensitivität der Mammographie bei fettreichen Mammae liegt bei 88,2% und sehr dichten Mammae bei 62,2% (Martin, et al., 2006) (Carney, et al., 2003). Im Allgemeinen wird bei der Screening-Mammographie eine Sensitivität von 72,4 %, eine Spezifität von 97,3% und ein positiver Vorhersagewert von 10,6% angegeben, für die diagnostische Mammographie eine Sensitivität von 78,1%, eine Spezifität von 89,3% und ein positiver Vorhersagewert von 17,1%. Pro 1000 Frauen werden im Screening 3,3 Karzinome entdeckt sowie 1,2 übersehen und als Intervallkarzinome registriert. Altersbezogen wurde die Sensitivität ab 50 Jahren von 82,7% und unter 50 Jahren von 58% beschrieben. Abhängig vom Brustdichtegrad betrug die Sensitivität der Mammographie zwischen 47,8% und 98% (Kolb, et al., 2002).

Die Trefferquote für invasiv lobuläre Karzinome bei dichtem Drüsengewebe wurde zwischen 34% und 89% und mit einer falsch negativen Mammographie-Rate von 8% bis 19% berechnet (Berg, et al., 2004) (Brem, et al., 2009) (Krauß, et al., 2004). Obwohl die Mammographie in unserem Kollektiv eine sehr hohe Sensitivität

von 94,7% aufwies, ist die Spezifität jedoch mit 20% sehr niedrig. Ähnlich der Sonographie liegt die AUC bei knapp 0,573 und zeigt somit einen schlechten Vorhersagewert. Der Grund für die niedrige Spezifität der Mammographie von 20% in unserer Studie könnte der hohe Anteil an Palpationsbefunden sein. So zeigte sich, dass Angaben über Palpationsbefunde oder eine positive Familienanamnese zu einer Abnahme der Spezifität bzw. einer vermehrten Biopsierate führten (Duijm, et al., 1997) (Flobbe, et al.) (Poplack SP, et al., 2000).

Die Thermographie mit TISENO® zeigte in unserem untersuchten Kollektiv eine sehr hohe Sensitivität von 97,4% und niedrigere Spezifität von 63,6%. Die falsch negative Rate betrug 2,04% (zwei Fälle: 1 invasiv duktales Karzinom und 1 Carcinoma in situ). Diese beiden Befunde wurden thermographisch als Stufe III (BI-RADS Analog III) eingestuft, es empfiehlt sich eine Kontrolluntersuchung in 6 Monaten. Als falsch positive thermographische Befunde wurden insgesamt 8,16% festgestellt (8 Fälle: 2 Fälle mit Fibroadenom oder Fibrolipomatose, 3 Fälle mit ADH und 1 Fall mit fibrozystischer Mastopathie, 1 Fall von atrophischem Parenchym und 1 Fall von einer infizierten Zyste).

Zusammenfassend lag in unserem untersuchten Kollektiv der AUC bei 0,805 für Thermographie und 0,573 für Mammographie, beziehungsweise bei 0,564 für Sonographie. Die Thermographie mit TISENO® zeigte in unserer Arbeit die beste AUC und damit den höchsten Vorhersagewert.

In der Literatur wurde eine Sensitivität der Thermographie mit 97% und Spezifität mit 14% angegeben (Parisky, et al., 2001). Bei einem durchgeführten Mamma-Thermographie-Screening bei 61.000 Frauen über 10 Jahre zeigte sich eine Sensitivitäts- und Spezifitätsrate von jeweils 89% (Spitalier, et al., 1982). Andere Autoren berichteten über eine Sensitivität der Thermographie von 68% bis 88% (Mariel, et al., 1981) (Nyirjesy, et al., 1984) (Bothmann, et al., 1984) (Useki, 1988). Beim Thermographie-Screening von 85.000 Patienten lag eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 88% vor (Gautherie, et al., 1980).

GAUTHERIE und GROS (Gautherie, et al., 1980) berichteten über ihre Erfahrung mit einer Gruppe von 1245 Patientinnen, bei denen eine Thermographie durchgeführt wurde. Sie stellten fest, dass die Thermogramme der Kategorie IV oder V eine Wahrscheinlichkeit einer Karzinombildung während der Studienzeit von 90% aufwiesen. Sie konnten zeigen, dass sich bei mehr als einem Drittel der Frauen

(38%) mit einem Thermogramm von III (verdächtig aber nicht überzeugend) ein histologisch gesichertes Karzinom in 1 bis 4 Jahren in Follow-up entwickelt hatte. Weiterhin stellte GAUTHERIE bei einer weiter führenden Studie mit 25000 Frauen fest, dass 21% von 958 Frauen mit auffälliger Thermographie innerhalb von drei Jahren ein Karzinom entwickelten – bei allen lag ein unauffälliger mammographischer oder klinischer Befund vor (Gautherie, et al., 1987).

ISARD berichtete über 10.000 thermographisch und mammographisch untersuchten Frauen. Durch Kombination von Thermographie und Mammographie konnte die Sensitivitätsrate um 10% gesteigert werden (Isard, et al., 1972). Er kam später zu der Schlussfolgerung, dass die Thermographie zusammen mit der Mammographie in der Bildgebung potentielle Vorteile bei der Verbesserung der Treffsicherheit von Mammakarzinom haben kann, zu einer Reduktion unnötiger chirurgischer Eingriffe führen und den prognostischen Wert erhöhen kann. Der Autor betonte, dass keine von den erwähnten Methoden als einzige Screeningmethode für asymptomatische Frauen benutzt werden darf, sondern eher als ergänzende bildgebende Untersuchung zu der Mammographie durchgeführt werden sollte (Isard, 1984).

NYIRJESY (Nyirjesy, et al., 1984) berichtete über eine Sensitivitätsrate von 76% bei der Infrarotthermographie (IR) von 8767 Patientinnen und BOTHMANN (Bothmann, et al., 1984) über eine Sensitivitätsrate von 68% bei einer in Deutschland durchgeführten IR-Thermographie Studie mit 2702 Patientinnen. 1986 publizierte USEKI (Useki, 1988) die Ergebnisse einer Studie aus Japan, bei der die Sensitivität der Thermographie einen Wert von 88% erreichte.

KAYSERLING (Keyserling, et al., 2000) berichtete über eine Studie von 100 Fällen histologisch gesicherter Karzinomen (4 Fälle von nicht invasiven Karzinom, 42 Fälle von invasiven Mammakarzinom Stadium I und 54 Fälle Stadium II) bei Patientinnen mit durchgeführter klinischer Untersuchung, Mammographie und Thermographie. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 53 Jahre und die durchschnittliche Tumorgröße lag bei 2,5 cm. Bei 61% der Patientinnen wurde ein verdächtiger, bei 34% ein zweifelhafter und bei 5% ein unauffälliger Palpationsbefund erhoben. In 66% der Fälle zeigte sich eine verdächtige Mammographie,

19% der Fälle wurden als nicht eindeutig und 15% als unauffällige Mammographie diagnostiziert. Thermographisch wurde bei 83% der Patientinnen ein pathologisches Thermogramm erhoben. 10 von 15 Patientinnen mit unauffälliger Mammographie lieferten einen pathologischen thermographischen Befund. Die Kombination aus suspekter Mammographie und pathologischer IR-Thermographie erhöhten die Sensitivität auf 93%, eine Zunahme der Sensitivität bis auf 98% wurde erhoben, wenn auch die verdächtigen Palpationsbefunde berücksichtigt wurden. Die mammographisch unentdeckten Tumore waren im Mittel 1,66 cm, bei der IR-Thermographie jedoch im Mittel 1,28 cm groß. In einer Kontrollgruppe von 100 histologisch gesicherten benignen Fällen, lieferten nur 19% ein pathologisches Thermogramm und 30% eine pathologische Mammographie. Dies war bei 16 Fällen die einzige Indikation zur offenen Biopsie.

Das Ziel einer anderen klinischen Studie (Parisky, et al., 2001) war die Untersuchung der Effizienz der IR-Thermographie zur Evaluierung benigner und maligner Befunde bei Patientinnen, bei denen aufgrund auffälligen Mammographie eine Biopsie empfohlen wurde. Während einer 4 jährigen klinischen Studie an 5 Instituten wurde bei Patientinnen eine Thermographie in mammographisch auffälligen Bezirken durchgeführt. Dabei wurden die Daten von 769 Patienten blind bewertet. Histologisch ergaben sich bei 875 Biopsien 187 maligne und 688 benigne Befunde. Die Sonographie wurde bei 45% der Patientinnen durchgeführt. Die Ergebnisse der 875 Biopsien zeigten 97% Sensitivität und 14% Spezifität für maligne Läsionen, einen negativ prädiktiven Wert von 95% und einen positiv prädiktiven Wert von 24%. Läsionen, die bei der Thermographie als falsch negativ eingestuft wurden, waren Mikrokalzifikationen. Diese wurden aus der untersuchten Gruppe ausgeschlossen. In dieser eingeschränkten Population von 448 Patienten mit 479 Läsionen und 110 malignen Befunden ergab sich eine Sensitivität der IR-Thermographie von 99% und eine Spezifität von 18%, ein negativ prädiktiver Wert von 99% und ein positiv prädiktiver Wert von 27%. Die Anzahl der falsch negativen Befunde lag unter 1,5% bzw. bei 0,2% nach dem Ausschluss der Befunde mit Mikrokalzifikationen. Die thermographische Analyse der 875 histologisch gesicherten Läsionen zeigte, dass die Spezifität statistisch besser in dichtem Brustdrüsengewebe zum Vergleich mit fettreichem, Brustdrüsengewebe war. PARISKY schlussfolgerte, dass sich die IR-Thermographie als eine sichere, nicht invasive,

wertvolle ergänzende Untersuchungsmethode zur Mammographie für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Befunden anbietet.

In einer prospektiven Studie berichtete HOFFMANN über Thermographieuntersuchungen in einer gynäkologischen Praxis. Er entdeckte bei 1924 Patientinnen 23 Karzinome (Detektionsrate von 12,5 auf 1000 Patientinnen) mit einer 8,4% falsch negativen und 7,4% falsch positiven Rate. Dies entsprach einer Sensitivität von 91,6% und einer Spezifität von 92,6% (Hoffman, 1967).

In einer weiteren Studie von NYIRJESY (Nyirjesy, et al., 1986) wurden die Ergebnisse der Mammographie, der Thermographie und der klinischen Untersuchung von 16.778 Patientinnen verglichen. Die Mammographie zeigte eine 80% Sensitivität und 73% Spezifität. Die Thermographie ergab eine Sensitivität von 88% bei Tumoren, die in 85% kleiner als 1 cm waren und eine Spezifität von 85%. Ein abnormales Thermogramm stellt daher ein positiver Vorhersagewert von 94% dar. Die Autoren betonten, dass in der Diagnostik ein multimodaler Ansatz aller genannten Methoden benutzt werden sollte.

In einer Serie von bestätigten Mammakarzinome beobachtete THOMASSIN 130 subklinische Fälle mit einem Durchmesser von 3 bis 5 mm. Sowohl die Mammographie als auch die Thermographie wurden allein und in Kombination benutzt. Von diesen 130 Karzinomen wurden 10% durch die alleinige Mammographie entdeckt, 50% durch die alleinige Thermographie und 40% durch beide Techniken. Die niedrige Karzinomentdeckungsrate bei der Mammographie lag an den technologisch unausgereiften Mammographiegeräten. In 90% der Fälle konnte in den Ergebnissen der Thermographie ein Warnzeichen gesehen werden und in 50% der Fälle war dies das einzige Warnzeichen (Thomassin, et al., 1984).

In einer multizentrischen Studie von 70.000 Screening-Patientinnen wurde eine falsch negative Rate von 13% und eine falsch positiv Rate von 15% bei der Thermographie festgestellt (mit 85% Sensitivität und 87% Spezifität) (Jones, 1983). In einem Thermographie Screening wurde von STARK und WAY von einer Karzinom-Entdeckungsrate von 7,6 Patienten auf 1000 berichtet, die Sensitivität lag bei 98,3% und Spezifität bei 93,5% (Stark, et al., 1974).

Ähnliche Daten wurden von HOBBSINS (Hobbins, 1976) (Hobbins, 1987) publiziert.

Über 30 Jahre Forschung und 800 Studien, die deutlich über 300.000 Frauen einschlossen, haben die Fähigkeiten der Thermographie bei der Früherkennung des Krebses demonstriert. Eine Auswertung von 15 Studien aus den Jahren 1967 bis 1998 hat gezeigt, dass die Thermographie eine durchschnittliche Sensitivität und Spezifität von etwa 90% besitzt (William, et al., 1998).

ARORA (Arora, et al., 2008) berichtet über eine prospektive klinische Studie mit 92 Patientinnen, bei denen bei einer verdächtigen Mammographie oder Sonographie und einer indizierten Biopsie eine IR-Thermographie vorgenommen wurden. Es wurden drei verschiedene Methoden ausgewählt: die Screening-Methode (Bewertung der Thermographie von 0 = minimales Risiko bis 7 = sehr hohes Risiko), die klinische Methode, wobei die Lokalisation der Läsion durch Mammographie und Sonographie vorher festgestellt wurde und als letzte Methode ein computergestütztes Model namens Artificial Neural Network (ANN). ANN sind neue CAD-Systeme auf der Basis selbstorganisierender neuronaler Netze aus dem Formenkreis der „künstlichen Intelligenz“ zur Detektion und Beurteilung der Läsionen. Bei einem minimalen Risiko im Screening von 0-2 lag eine Malignitätswahrscheinlichkeit von 30% vor, bei einem Ergebnis von 3 oder mehr lag eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 90% vor. Es wurden 94 Biopsien bei 92 Patientinnen durchgeführt, von denen 60 maligne und 34 benigne waren. Die durchschnittliche Tumgröße betrug 1,4 cm. Von 60 malignen Befunden wurden 58 mit der Thermographie richtig erkannt. Die Sensitivität lag bei 97%, die Spezifität bei 44%. Je nach Methode lag der negativ prädiktiver Wert bei 82%. Die vier DCIS Fälle wurden bei der Thermographie ebenfalls richtig erkannt.

ARORA schlussfolgerte, dass die Thermographie als eine wertvolle ergänzende Methode zur Mammographie und Sonographie, insbesondere bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe, eingesetzt werden kann.

Im Vergleich mit national und international publizierten Studien weist unsere Untersuchung damit insgesamt vergleichbare Ergebnisse auf. In unserer Arbeit betrug die Sensitivität der Thermographie 97,4% und die Spezifität lag bei 63,6%. Bei kritischer Würdigung unserer Befunde lässt sich feststellen, dass die niedrige Detektionsrate durch Mammographie und Sonographie in der älteren Literatur zum Teil auf veraltete Techniken zurückzuführen ist. Heutzutage ist der größte Gewinn

durch die digitale Mammographie in einem verlässlichen und effizienten Bildmanagement zu sehen. Durch diese Technologie wurde auch die Basis für neue Untersuchungsmöglichkeiten wie computergestützte Auswertung der Mammogramme, digitale Tomosynthese der Brust und Kontrastmittel-mammographie gelegt. Neben der Mammographie hat die Ultraschalluntersuchung durch die rasch fortschreitende technische Weiterentwicklung wie Einsatz der Sonographie in 3D/4D-Technik, CAD Systeme, Elastographie und Farbdopplersonographie die diagnostischen Möglichkeiten erweitert. Bei Mammographie- und Sonographiegeräten der neueren Generation und durch den Einsatz neuer Technologien lässt sich eine deutlich bessere Detektionsrate nachweisen (Kolb, et al., 2002)(Hou, et al., 2002)(Berg, et al., 2006). Allerdings immer noch mit einer geringeren Sensitivität als mit der TISENO® -Thermographie.

Mit der einfachen Handhabung des neuen TISENO® Gerätes könnte sich eine Möglichkeit eröffnen, die Rate der überflüssigen Biopsien noch weiter zu reduzieren, obwohl wir heute schon bei niedrigen Interventionsraten liegen. Weiteren Untersuchungen sollte es vorbehalten bleiben, die Renaissance der Thermographie für Zusatzinformationen zu nutzen.

6. Zusammenfassung

Das neue thermographische Verfahren mit dem TISENO® Gerät stellt eine Weiterentwicklung der Kontaktthermographie mit Flüssigkristallplatten und reproduzierbaren standardisierten Aufnahmen mit besonderer Kühlvorrichtung dar. Der Vorteil dieser Methode ist die Eliminierung unerwünschter äußerer Effekte (Licht, Temperatur) als auch innerer Einflüsse auf die Körpertemperatur. Die Treffsicherheit der Thermographie in der Brustkrebsfrüherkennung wurde evaluiert.

Im Rahmen einer klinischen Studie wurde bei 98 Patienten, die sich wegen eines klinischen, sonographischen oder mammographischen Befundes in der Brustsprechstunde vorgestellt hatten, eine Thermographie mit TISENO® durchgeführt. Die daraus resultierenden Aufnahmen wurden von einem Gutachter blind ohne Kenntnis der übrigen Befunde ausgewertet.

Die Ergebnisse von klinischer Untersuchung, Sonographie, Mammographie und Thermographie wurden der Histologie gegenübergestellt. 76 von 98 Biopsien waren maligne bzw. Präkanzerosen und 18 benigne. 74 von 76 Karzinomen wurden thermographisch mit einer Sensitivität von 97,4% und einer Spezifität von 63,6% erkannt. Der positiv prädiktive Wert lag bei 90,2% und der negativ prädiktive Wert lag bei 87,5%. In der Thermographie lag die falsch negative Rate bei 2%. Diese Befunde wurden als WEGRA Stufe 3 (BI-RADS™ analog) klassifiziert. Eine Kontrolluntersuchung in 6 Monaten wurde empfohlen. Die falsch positive Rate der Thermographie betrug 8,1%. Somit zeigte die Thermographie eine sehr hohe Sensitivität von 97,4% und eine niedrigere Spezifität von 63,6%. Die Sensitivität der Sonographie lag bei 94,7%, die Spezifität bei 18,2%, der positiv prädiktive Wert 79,8% und negativ prädiktive Wert von 50%. Die Mammographie zeigte eine sehr hohe Sensitivität von 94,7%, jedoch auch – ähnlich wie bei der Sonographie - eine niedrige Spezifität von 20% mit einem positiv prädiktiven Wert von 81,6% und einem negativ prädiktiven Wert von 50%.

Zusammenfassend lag in der ROC Analyse der AUC bei 0,805 für die Thermographie und bei 0,573 für die Mammographie respektive bei 0,564 bei der Sonographie. Die Thermographie zeigte in unserer Arbeit die beste AUC und damit den höchsten Vorhersagewert.

Für Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe, jüngeren Frauen und für Patientinnen im Intervall zwischen zwei Mammographiescreening-Vorstellungen könnte die Thermographie mit TISENO® eine Ergänzungsmethode in der Brustkrebsdiagnostik darstellen, da eine bessere Spezifität als bei der Mammographie erreichbar erscheint.

Zur genaueren Abschätzung von Wirkung und Einsatzgebiet von TISENO® sind jedoch weitere kontrollierte randomisierte Studien differenziert für Präkanzerosen, in-situ und invasiver Karzinome mit größeren Fallzahlen erforderlich.

7. Literaturverzeichnis

1. (ACR) American College of Radiology Breast imaging-reporting and data system(BI-RADS), Reston: 2003, Bd. 4 th edition.
2. (ACR) American College of Radiology Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS), Reston(VA): 1998, Bd. 3rd edition.
3. Anbar, M.; Brown, C.; Milesco, L.; Babalola, J.; Gentner, L.: The Potential of Dynamic Area Telethermometry in Assessing Breast Cancer., IEEE Engineering in Medicine and BiologyX. - May/June 2000, S. 58-62.
4. Anbar,M.: Hyperthermia of the cancerous breast: Analysis of mechanism., Cancer Lett 84, 1994, S. 23-29.
5. Arora, Nimmi M.D., Martins, Diana B.S., Ruggerio, Danielle B.S., Tousimis, Eleni M.D., Swistel, M. D., Alexander, J., Michael, P., Osborne, M.D., Rache, M., Simmons, M.D.:Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer, The American Journal of Surgery 196, 2008, S. 523-526.
6. Avril, N., Rose, C.A., Schelling, M.: Breast imaging with positron emission tomography and fluorine 18 fluporodeoxyglucose : use and limitations, J Clin Onkol 18, 2000, S. 3495-3502.
7. Badve, S., A`Hern, R.P., Ward, A.M., Millis, R.R., Pinder, Ellis, I.O., Gusterson, B.A., Sloane, J.P.:Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classifications:a comparative study with long follow-up, Human Pathol 29, 1998, S. 513-523.
8. Bani, M., Wenkel, E., Dimmler, A., Gerber,B., Krainic-Strobel,U., Schulz-Wendtland, R.: Gutartige und präinvasive Läsionen der Brust - Übersicht über Klassifikation, Biologie und Diagnostik, Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 2006, S. 204-215.
9. Barlow W.E., Lehman, C.D. und Zheng,Y.: Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer., J. Natl Cancer Inst 94, 2002, S. 1151-1159.
10. Barth,V.: Atlas der Mammadiagnostik: Mammographie und Sonographie intensiv trainieren, Stuttgart: Thieme-Verlag, 1994, S. 97.
11. Barton, M.B.,Harris, R. und Fletscher, S.W.: Does This Patient have Breast Cancer ? The Screening Clinical Breast Examination; Should it be done? How?, JAMA, 1999, S. 1270-1280.
12. Baxter, N.: Preventive health care ,2001 update:shoud women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer?, Can Med Ass J 164, 2001, S. 1837-1846.
13. Bäß, E.: The role of enhanced Doppler ultrasound in differentiation of benign vs. malignant scar lesion after breast surgery for malignancy., Ultrasound Obstet Gynecol 15(5), 2000, S. 377-382.
14. Berg, W.A., Blume, J.D. und Cormack, J.B.: Combined screening with ultrasound and mammography vs. mammography alone in women at elevated risk of breast cancer., JAMA 299, 2008, S. 2151-2163.
15. Berg, W.A., Blume, J.D. und Cormack, J.B.: Lesion detection and characterisation in a breast US phantom:results of the ACRIN 6666 Investigators., Radiology 239, 2006, S. 693-702.
16. Berg, W.A., Guttierrez, L. und NessAiver, M.S.: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MRImaging in preoperative assesment of breast cancer., Radiology 233, 2004, S. 830-849.

17. Birdwell, R.L.; Ikeda, D.M.; O Shoughnessy, K.F.; Sickles, E. A.: Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and potential utility of computeraided detection., *Radiology* 219, 2001, S. 192-202.
18. Bobo, J., Lee, N. und Thames, S.: Findings from 752.081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995-1998., *J Natl Cancer Inst* 92, 2000, S. 976.
19. Bothmann, G.A. und Kubli, F.: Plate thermography in the assessment of changes in the female breast. 2. Clinical and thermographic results., *Fortschr Med*, 1984, S. 390-393.
20. Bratthauer, G.L. und Tavassoli, F.A.: Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications, *Virchows Archv* 440(2), 2002, S. 134-138.
21. Brem, R.F., Loffe, M. und Rapelyea, J.A.: Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging., *AJR Am J Roentgenol* 192, 2009, S. 379-383.
22. Brenner, H., Stegmaier, C. und Ziegler, H.: Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie, *Dtsch Ärztebl* ;102., 2005, S. 2628-2633.
23. Buchberger, W., Niehoff, A. und Obrist, P.: Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography., *Semin Ultrasound CT MR*, 2000.
24. Carney, P.A., Miglioretti, D.I. und Yankaskas, B.C.: Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography, *Ann Intern Med* 138, 2003, S. 168-175.
25. Collins, L.C., Tamimi, R.N., Baer, H.J., Connolly, J.L., Colditz, G.A., Schnitt, S.J.: Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses` Health Study, *Cancer* 103(9), 2005, S. 1778-1784.
26. Cowen, A.R., Launders, J.H. und Jadav, M.: Visibility of microcalcifications in computed and creen-film mammography., *Phys Med Biol* 42, 1997, S. 1533-1548.
27. DiPiro, P.J., Meyer, J.E., Schaffer, K., Denison, C.M., Frenna, T.H., Rolfs, A.T.: Usefulness of the routine magnification view after breast conservation therapy for carcinoma, *Radiology* 198, 1996, S. 341-343.
28. Duda, V. und Schulz-Wendland, R.: Mammadiagnostik-komplementärer Einsatz aller Verfahren, Springer Verlag. - [s.l.] : Springer Verlag, 2004, S. 146-147.
29. Duijm, L.E., Guit, G.L., Zaat, J.O., Koomen, A.R., Willebrand, D.: Sensitivity, specificity and predictive values of breast imaging in the detection of cancer., *Br. J Cancer*:76, 1997, S. 377-381.
30. Engel, J.M.: Thermographie: Die andere Dimension der Diagnostik. Vasoaktive Substanzen als Schlüssel zur Interpretation der Oberflächen-temperatur?, *Dtsch.Med.Wschr.*106. - [s.l.] : Thieme-Verlag, 1981, 27, S. 879-881.
31. Engel, J.M., Stüttgen, G. und Flech. U, *Thermologische Meßmethodik* /, Hrsg. Notamed Baden-Baden, 1983 .
32. Fasching, P., Schulz-Wendland, R. und Beckmann, M.W.: Staging von Mammakarzinomen BI-RADS 4/5: Hohe Brustdrüsendichte (Dichte 3 und4) beeinträchtigt Größeneinschätzung (n=434), *EJR* 60, 2006, S. 394-404.

33. Faulk, R.M. und Sicles, E.A.: Efficacy of spot compression-magnification and tangential views in mammographic evaluation of palpable breast masses, *Radiology* 185, 1992, S. 87-90.
34. Faverly, D.R., Burgers, L., Bult, P., Holland, R.: Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications., *Semin Diagn Pathol* 11, 1994, S. 193-198.
35. Fergason, J.L.: Liquid crystals in nondestructive testing., *Appl. Optics* 7 , 1968, S. 1729.
36. Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., Boyle, P.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006., *Annals of Oncology*, 2006.
37. Fischer, T.: Characterization of sonographically detected breast lesions using three-dimensional data sets, *Rofo* 178(12), Dec 2006, S. 1224-34.
38. Fischer, U.: Mammographiebefundung nach BI-RADS TM. Deutsche Ausgabe des Breast Imaging Reporting and Data Systems, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2003.
39. Fischer, U.: Röntgenmammographie. Herdbefunde, Verkalkungen und Architekturstörungen., *Der Radiologe* 48, 2008, S. 785-798.
40. Fischer, U. und Helbich, T.: ACR BI-RADS: Illustrierte Anleitung zur einheitlichen Befunderstellung von Mammographie, Mammasonographie und MR Mammographie, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2006.
41. Flobbe, K., Kessels, A.G., Engel, V., van der Linden, E.S., van Engelshoven, J.M.: Diagnostic value of radiological breast imaging in a non-screening, *Int J Cancer*, 92, S. 616-618.
42. Folkman, J.: Angiogenesis and tumor growth, *N Engl J Med* 334, 1996, S. 921.
43. Folkman, J.: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease, *Nature Med* 1, 1995, S. 27-31.
44. Fornage, B.D., Sneige, N., Faroux, M.J., Andry, E. :Sonographic appearance and ultrasound -guided fine -needle aspiration biopsy of breast carcinomas smaller than 1 cm³., *J Ultrasound Med* 9, 1990, S. 559-568.
45. Fournier, D von., Weber, E., Hoeffken, W., Bauer, M., Barth, V. :Growth rate of 147 mammary carcinomas., *Cancer* 45, 1980, S. 2198-2206.
46. Frese, H., Ohlinger, R., Kraus, R.G., Köhler, G.: Prospektiver Vergleich der Sensitivität der Palpation, Mammographie und Mammasonographie in der präoperativen Mammadiagnostik des Mammakarzinoms in der Abhängigkeit vom Patientenalter und von der Tumorgröße., *Ultraschall in Med* 25, 2004
47. Funke, M. und Villena, C.: Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms, *Radiologe* 6, 2008, S. 601-614.
48. Funovics, M., Schamp, S. und Helbich, T.H.: Evaluierung eines computer-assistierten Diagnosesystems in der Erkennung des Mammakarzinoms, *RöFo* 173, 2001, S. 218-223.
49. Gautherie, M., Haehnel, P., Walter, J.P., Keith, L.G. :Thermovascular changes associated with in situ and minimal breast cancers. Results of an ongoing prospective study after four years., *J Reprod Med.*32, 1987, S. 833-842.
50. Gautherie, M. und Gros, C.M.: Breast thermography and cancer risk prediction, *Cancer*45, 1980, S. 51-56.

51. Gautherie, M., Haehnel, L.P. und Walter, J.P.: Thermobiologische Beurteilung benigner und maligner Brustkrankungen., Geburtsh. u. Frauenheilk. 45, 1985, S. 22-28.
52. Godhirsch, A., Glick, J.H., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thurlimann, B., Senn, H.J. : Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005, Ann Oncol 16(10), 2005, S. 1569-1583.
53. Gordenne, W. und Colin, C.: La thermographie infrarouge et la thermographie per critaux liquides, Nouv. Presse, 1975, S. 53-54.
54. Gros, C.M. und Gautherie, M.: Thermographie und Brustkrebs: Diagnose, Prognose, Überwachung, Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 19, 1979.
55. Hackshaw, A.K. und Paul, E.A.: Breast self-Examination and death from breast cancer: a meta-analysis., British Journal of Cancer 88, 2004, S. 1047-1053.
56. Hahn, M., Siegmann, U. und Helms, G.: Brustkrebsfrüherkennung und diagnostische Sicherung, Senologie 3, 2008, S. 111-228.
57. Häuser, A.: Aspekte der quantitativen Infrarot-Thermographie: Thermologische Messmethodik; Hrsg. J.-M. Engel U. Flesch, G. Stüttgen, Baden-Baden, Notamed, 1983, S. 77-98.
58. Hauth, E.A., Wöstmann, A. und Heindel, W.: Bildgebende Diagnostik des invasiv lobulären Mammakarzinoms, Geburts Frauenheil 69, 2009, S. 836-841.
59. Herold, Wolfram Dr. rer. nat. habil: Erklärung von Effekten im Zusammenhang mit der neuen Thermographie TISENO® Statement zur RFI [Bericht], Leipzig : Institut für Biophysik der Universität, 2002.
60. Heywang-Kobrunner, S.H.: International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions., Eur Radiol, 2001, S. 531-546.
61. Heywang-Kobrunner, S.H.: Bildgebung für die Brustkrebsfrüherkennung, Deutsches Ärzteblatt, Jg 105, Heft 31-32, 2008.
62. Hille, H., Rückner, R., Vetter, M., Hackelöer, B.J.: Früherkennung des Mammakarzinoms-was ist gesichert?, Frauenarzt 45, 2004, S. 642-647.
63. Hobbins, W.: Abnormal Thermogram-Significance in Breast Cancer., RIR 12, 1987, S. 337-343.
64. Hobbins, W.: Mass Breast Cancer Screening. Proceedings, Third International Symposium on Detection and Prevention of Breast Cancer [Konferenz], New York City: 1976, S. 637.
65. Hoffman, R.: Thermography in the Detection of Breast Malignancy., Am J Obstet Gynecol 98, 1967, S. 681-686.
66. Hou, M.F., Chuang, H.Y. und OU-Yang, F.: Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan., Ultrasound Med Biol 28, 2002, S. 415-420.
67. Isard, H.J.: Other imaging techniques, Cancer 53, 1984, S. 658-664.
68. Isard, H.J., Becker, W. und Shilo, R.: Breast Thermography after four years and 10.000 studies., Am J Roentgenolo 115, 1972, S. 811-821.
69. Jackson, V.P.: The role of US in breast imaging., Radiology 177, 1990, S. 305-311.

70. Jani, W.: Manual. Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge [Artikel], München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, 2007.
71. Jones, C.H.: Thermography of the Female Breast., In: C:A: Parson(Ed) Diagnosis of Breast Disease., [s.l.] : University Park Press,Baltimore, 1983.
72. Jung, H.: Assessment of usefulness and risk of mammography screening with exclusive attention to radiation risk, Radiologe 41, 2001, S. 385-395.
73. Kaplan, S.S.: Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue, Radiology 221, 2001, S. 641.
74. Keyserling, J.R., Ahlgren, P.D., Yu, E., Beliveau, N., Yassa, M.: Functional infrared imaging of the breast., IEEE Engineering in Medicine and Biology, May/June 2000, S. 30-41.
75. Klug, U.: Mammasonographie als erstes bildgebendes Verfahren bei der Untersuchung asymptomatischer Frauender Altersgruppe 40-49 Jahre [Bericht]. - Greifswald : Med.Diss.Greifswald, 2005.
76. Kolb, T.M., Lichy, J. und Newhouse, J.H.: Comparison of the performance of screening mammography,physical examination ,and breast US and evaluation of factors that influence them:an analysis of 27,825 patient evaluations, Radiology 225, 2002, S. 165-175.
77. Kotsianos, D.: 3 D Ultraschall(3D-US) in der Diagnostik von Mammaherdbefunden, Radiologe 45, 2005, S. 237-245.
78. Krauß, K., Müller, S. und Krainick, U.: Mammasonographie beim lobulären Mammakarzinom; Diagnostische Bedeutung., Geburtsh Frauenheilk 64, 2004, S. 498-503.
79. Kuhl, C. K.: MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study., Lancet 370, 2007, S. 485-492.
80. Lagios, M.D.: Ductal carcinoma in situ . Pathology and Treatment., Surg Clin North Am 70, 1995, S. 853-871.
81. Lanyi, M.: Brustkrankheiten im Mammogramm, [s.l.]: Springer Verlag, 2003.
82. Less, J.R., Skalak, T.C., Sevick, E.M., Jain, R.: Microvascular architecture in a mammary carcinoma :branching patterns and vessel dimensions, Cancer Res 51, 1991, S. 265-273.
83. Liquid Crystals Ind. Inc. Thermometrische Gegenstände oder Thermometer und Verfahren zu deren Herstellung. - Turtle Creek, PA: 1970.
84. Lloyd-Williams, K.A.: Thermographic Prognostic Index, Ring, E., Philips, B. Medical Thermology. - New York : Plenum Press , 1984.
85. Lloyd-Williams, K.A. und Handley, R.S.: Infrared thermometry in the diagnosis of breast disease., Lancet 2, 1961, S. 1378-1381.
86. Lopez, J.K. und Bassert, L.W.: Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US,and MR imaging findings., Radiographics 29, 2009, S. 165-176.
87. Lorda, S.J., Leia, W. und Craft, P.A.: Systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer 2007), Eur J Cancer 43, 2007, S. 1905-1917.
88. Madjar, H., Ohlinger, R., Munding, A., Watermann, D., Frenz, J., Bader, W., Schulz-Wenlandt, H. und Degenhardt, F.: BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammosonographie der DEGUM., Ultraschall in Med, 2006, S. 374-379.
89. Madjar, H., Rickard, M., Jellins, J. und Otto, R.: IBUS quidelines for the ultrasonic examination of the breast, Eur J Ultrasound 9, 1999, S. 99-102.

90. Madjar, H.: Stellenwert der Mammasonographie, *Senologie* 6, 2009, S. 10-14.
91. Madjar, H.: *The practice of breast ultrasound*, Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2000.
92. Malich, A., Marx, C. und Facius, M.: Tumour detection rate of a new commercially available computer -aided detection system., *Eur J Radiol* 11, 2001, S. 2454-2459.
93. Mariel, L., Sarazin, D. und Daban, A.: The value of mammary thermography. A report on 655 cases., *Sem Hop* 57, 1981. S. 699-701.
94. Martin, K.E., Helvie, M.A. und Zhou, C.: Mammographic density measured with quantitative computer-aided method: comparison with radiologists estimates and BI-RADS categories., *Radiology* 240, 2006. S. 656-665.
95. Muth, C.P.: Value of mammography and ultrasound in diagnosis of breast carcinoma., *Zentralbl. Chir* 123, 1998, S. 33-36.
96. Nyirjesy, I. und Ayme, Y.: Thermography in the Diagnosis of Breast Carcinoma, *Thermology* 1, 1986, S. 170-173.
97. Nyirjesy, I. und Bilingsley, F.S.: Detection of breast carcinoma in a gynaecological practice, *Obstet.Gynecol.* 64, 1984, S. 747-751.
98. Oestreicher, N., White, E. und Lehman, C.: Predictors of sensitivity of clinical breast examination, *Breast Cancer Res Treat* 76: 2002, S. 73-81.
99. Ozdemir, A., Oznur, II., Vural, G., Atasever, T., Karabacak, N.I., Gokcora, N., Isik, S. und Unlu, M.: TI-201 scintigraphy, mammography and ultrasonography in the evaluation of palpable and nonpalpable breast lesions: a correlative study., *Eur J Radiol* 24, 1997, S. 145-54.
100. Parisky, Y.R., Sardi, A., Hamm, R. und Hughes, K.: Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate mamographically suspicious lesions., *American Journal of roentgenology*: 80.(2003) S.263-268.
101. Park, B., Kim, M., Park, S. und Lee, K.: Clinical breast examination for screening of asymptomatic women: The importance of clinical breast examination for breast cancer detection, *Yonsei Med J* ;41:, 2000, S. 312-318.
102. Perry, M.N.: Quality assurance in the diagnosis of breast disease (EUSOMA Working Party) [Artikel] // *European Journal of Cancer* 37.-2001, S. 159-172.
103. Pisano, E.D., Hendrick, R.E. und Yaffe, M.U.: Diagnostic accuracy of digital versus film mammography:exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST., *Radiology* 246, 2008, S. 376-383.
104. Poplack, S.P., Tosteson, A.N., Grove, M.R., Wells, W.A. und Carney, P.A.: Mammography in 53803 women from the New Hampshire mammography network., *Radiology*, 217, 2000, S. 832-840.
105. Rakha, E.A., El-Sayed, M.E., Lee, A.H., Elston, C.W., Grainge, M.J., Hodi, Z., Blamey, R.W. und Ellis, I.O.: Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma, *J Clin Oncol*.26(19), 2008, S. 3153-3158.
106. Reintgen, D., Berman, C. und Cox, C.: The anatomy of missed breast cancer, *Surg Oncol* 2, 1993, S. 65-75.

107. Ruhland, F., Heinrich, J., Budner, M. und Jeschke, A.: Diagnostische Wertigkeit von Mammographie und Mammasonographie bei klinisch okkulten Mammaläsionen. Geburtsh und Frauenheilk 2000; 60: S., 60, 2000, S. 104-110.
108. S1-Leitlinie Mammasonographie, www.senologie.org. 2001 (Tag des Zugriffs:10.12.2009).
109. S3-Leitlinie Brustkrebs- Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung, München : W. Zuckschwerdt-Verlag, 2008.
110. Saleh, A.: Differenzierter Einsatz der nicht-invasiven und minimal-invasiven Mammadiagnostik, Klinische Onkologie. - [s.l.] : Symposiumsband anlässlich der Fortbildung, 2009, S. 1-9.
111. Saltzstein, S.L.: Potencial limits of physical examination and breast - examination in detecting small cancers of the breast. An unselected population-based study of 1302 cases., Cancer, 1984, S. 1443-1446.
112. Sardanelli, F., Giuspetti, G.M. und Panizza, P.; Sensivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breast using the whole-breast pathologic examination as a gold standard., AJR, 2004, S. 1149-1157.
113. Sauer, H.: Infrarotthermographie zur Prävention und Früherkennung des Mammakarzinoms.// Komplement.integr.Med : 7/2008
114. Schnitt, S.J., Abner, A., Gelman, R., Connoly, J.L., Recht, A., Duda, R.B., Eberlein, T.J., Mayzel, K., Silver, B. und Harris, R.J.: The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy., Cancer 74, 1994, S. 1746-1751.
115. Schulz-Wendtland, R., Hermann, K.P., Wacker, T. und Bautz, W.: Aktueller Stand und weitere Perspektiven der digitalen Mammographie, Radiologe 4 , 2008, S. 324-334.
116. Schulz-Wendtland, R., Becker, N., Bock, K., Anders, K. und Bautz, W.: Mammographiescreening, Radiologe 47, 2007, S. 359-369.
117. Schulz-Wendtland, R.: Mammakarzinom 2008-State of the Art, Trends, Kontroversen: Aus der Sicht des Diagnostikers, Senologie 5, 2008, S. 274-282.
118. Schulz-Wendtland, R., Wenkel, E. und Lell, M.: Digital mammographic tomosynthesis system-first clinical results, Eur J Radiol 17, 2007, S. 250-251.
119. Secles, E.A.: Mamographic detectability of breast microcalcifications, AJR 139, 1982, S. 913-918.
120. Selinko, V.L., Middleton, L.P. und Dempsey, P.J.: Role of Sonography in diagnosing and staging invasive lobular carcinoma, Clin Ultrasound 32, 2004, S. 323-332.
121. Seymour, M.T., Moskovic, E.C., Walsh, G., Trott, P. und Smith, I.E.: Ultrasound assessment of residual abnormalities following primary chemotherapy for breast cancer, Brit J Cancer 76, 1997, S. 371-376.
122. Silverstein, M.J., Lagios, M.D., Groshen, S., Waisman, J.R., Lewinsky, B.S., Martino, S., Gamagami, P. und Colburn, W.J.: The influence of margin with on local control of ductal carcinoma in situ of the breast, N Engl J Med 340, 1999, S. 1455-1461.
123. Singer, C.F.: Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom: von Hormonrezeptor zum Genchip, Symposiumsband anlässlich der Fortbildung: Klinische Onkologie 2009/2010, S. 16-21.

124. Singletary, S.E.: Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy, *Am J Surg* 184, 2002, S. 383-393.
125. Soo, M.S., Baker, J.A. und Rose, E.L.: Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications, *AJR* 180(4), 2003.
126. Spitalier, H. und Giraud, D.: Does infrared thermography truly have a role in present-day breast cancer management?, *Biomedical Thermolog*, Alan R. Liss New York, NY., 1982, S. 269-278.
127. Stark, A. und Way, S.: The screening of well women for the early detection of breast cancer using clinical examination with thermography and mammography., *Cancer* 33, 1974, S. 1671-1979.
128. Subramaniam, D.S. und Isaacs, U.: Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer., *Curr Treat Options Oncol* 6(2), 2005, S. 147-159.
129. Tabar, L. und Dean, P.B.: *Teaching Atlas of Mammography*, Stuttgart: Thieme-Verlag, 2001.
130. Tabar, L., Chen, H.H., Duffy, S.W.: novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a,T1b and 10-14 mm invasive breast cancers:a prospective study., *Lancet* 355, 2000, S. 429-433.
131. Tavassoli, F.A.: Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat, Clin Pract Oncol* 2 (3), 2005, S. 116-117.
132. Tavassoli, F.A. und Devilee, P.: *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.*, IARC Press. - Lyon: 2003, S. 9-112.
133. The Consensus Conference Committee: Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. 1997. S. 1798–1802.
134. Thomas, D.B., Gao, D.L. und Ray, R.M.: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results, *J Natl Cancer Inst* 94, 2002, S. 1445-1457.
135. Thomassin, L. und Giraud, D.: *Detection of Subclinical Breast Cancer by Infrared Thermography.Recent Advances in Medical Thermology (Proceedings of the Third International Congress of Thermology)*, Plenum Press, New York: 1984, S. 575-579.
136. Tohno, E. und Ueno, E.: Current improvements in breast ultrasound,with a special focus on elastography, *Breast Cancer* 15, 2005, S. 200-204.
137. Useki, H.: Evaluation of the thermographic diagnosis of breast disease correlation of thermographic findings and pathological findings of cancer growth. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 23, 1988, S. 2687-2695.
138. Vainio, H. und Bianchini, F.: International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. efficacy of screening by breast self examination, *Breast cancer screening.IARC Press*, Lyon 107: 2002.
139. Wagner, K. und Liebig, H.: Flüssigkristalle – Ihre Anwendung und deren Problematik, *Chemiker Zeitung* 95, 1971, S. 733-736.
140. Watermann, D.: Assessment of breast cancer vascularisation by Doppler ultrasound as a prognostic factor of survival., *Oncol Rep* 11(4), 2004, S. 905-10.
141. WHO World Health Organization Classification of Tumours.Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli, F.A., Devilee,P. - Lyon : IARC Press., 2003, S. 9-112.

142. William, C. und Amalu, D.C.: A Review of Breast Thermography : International Academy of Clinical Thermology, 1998.
143. Wittekind, C. und Meyer, H.J.: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGA, Weinheim, 2010.
144. Yahara, T., Koga, T., Yoshida, S., Nakagawa, S. und Deguchi, H.: Relationship between microvessel density and thermographic hot areas in breast cancer, Surg Today 33, 2003, S. 243-248.
145. Yoder, B.J., Wilkinson, E.J. und Massoll, N.A.: Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast, Breast J.13, 2007, S. 172-179.
146. Zhi, H.: Comparison of ultrasound elastography, mammography and sonography in the diagnosis of solid breast lesions., J Ultrasound Med 26(6), 2007, S. 807-815.

8. Anlagen

Anlage 1

WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (Tavassoli, et al., 2003)

Invasives duktales Karzinom, not otherwise specified (NOS)

- gemischter Typ
- pleomorphes Karzinom
- Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
- Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen
- Karzinom mit melanotischen Merkmalen

Invasives lobuläres Karzinom

Tubuläres Karzinom

Invasives kribriiformes Karzinom

Medulläres Karzinom

Muzinöses Karzinom und andere Muzinreiche Tumoren

- muzinöses Karzinom
- Zystadenokarzinom und zylinderzelliges muzinöses Karzinom
- Siegelringzell-Karzinom

Neuroendokrine Tumoren

- solides neuroendokrines Karzinom
- atypischer Carcinoidtumor
- kleinzelliges Karzinom
- großzelliges neuroendokrines Karzinom

Invasives papilläres Karzinom

Invasives mikropapilläres Karzinom

Apokrines Karzinom

Metaplastische Karzinome

- rein epitheliale metaplastische Karzinome
 - Plattenepithelkarzinom
 - Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie
 - adenosquamoses Karzinom
 - mukoepidermoides Karzinom
- gemischtes epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom

Lipidreiches Karzinom

Sekretorisches Karzinom

Onkozytares Karzinom

Adenoid-zystisches Karzinom

Azinuszell-Karzinom

Glykogenreiches Klarzellkarzinom

Sebazeoses Karzinom

Inflammatorisches Karzinom

Anlage 2

pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (TNM-Klassifikation 2010)

	pT – Primärtumor
pT X	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT 0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pTis (DCIS)	duktales Carcinoma in situ
pTis (LCIS)	lobuläres Carcinoma in situ
pTis (Paget)	Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor Anmerkung: Die Paget-Erkrankung kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.
pT 1 Tumor	2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT 1 mi	Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT 1a	mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
pT 1b	mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
pT 1c	mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
pT 2 Tumor	pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 3 Tumor	mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pT 4 Tumor	jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralis-Muskulatur.
pT 4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT 4b	mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT 4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
pT 4d	entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
	pN – Regionale Lymphknoten
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
pN0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren
pN1mi	Mikrometastase (n) (größer als 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm).
pN1a	Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren
pN1c	Metastasen in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren

pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN 2a	Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung
pN2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 0,2 cm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten.
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbarem(en) Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar.
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.
	pM – Fernmetastasen
pM X	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM 0	keine Fernmetastasen
pM 1	Fernmetastasen

Anlage 3

Beurteilungskategorien für Mammographie nach BI-RADS™ ((ACR), 1998) ((ACR), 2003) (Fischer, 2003)

BI-RADS™ Kategorie 0: weitere Bildgebung erforderlich

Beurteilung ist unvollständig, weitere bildgebende Untersuchung erforderlich (in Form von Sonographie, Tubuskompessionsaufnahmen, Vergrößerungsaufnahmen usw.)

BI-RADS™ Kategorie 1: negatives Mammogramm

Es liegt kein beschreibenswerter Befund im Mammogramm vor, die Mammæ sind symmetrisch. Es finden sich keine Herdbefunde, architektonischen Störungen oder suspekte Verkalkungen.

BI-RADS™ Kategorie 2: gutartiger Befund

Die Mammographie ist ebenfalls unauffällig, allerdings liegt ein beschreibenswerter Befund vor. Verkalkte Fibroadenome, multiple sekretorische Verkalkungen oder lipomatöse Läsionen (Ölzysten, Lipome, Galaktozelen, Hamartome) weisen ein charakteristisches Bild auf, so dass sie eindeutig als benigne eingestuft werden können.

BI-RADS™ Kategorie 3: wahrscheinlich gutartig - kurzfristige Verlaufskontrolle

Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen gutartigen Befund handelt. Veränderungen während der Verlaufskontrollen sind nicht zu erwarten, die Stabilität des Befundes ist dennoch zu überprüfen. Die Verlaufskontrollen sollten in einem Intervall von 6 Monaten erfolgen.

BI-RADS™ Kategorie 4: suspekter Befund, wahrscheinlich maligne

Diese Befunde sind suspekt, weisen jedoch nicht die typischen Charakteristika eines Malignoms auf. Eine definitive Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund besteht aber. Daher sollte eine Biopsie in Erwägung gezogen werden.

BI-RADS™ Kategorie 5: hochgradiger Verdacht auf Malignität

Bei diesen Befunden handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit (> 95%) um ein Mammakarzinom. Eine histologische Sicherung und angemessene Behandlungsmaßnahmen sollten eingeleitet werden.

BI-RADS™ Kategorie 6: Malignität gesichert

Bei diesen Befunden wurde die Malignität bereits bioptisch gesichert, angemessene Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Anlage 4

ACR-US-BI-RADS Klassifikation (Mod. nach (Madjar, et al., 2006))

US-BI-RADS I	Unauffälliger Mammasonographiebefund, kein Herdbefund, keine Architekturstörung oder Hautveränderung sonographisch nachweisbar Empfehlung: Kontrolle in üblichen Intervallen.
US-BI-RADS II	In der Sonographie als eindeutig gutartig einzustufende Befunde (Zystenimplantate), Narben, Lymphknoten und Fibroadenome nach stanzbioptischer Sicherung oder Verlaufskontrolle unverändert. Empfehlung: Kontrolle in üblichen Intervallen.
US-BI-RADS III	Mit großer Wahrscheinlichkeit gutartig (Malignitätswahrscheinlichkeit < 2 %) Herdbefunde mit typischen morphologischen Charakteristika für Benignität (Fibroadenome, komplexe Zyste, traubenförmige Mikrozysten, Narben) Empfehlung: kurzfristige Befundkontrolle (3 Monate).
US-BI-RADS IV	Suspekt, Herdbefund zeigt nicht die üblichen Benignitätskriterien (Malignitätswahrscheinlichkeit: 40%) Empfehlung: stanzbioptische Abklärung
US-BI-RADS V	Hoch suspekt, typisch sonographische Malignitätskriterien sind erfüllt (Malignitätswahrscheinlichkeit: 98%) Empfehlung: stanzbioptische Abklärung, bei Diskrepanz zwischen Einschätzung in der Bildgebung und histologischem Ergebnis in der Stanzbiopsie Restanze, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie empfohlen

US-BI-RADS VI	Histologisch gesicherte Malignität (Malignitätswahrscheinlichkeit: 100%) Empfehlung: geeignete onkologische Maßnahmen erforderlich
US-BI-RADS 0	Suffiziente Abklärung und Einschätzung nicht möglich Empfehlung: alternative bildgebende Abklärung erforderlich.

Anlage 5

Dichtegrade des Brustdrüsengewebes nach ACR (American College of Radiology) (Barth, 1994)

Kategorien	Dichte des Brustdrüsengewebes	Beurteilbarkeit
ACR 1	Überwiegend lipomatös (fetttransparent)	sehr hoch
ACR 2	Fibroglandulär (mäßig durchsichtig)	hoch
ACR 3	Inhomogen dicht (verringert die Empfindlichkeit der Mammographie)	limitiert
ACR 4	Extrem oder sehr dicht (Läsionen, z.B. Malignome, nicht immer erkennbar)	limitiert

Anlage 6

Patienteninformation zur Thermographiestudie

Sehr geehrte Patientin,

in unserem Brustzentrum haben wir ein neues diagnostisches Verfahren zur Verfügung gestellt bekommen. Mit diesem können wir eventuell noch besser erkennen, ob ein Tumor vorhanden ist und ggf. vor der Operation dessen Ausdehnung noch genauer bestimmen. Das hätte den Vorteil, dass man zukünftig bei bestimmten Fragestellungen über die Notwendigkeit einer Operation vielleicht besser entscheiden, die Operation noch exakter planen und Nachoperationen vermeiden kann.

Die Thermographie mit dem TISENO® Gerät ist eine Methode, mit der schmerzfrei ohne Strahlenbelastung ein „Wärmeabdruck“ der Brust auf einer Folie durchgeführt wird. Grundlage der Thermographie ist die Annahme, dass der Tumor „wärmer“ ist als die Umgebung. Die erhaltenen Bilder werden digital gespeichert und

können mittels Computer später ausgewertet werden. Die Untersuchung dauert ca. 10 min.

Wir führen in unserer Klinik gemeinsam mit anderen Brustzentren eine Studie durch, bei der wir überprüfen wollen, wie gut man mit der Thermographie Brusttumoren erkennen kann und ggf. ob es möglich ist, mit ihrer Hilfe deren Ausdehnung zuverlässig zu bestimmen, und ob sie als Zusatzuntersuchung tauglich ist.

Dazu wird, sofern Sie Ihr Einverständnis gegeben haben, die Brust untersucht und die Untersuchungsbefunde aus Ultraschall, Mammographie und evtl. Kernspint mit der Thermographie verglichen. Nach der Operation werden diese Daten mit der Größe des feingeweblichen Befunds abgeglichen.

Der erhobene Untersuchungsbefund durch die Thermographie fließt nicht in Ihre Operationsplanung mit ein, sondern wird ausschließlich zu Studienzwecken verwendet. Es sind keine Nebenwirkungen der Methode bekannt!

Die erhobenen Daten werden nach den Bestimmungen des Datenschutzes anonymisiert und entsprechend ausgewertet.

Es steht Ihnen völlig frei, an der Untersuchung teilzunehmen oder diese abzulehnen. Wenn Sie an der Untersuchung nicht teilnehmen möchten, haben Sie keine Nachteile und Ihre Behandlung ändert sich nicht.

Wenn Sie teilnehmen möchten und nach der Operation Informationen über Ihr Thermographieergebnis wünschen, so ist dies möglich. Bitte wenden Sie sich an uns.

Sollten Sie weitere Fragen zur Methode oder der Auswertung haben, sprechen Sie bitte Frau Dr. / Herrn Dr. _____ an.

Anlage 8

Thermographie Gerät TISENO® der Systherm GmbH and Co.KG.



- Flüssigkristallsensor
- Vollautomatische mechatronische Kühlung
- Kamera zum Aufnehmen der digitalen Bildsequenz von 20 Einzelbildern während der Wiederaufwärmphase
- Touchscreen
- Höhenverstellbares Stativ
- Aufnahmedauer pro Brust weniger als 5 min

Anlage 9

Fall 51643-33:

Mammographie BI-RADS V

Sonographie BI-RADS V

Thermographie WEGRA 5

Histologie: multifokales invasiv duktales Mammakarzinom und DCIS

pTis + pT1a (3) pN0 (0/1sn) GII LO VO R0 (> 0,2 cm)

Hot Spots und Zwille bezeichnen die Tumorherde

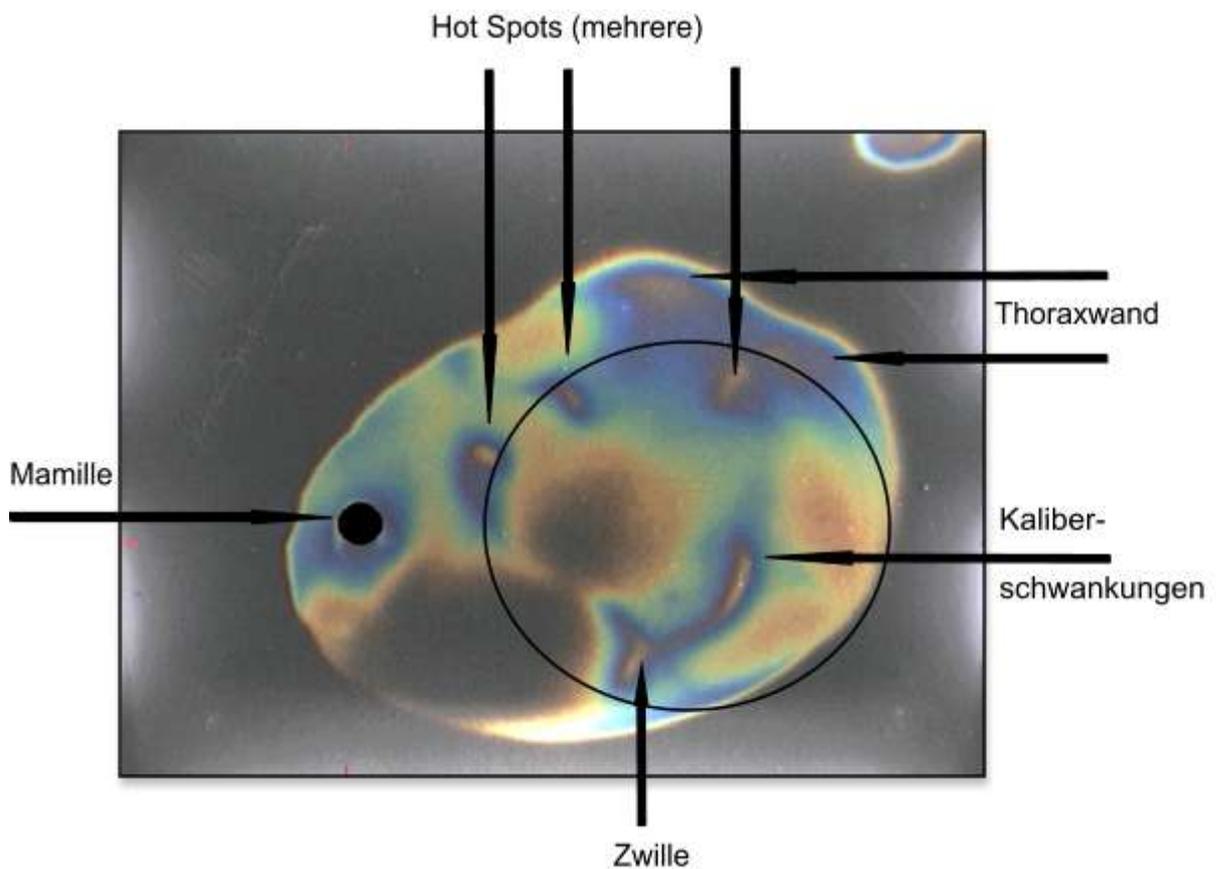
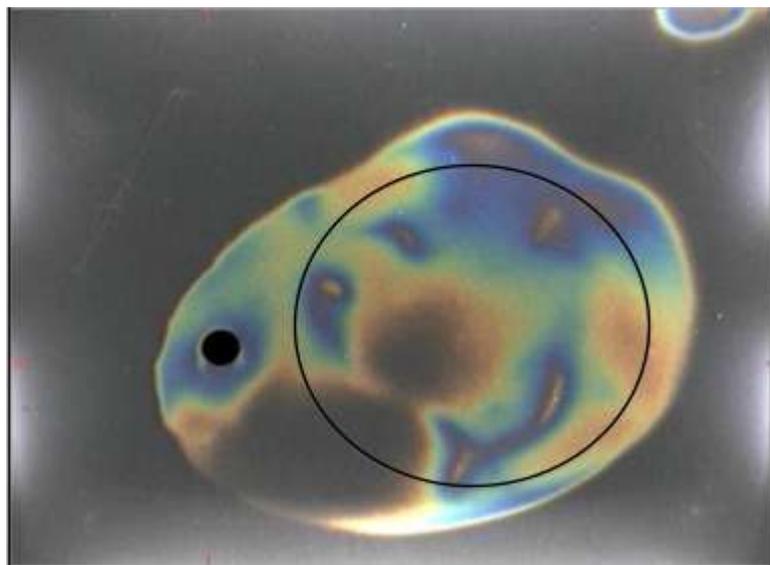
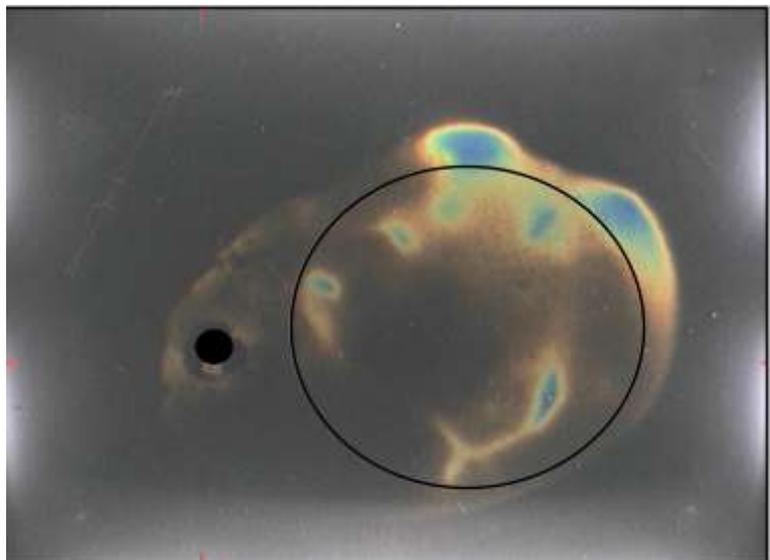
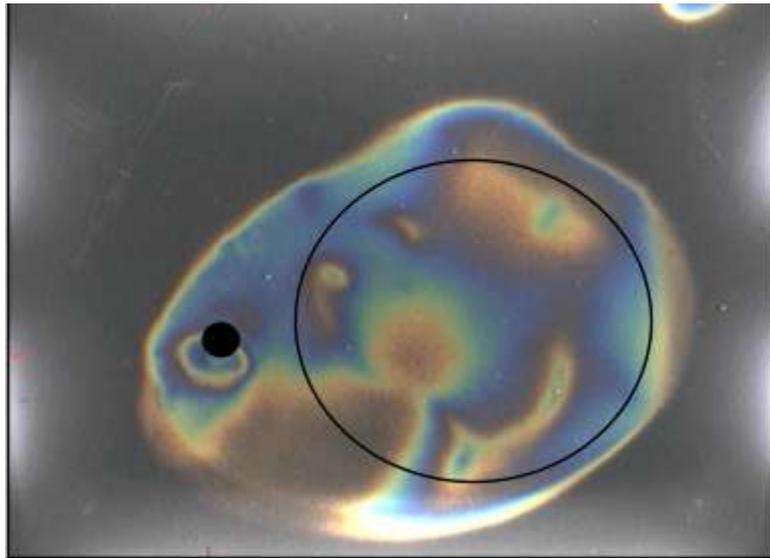


Abbildung 13: Thermographische Darstellung des Mammakarzinoms. Fall 51643-33



Abbildungen 14 - 16: Sequenzen von Thermographiebildern Fall 51643-33

Anlage 10

Fall 51643-26:

Mammographie BI-RADS 0

Sonographie BI-RADS III

Thermographie WEGRA 4

Histologie: invasiv duktales Karzinom und DCIS

pT1c (1,2 cm) pTis pNO (O/1 sn-) M0 L0 V0 GII R0

Hot Spots und Zwillie bezeichnen Tumorherd

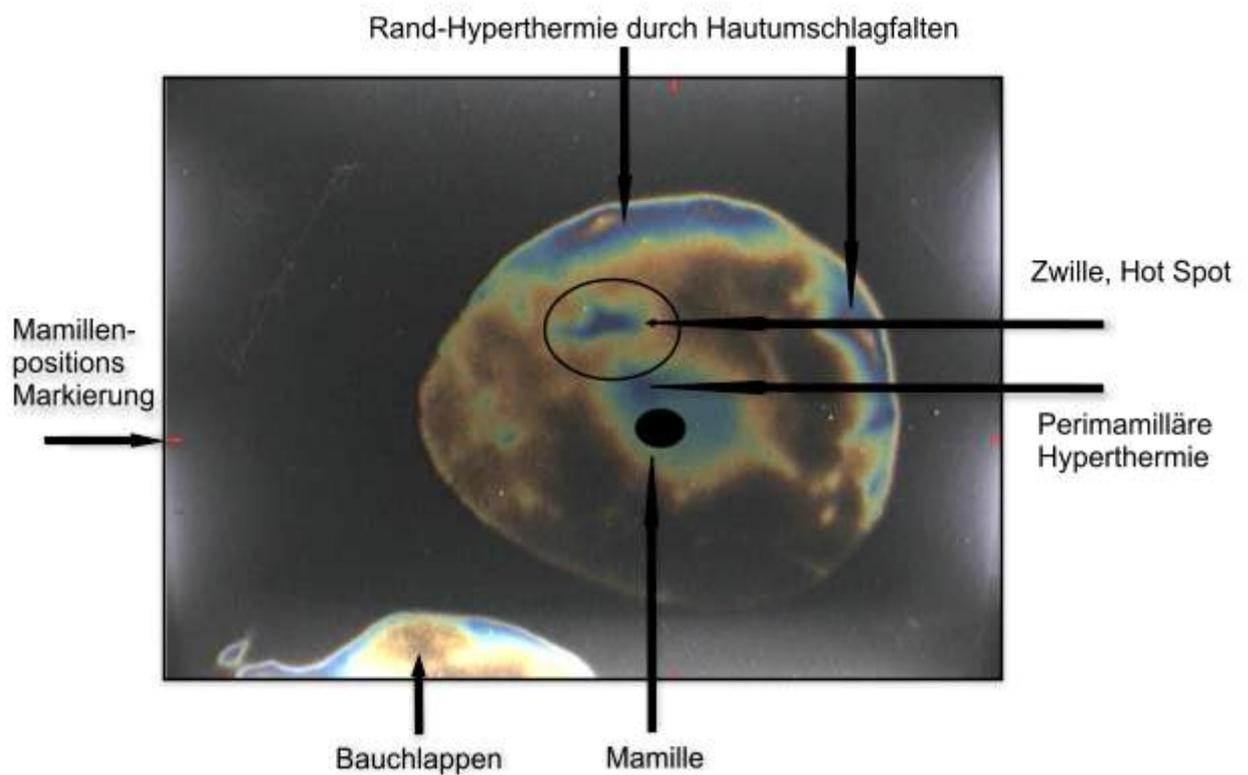
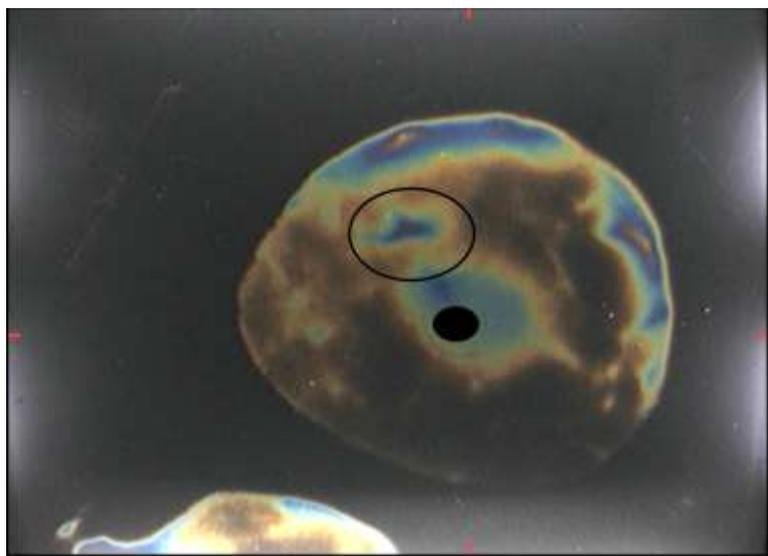
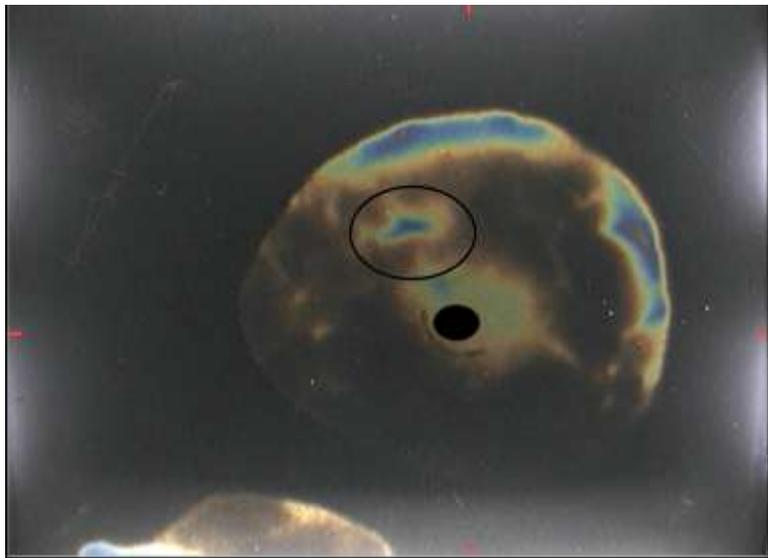
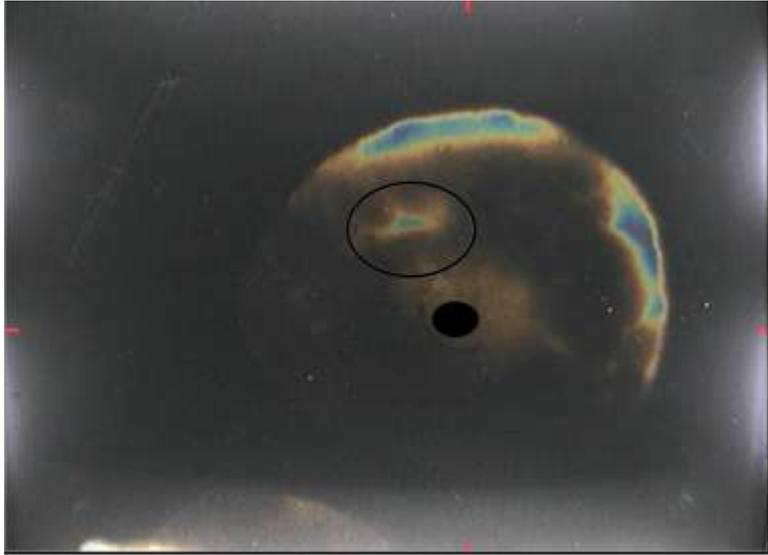


Abbildung 17: Thermographische Darstellung des Mammakarzinoms. Fall 51643-26



Abbildungen 18 - 20: Sequenzen von Thermographiebildern Fall 51643-26

Anlage 11

Fall 51643-49:

Mammographie	BI-RADS III
Sonographie	BI-RADS IV
Thermographie	WEGRA 4

Histologie: Atypische duktale und lobuläre Hyperplasie neben fibrös zystischer Mastopathie, Herde einer sklerosierender Adenose, teils verkalktes Fibroadenom.
Hot Spots bezeichnen ADH Herde

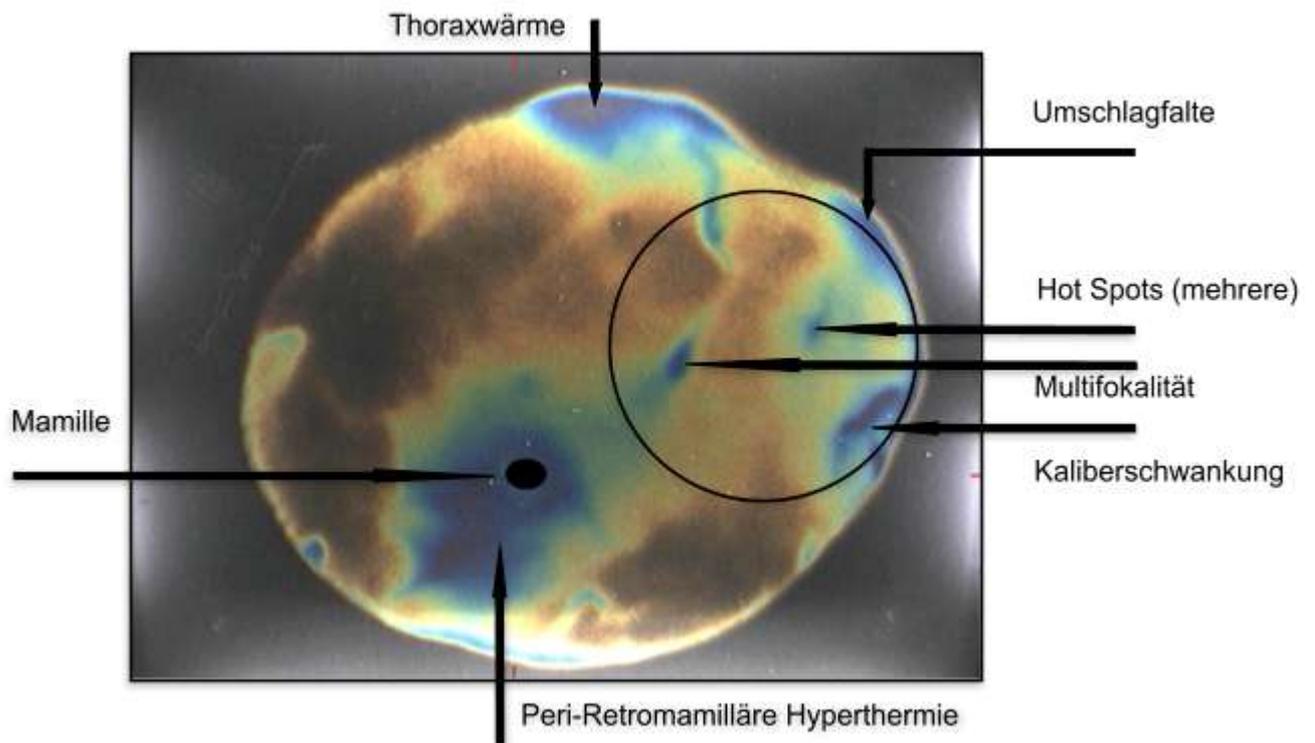
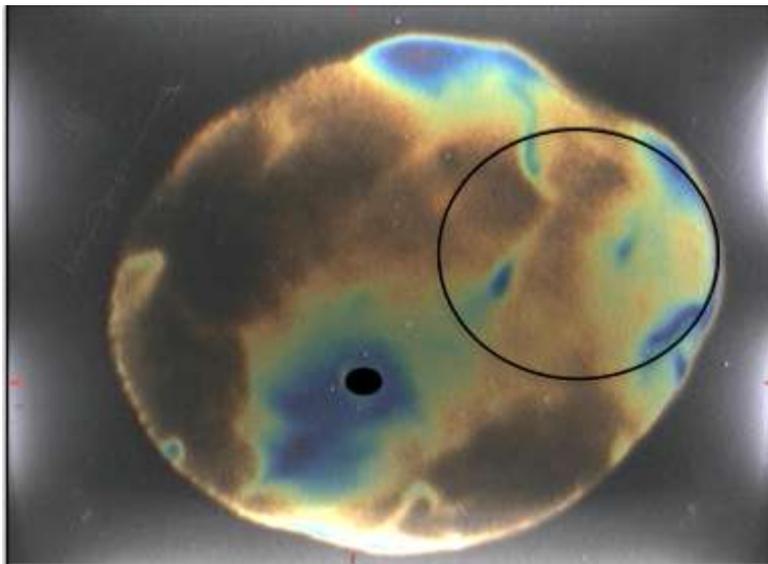
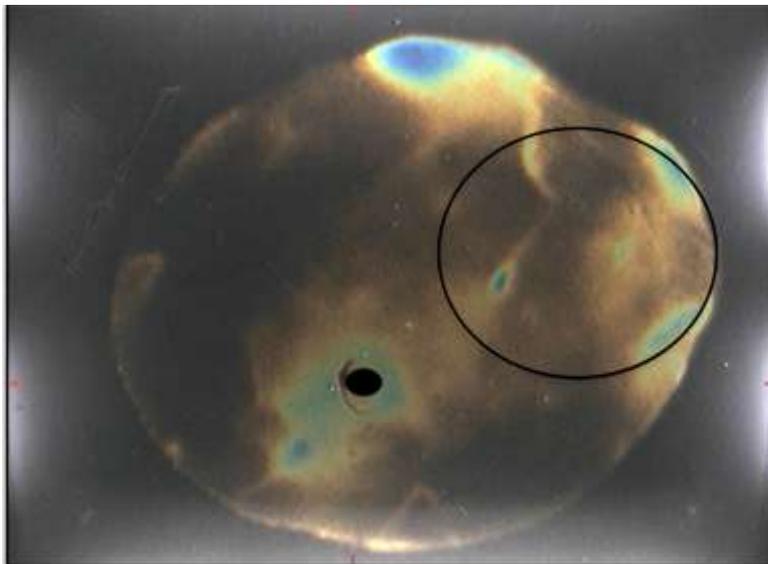
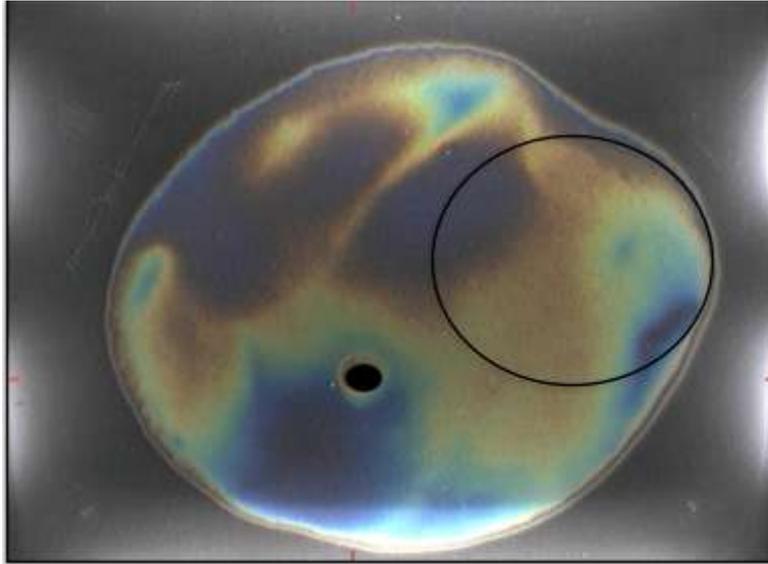


Abbildung 21: Thermographische Darstellung der ADH. Fall 51643-49



Abbildungen 22 - 24: Sequenz von Thermographiebildern Fall 51643-49

9. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. F. Klink danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine Korrekturvorschläge.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. M. Losch Chefarzt des St. Vincenz-Krankenhaus Datteln für die Zurverfügungstellung der gemachten Thermographiebildern bedanken.

Der Firma SYSTHERM GmbH in Havixbeck danke ich für die Bereitstellung des TISENO® Gerätes.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. rer. hum. biol. C. Hemmelmann vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck für die statistische Beratung.

10. Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Vorname, Name	Ona Radavičienė (geb. Klibavičiūtė)
Geburtsdatum	25. September 1968
Geburtsort	Šiauliai, Litauen
Staatsangehörigkeit	litauisch

Ausbildung und beruflicher Werdegang

1986	Abitur
1986 - 1992	Medizinstudium an der Medizinischen Akademie Kaunas (Litauen)
1992 - 1996	Facharztausbildung an der Klinik der Medizinischer Akademie Kaunas
1996 - 2003	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe im Krankenhaus Marijampole (Litauen)
2003 - 2007	Assistenzärztin in KKH Gummersbach
2004	Approbation als Ärztin
2004	Anerkennung als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
2007 bis jetzt	Funktionsoberärztin in KKH Gummersbach

Zusatzqualifikationen

09/2003 und 03/2004	Mammasonographiekurse
06/2004 und 12/2005	Dopplersonographiekurs
02/2005 - 04/2005	Ultraschallkurs Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe
03/2006	Zertifikat zur Onkologischer Diagnostik und Therapie in Kassel
10/2007	Kurs Sonotrainer Mamma Modul
04/2008	Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik und -therapie in Erlangen
11/2008	Seminar für Prüfärzte – Rechtliche Grundlagen und praktische Aspekte bei der Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland
11/2008	28.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Stuttgart
04/2009	Gyn-Onko Update Seminar in Wiesbaden
06/2009	Poster: „TISENO [®] “ - Evaluierung eines neuen „relevance filter imaging“ mit reproduzierbarer, kinetischer Bildsequenz in der thermographischen Diagnostik des Mammakarzinoms (29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 11.-13. Juni 2009, Düsseldorf)

Fremdsprachen

Deutsch, Englisch, Russisch

Gummersbach, den 23.05.2010