

Aus der Klinik der Gynäkologie und Geburtshilfe  
(Direktor: Prof. Dr. Nicolai Maass)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Diagnostische Aussagekraft eines neuen,  
automatisierten Brustultraschallsystems (SOFIA)  
im Vergleich zum handgeführten Brustultraschall  
und der Mammographie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Harika Kalkan (geb. Erdönmez)  
aus Bremerhaven

Kiel 2023

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. André Farrokh  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg D. Moritz  
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 01.11.2024

Gez.: Prof. Dr. med. Marion van Mackelenbergh  
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>III</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>IV</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>- 1 -</b>
1.1. Mammographie, HHUS und ABUS – Überblick .....	- 1 -
1.2. Ziel der Studie .....	- 9 -
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>- 10 -</b>
2.1. ABUS – technischer Hintergrund .....	- 10 -
2.2. SOFIA – der Unterschied zu anderen ABUS-Systemen .....	- 13 -
2.3. Aufbau der SOFIA-Studie .....	- 14 -
2.3.1. Patientenkollektiv .....	- 14 -
2.3.2. Rahmenbedingungen der Studie .....	- 14 -
2.3.3. Digitale Datenbank .....	- 15 -
2.3.4. Interpretation der ABUS-Befunde .....	- 16 -
2.3.5. Statistischer Hintergrund .....	- 17 -
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>- 18 -</b>
3.1. Deskriptive Darstellung der Studienpopulation .....	- 18 -
3.2. Statistische Auswertung – Brustgröße .....	- 20 -
3.3. Statistische Auswertung – Brustdichte .....	- 21 -
3.4. Statistische Auswertung – Artefaktereignisse .....	- 24 -
3.5. Statistische Auswertung – Tumorgöße .....	- 26 -
3.6. Statistische Auswertung – Zeiterfassung .....	- 28 -
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>- 29 -</b>
4.1. Brustgröße als limitierendes Kriterium .....	- 29 -
4.2. Brustdichte und Artefaktereignisse .....	- 34 -
4.3. Tumorgöße .....	- 40 -

4.4. Zeiterfassung bei SOFIA-Aufnahmen .....	- 41 -
4.5. Limitationen der SOFIA-Studie .....	- 41 -
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>- 43 -</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>- 45 -</b>
<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>- 53 -</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>- 54 -</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>- 55 -</b>

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ABUS	automated breast ultrasound scanner; automatisierter Brustultraschall
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
et al.	et alteri
HHUS	handheld ultrasound scanner; handgeführter Ultraschall
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

## **TABELLENVERZEICHNIS**

<b>Tabelle 1:</b>	ACR-Klassifikation (American College of Radiology) .....	- 3 -
<b>Tabelle 2:</b>	Deskription der Studienpopulation.....	- 19 -
<b>Tabelle 3:</b>	Zusammenfassende Bewertung von SOFIA, HHUS, Mammographie als diagnostische Tests hinsichtlich der Brustgröße (Sensitivität/Spezifität).....	- 20 -
<b>Tabelle 4:</b>	Auftreten von Läsionen (benigne vs. maligne) in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR.....	- 21 -
<b>Tabelle 5:</b>	Befunderkennung durch SOFIA in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR .....	- 22 -
<b>Tabelle 6:</b>	Befunderkennung durch den HHUS in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR .....	- 22 -
<b>Tabelle 7:</b>	Befunderkennung durch die Mammographie in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR.....	- 23 -
<b>Tabelle 8:</b>	Zusammenfassende Bewertung von SOFIA, HHUS, Mammographie als diagnostische Tests hinsichtlich der Brustdichte (Sensitivität/Spezifität) .....	- 24 -
<b>Tabelle 9:</b>	Artefaktbildung bei SOFIA in Abhängigkeit von der Brustgröße.....	- 25 -
<b>Tabelle 10:</b>	Artefaktbildung bei SOFIA in Abhängigkeit von der Brustdichte .....	- 25 -
<b>Tabelle 11:</b>	Befunderkennung durch SOFIA hinsichtlich der Tumorgöße .....	- 26 -
<b>Tabelle 12:</b>	Teststatistik – Befund hinsichtlich der maximalen Tumorausdehnung (im HHUS) durch SOFIA erkannt.....	- 27 -
<b>Tabelle 13:</b>	Zeiterfassung der Bildakquisition und Bildauswertung bei SOFIA .....	- 28 -

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

<b>Abbildung 1:</b>	Kategorisierung der mammographisch ermittelbaren Brustdichte.....	- 4 -
<b>Abbildung 2:</b>	Dreidimensionale (3D) Ultraschalluntersuchung einer malignen Läsion.....	- 7 -
<b>Abbildung 3:</b>	Dreidimensionale (3D) Ultraschalluntersuchung eines Fibroms mit einem typischen, echoreichen Randzeichen.....	- 8 -
<b>Abbildung 4:</b>	SOFIA-Bett mit dem integrierten Scanner im Bereich der Aussparung am oberen Ende .....	- 11 -
<b>Abbildung 5:</b>	Aussparung im SOFIA-Bett mit dem integrierten Scanbereich – vergrößerte Darstellung .....	- 12 -
<b>Abbildung 6:</b>	Befunderkennung durch SOFIA in Bezug zur maximalen Tumorausdehnung im HHUS .....	- 27 -

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1. Mammographie, HHUS und ABUS - Überblick**

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an Brustkrebs mit ca. 70.000 Fällen zeigt, dass das Mammakarzinom, neben dem Bronchial- und Kolonkarzinom, zu den am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen bei Frauen in Deutschland zählt (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022).

Die Früherkennung und somit das Ziel, bei asymptomatischen, klinisch gesunden Frauen in einem frühen Stadium Brustkrebs zu erkennen und somit den Betroffenen weniger invasive, Lebensqualität erhaltende Behandlungen zu ermöglichen, hat in den letzten Jahren zunehmend an Stellenwert gewonnen (Fuller et al., 2015; Kelly and Richwald, 2011; Wojcinski et al., 2013). (Laenderdaten.info, 2023).

Die Mammographie stellt eine Methode dar, die sich innerhalb der letzten Jahrzehnte zum essenziellen Screeningverfahren und Goldstandard der Erkennung von nicht-tastbaren Tumoren und abklärungsbedürftigen Mikroverkalkungen etabliert hat. Im Laufe der Jahre konnte gezeigt werden, dass allein durch ein nationales Mammographiescreening die Brustkrebsmortalität um über 30% reduziert wurde, indem bereits kleine Tumoren in frühen Stadien identifiziert werden konnten (Duffy et al., 2002; Lenihan and Brem, 2013; Verbeek, 2011; Wojcinski et al., 2013).

Zu den weiteren Vorteilen der Mammographie zählen die schnelle, standardisierbare sowie kosteneffiziente Untersuchungsmöglichkeit. Das medizinische Personal ist nach einer Schulung in der Lage ohne die Anwesenheit des Arztes die Untersuchung durchzuführen, die Mammogramme aufzunehmen und digital zu speichern. Die Bildaufnahmen können dann zu einem späteren Zeitpunkt durch ärztliches Personal ausgewertet werden (Prosch et al., 2011).

Obwohl die Mammographie somit als eine leistungsstarke sowie eine der führenden, diagnostischen Maßnahmen fungiert, ist es bekannt, dass die Methode nicht bei allen Patientengruppen gleichermaßen effektiv ist. Dies beruht auf der Eigenschaft der unterschiedlichen Brustdichtegrade (Thigpen et al., 2018). Die mammographische Brustdichte wird bestimmt durch das relative Verhältnis der Fettgewebsmasse und des fibroglandulären Gewebes in der Brust. Das American College of Radiology (= ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (=BI-RADS) hat für die Beurteilung der Brustdichte in Mammogrammen eine standardisierte Kategorisierung in vier verschiedene Dichtetypen entwickelt. Die vierte Version der ACR-Richtlinien (siehe Tabelle 1) betont die prozentuale, visuelle Menge des fibroglandulären Gewebes in der gesamten Brust und unterteilt diese in ACR I bis IV (ACR I = <25% Drüsengewebe, fast ausschließlich Fettgewebe; ACR II = 25-50% Drüsengewebe, fibroglandulär; ACR III = 50-75% Drüsengewebe, inhomogen dicht; ACR IV = >75% Drüsengewebe, homogen dicht). Je höher der Anteil des fibroglandulären Gewebes in einer Brust besteht, umso höher wird der Brustdichtegrad eingestuft. Die neuere, fünfte Version (siehe

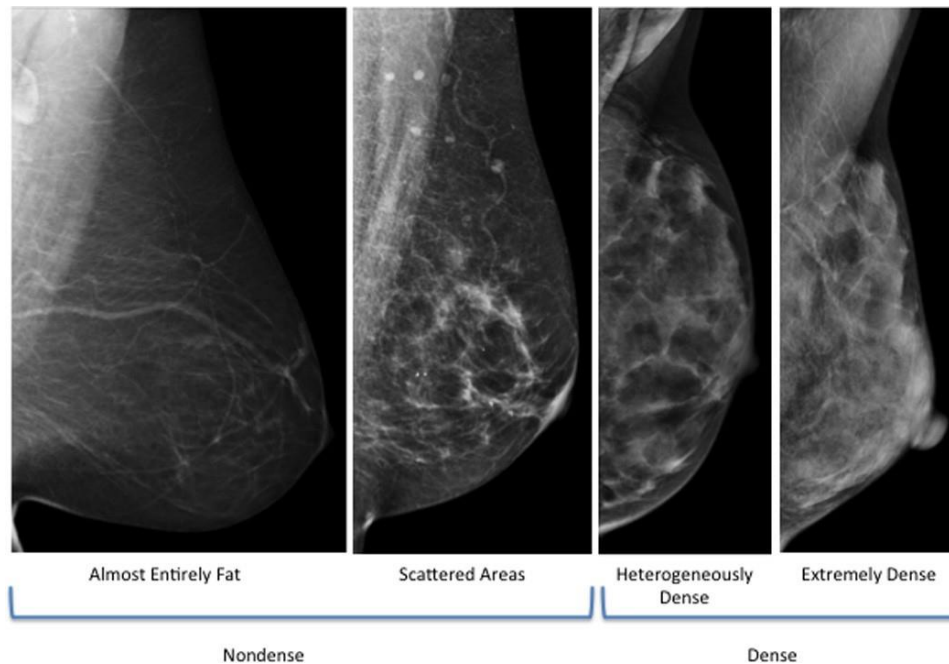


Tabelle 1) erlaubt eine Unterteilung in ACR A bis D, die in Textform die zunehmende Brustdichte beschreibt (ACR A = fast ausschließlich Fettgewebe; ACR B = fibroglandulär verteiltes Brustgewebe; ACR C = inhomogen dichtes Brustgewebe, wodurch kleine Herdbefunde dem Nachweis entgehen können; ACR D = homogen dichtes Brustgewebe, wodurch die Sensitivität der Mammographie deutlich vermindert ist). ACR A und B werden als „geringgradig dicht“ und ACR C und D als „dichtes Drüsengewebe“ definiert (Alikhassi et al., 2018; Irshad et al., 2016). Die Abbildung 1 veranschaulicht mammographische Bildaufnahmen mit Darstellung der unterschiedlichen Brustdichtegrade nach ACR A bis D. Die Bedeutung der Klassifikation besteht darin, dass die Detektierbarkeit abklärungsbedürftiger Brustveränderungen und somit die Sensitivität der Mammographie bei zunehmender Brustdichte reduziert wird (Regine Gätje et al., 2015).

**Tabelle 1: ACR-Klassifikation (= American College of Radiology)**

<b>ACR-Klassifikation (4. Version, 2003)</b>		<b>ACR-Klassifikation (5. Version, 2013)</b>	
<b>ACR- Einteilung</b>	<b>Zusammensetzung des Brustgewebes (Anteil des fibroglandulären Gewebes)</b>	<b>ACR- Einteilung</b>	<b>Zusammensetzung des Brustgewebes (Anteil des fibroglandulären Gewebes)</b>
<b>I</b>	<25%, fast ausschließlich Fettgewebe	<b>A</b>	fast ausschließlich Fettgewebe
<b>II</b>	25-50%, fibroglandulär	<b>B</b>	fibroglandulär verteiltes Brustgewebe
<b>III</b>	50-75 %, inhomogen dicht	<b>C</b>	inhomogen dichtes Brustgewebe, wodurch kleine Herdbefunde dem Nachweis entgehen können
<b>IV</b>	>75%, homogen dicht	<b>D</b>	homogen dichtes Brustgewebe, wodurch die Sensitivität der Mammographie deutlich vermindert ist

(aus Regine Gätje et al., 2015 ; ACR-Klassifikation)



**Abbildung 1: Kategorisierung der mammographisch ermittelbaren Brustdichte**

Die Abbildung 1 demonstriert die Unterteilung der mammographisch ermittelten Brustdichte in „nondense“ und „dense“ (aus Scheel et al., 2015, mit Erlaubnis des Elsevier Verlages)

Die hohe Brustdichte ist in der Bevölkerung ein weit verbreitetes Phänomen. Mehr als die Hälfte der Frauen unter 50 Jahren und ca. 1/3 der Frauen über 50 Jahren weisen eine Brustdichte von mehr als 50% auf (Stomper et al., 1996). Die Gesamtsensitivität der Erkennung von Brustkrebs durch den alleinigen Einsatz der Mammographie wird bei 85% beschrieben (Brem et al., 2015; Giger et al., 2016). Studien haben bewiesen, dass mit der alleinigen Mammographie über 50% der malignen Brustläsionen bei dichtem Brustdrüsengewebe nicht identifiziert werden und somit die Anzahl der übersehenen, maskierten Brustläsionen mit Zunahme des Drüsengewebes steigt (Kelly and Richwald, 2011; Wilczek et al., 2016).

Die zunehmende Brustdichte, besonders in dichter und sehr dichter Brust, bewirkt einen Abfall der Sensitivität und folglich eine eingeschränkte Aussagekraft der Mammographie. Kolb et al. beschreiben für ACR B eine Sensitivität von 83% und für ACR C von 64%. In sehr dichtem Brustdrüsengewebe beschränkt sich die Sensitivität auf nur 48% (Kolb et al., 2002).

Es ist nicht nur bedeutsam, dass die Detektierbarkeit von Tumoren in dichtem Brustdrüsengewebe in der Mammographie erschwert ist, sondern auch die Tatsache, dass die mammographisch ermittelte

Brustdichte einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Brustkrebs darstellt (Saikiran et al., 2019). Für Frauen mit einer hohen und sehr hohen Brustdichte wird ein 4- bis 6-Mal höheres Brustkrebsrisiko geschätzt, während für Frauen mit einem ACR B ein 2-fach höheres Brustkrebsrisiko beobachtet wird im Vergleich zu Frauen mit einem ACR A (Boyd et al., 2007; Freer, 2015; McCormack and dos Santos Silva, 2006; Wiskin et al., 2019). Demnach steigt das Lebenszeitrisko für die Erkrankung an Brustkrebs proportional zur prozentualen Zunahme der Brustdichte (Harvey and Bovbjerg, 2004). Bereits frühere Studien haben erwiesen, dass knapp 30% der Brustkrebserkrankungen bei Patientinnen mit hoher Brustdichte (>50% Drüsengewebe) aufgetreten sind (Boyd et al., 1995; Byrne et al., 1995).

Daher fokussieren sich bereits zahlreiche Studien auf den Fortschritt der Brustkrebsdiagnostik, z.B. durch den additiven Einsatz von Untersuchungsmethoden wie den handgeführten Ultraschall (= HHUS, handheld ultrasound scanner). Dieser bietet eine schnell verfügbare, gut verträgliche sowie kosten- und risikoarme Untersuchung, die im Vergleich zur Mammographie keine Strahlenbelastung zur Folge hat (Kelly and Richwald, 2011; Scheel et al., 2015).

Zudem wird die Qualität der Untersuchung durch die Brustdichte nicht limitiert (Berg et al., 2012). Daher basiert der Fokus zahlreicher Studien auf der Fragestellung, wie sich neben der Mammographie der additive Einsatz des handgeführten Ultraschalls auf die Ergebnisse der Detektionsrate auswirkt. Dabei konnte bewiesen werden, dass der zusätzliche Einsatz des HHUS zu einem signifikanten Anstieg der Detektion von invasiven Tumoren bei Frauen mit hoher Brustdichte führt (Hooley et al., 2012; Leconte et al., 2003; Weigert and Steenbergen, 2012). Diese Tatsache bezieht sich insbesondere auf die Detektion von kleinen, nodal negativen Tumoren (Kaplan, 2001). Insgesamt wird hierdurch eine Steigerung der Detektionsrate um 3,0-3,8 pro 1000 Frauen beschrieben (Hooley et al., 2012; Leconte et al., 2003; Scheel et al., 2015; Weigert and Steenbergen, 2012, 2015).

Der HHUS bildet das Brustdrüsengewebe bis zur Brustwand ab und gewährleistet eine multiple Querschnittstechnik (Kelly and Richwald, 2011). Suspekte Befunde können durch den additiven Einsatz der Farbdoppler-Sonographie, der dynamischen Untersuchung mit variablem Kompressionsdruck und der Elastographie präziser beurteilt werden, bevor eine abschließende Klassifikation erfolgt. Durch die Änderung des Kompressionsdrucks können Läsionen im Ultraschall zu einer Änderung der Schallübertragung im Sinne eines Schallschattens führen und die Detektion erleichtern (Kotsianos-Hermle, Hiltawsky et al., 2009). Die dynamische Untersuchung ermöglicht es, periphere Brustdrüsenareale, tiefe Brustdrüsenabschnitte bei großen Brustgrößen sowie die axilläre Ausläufer zur Darstellung zu bringen.

Der HHUS offenbart allerdings Limitationen wie eingeschränkte Interobserver-Variabilität, Grenzen in der Standardisierbarkeit der Untersuchung sowie der eingeschränkten Spezifität. Die Qualität der Untersuchung ist abhängig von der Ausbildung und Erfahrung des Befunders und basiert auf

Bildaufnahmen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung erfasst werden (Golatta et al., 2013).

Beim HHUS der Brust können Bildaufnahmen nicht gespeichert werden, wodurch eine retrospektive Bewertung der gesamten Brust durch nachträgliche Rekonstruktion in multiplen Ebenen nicht möglich wird. Die Bilddokumentation ist somit auf die vom Untersucher dokumentierten Bilder beschränkt (Choi et al., 2016; Prosch et al., 2011; Yun et al., 2019).

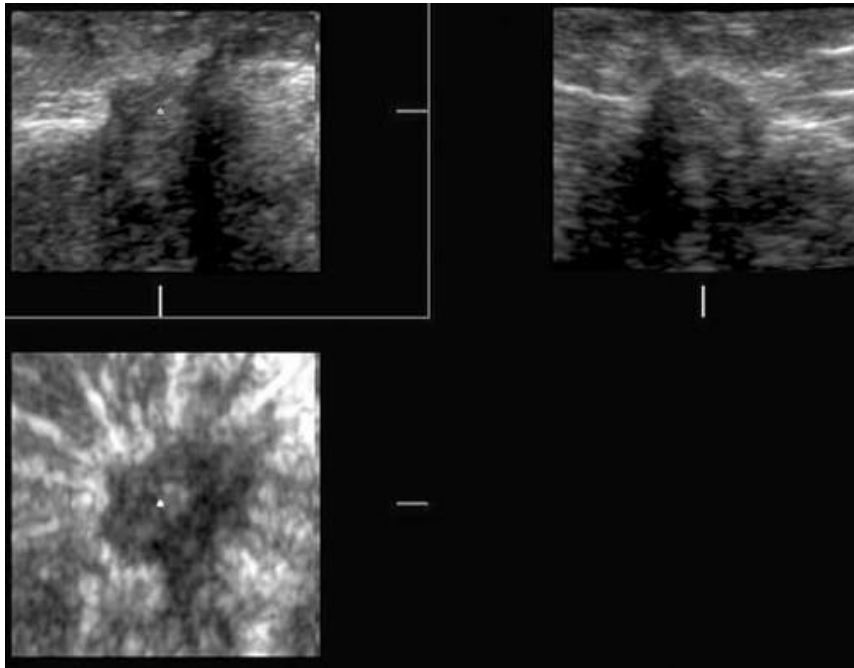
Eine wesentliche Einschränkung des HHUS ist, dass die Untersuchung einen hohen Zeitaufwand von ca. 20-30 Minuten erfordert. Zudem muss die Untersuchung durch das ausgebildete, ärztliche Personal durchgeführt werden (Berg et al., 2008).

Die Entwicklung der 3D-Brustdarstellung mittels des automatisierten Brustultraschalls (=ABUS, automated breast ultrasound) verspricht eine Methode zur Überwindung der limitierenden Faktoren des HHUS sowie der Mammographie. Der ABUS bietet eine standardisierte Untersuchungstechnik, die das Potential einer effizienteren Integrationsmöglichkeit in klinische Arbeitsabläufe äußert (Wilczek et al., 2016).

Im Gegensatz zum konventionellen, HHUS wird anhand des ABUS die Erfassung des gesamten Brustvolumens mittels 3D-Bilddaten ermöglicht (Golatta et al., 2013). Durch ein geschultes, medizinisches Personal können standardisierte, einheitliche Akquisitionen von Bildsätzen unabhängig von der Anwesenheit des ärztlichen Fachpersonals ausgeführt und als Rohdaten auf eine Workstation übertragen werden. Diese 3D-Bilddaten können nun rekonstruiert und gespeichert werden. Auf diese Weise kann die Untersuchung zu einem beliebigen Zeitpunkt reproduziert, bearbeitet und ausgewertet werden (Shipley et al., 2005; Tozaki and Fukuma, 2010).

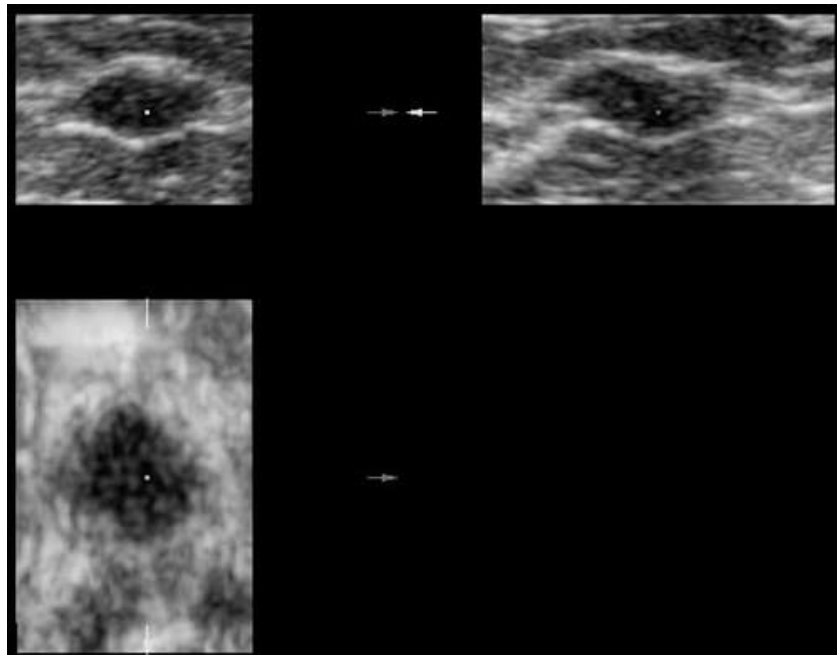
Ähnlich wie der HHUS erfolgt die Untersuchung frei von Strahlenbelastung. Der ABUS erlaubt zudem eine komfortable und weniger zeitaufwendige Untersuchung. Die Darstellung der gesamten Brust sowie von Läsionen erfolgt in multiplen Ebenen, sodass die Beurteilung und Differenzierung von physiologischen und pathologischen Eigenschaften von Läsionen begünstigt werden. Die 3D-Funktion ermöglicht die Rekonstruktion der koronalen Ebene, die durch den HHUS nicht abgebildet werden kann (Chang et al., 2011a; Cho et al., 2006; Johnson et al., 2000). Durch die 3D-Aufnahmen können erweiterte, diagnostische Informationen über die Eigenschaften von Läsionen erzielt werden. Die koronale Ebene erlaubt die Differenzierung von benignen und malignen Tumoren, die in dieser Ebene aufgrund von spezifischen Eigenschaften zur Geltung kommen. Durch die koronale Ebene können das Retraktions- und Kompressionsphänomen als statistisch bewiesene, spezifische Malignitätszeichen beobachtet werden, sodass eine Abgrenzung gegenüber benignen Strukturen erfolgen kann (An et al., 2015; Watermann et al., 2005). Auch die Beurteilung des Randzeichens (echoarm vs. echoreich) von suspekten Läsionen zum umgebenden Drüsengewebe kann zur Festlegung der Dignität beitragen (siehe Abbildung 2). Das echoreiche Randzeichen kommt als typisches Benignitätszeichen in der koronalen Ebene zur Darstellung, die in Abbildung 3 demonstriert wird (Ashkar et al., 2006; Chen et

al., 2013).



**Abbildung 2: Dreidimensionale (3D) Ultraschalluntersuchung einer malignen Läsion**

Oben rechts und oben links werden die beiden Ebenen der zweidimensionalen Bildaufnahme eines konventionellen, handgeführten Ultraschalls dargestellt. Unten links erfolgt die Darstellung der koronalen Ebene eines ABUS. Hier werden das Retraktionsphänomen (=3D-typisches, sternförmiges Erscheinungsmuster von Karzinomen) und das echoarme Randzeichen sichtbar (aus Watermann et al., 2005, mit Erlaubnis der Herausgeber John Wiley & Sons).



**Abbildung 3: Dreidimensionale (3D) Ultraschalluntersuchung eines Fibroms mit einem typischen, echoreichen Randzeichen**

Hier erfolgt die Darstellung des echoreichen Randzeichens, als Zeichen der Benignität, in der koronalen Ebene (aus Watermann et al., 2005, mit Erlaubnis der Herausgeber John Wiley & Sons).

Die Studie von Choi et al. sowie weitere, sämtliche Studien beweisen, dass die Sensitivität, diagnostische Leistung sowie Bildqualität des ABUS und des HHUS gleichwertig zu beurteilen sind (An et al., 2015; Choi et al., 2018; Kim et al., 2013; Kotsianos-Hermle, Hiltawsky et al., 2009; Kotsianos-Hermle, Wirth et al., 2009; Lin et al., 2012; Shin et al., 2011; Wang, H.-Y. et al., 2012).

Das Konzept des automatisierten Brustultraschalls ist erstmals in den späten 70er Jahren entwickelt worden (Dick et al., 1979; Maturo et al., 1980). Bis heute ist er Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten, die sich mit der Optimierung der Scantechnik und der Wertigkeit hinsichtlich der Erkennung von Brusttumoren beschäftigen (Lin et al., 2012; Tozaki and Fukuma, 2010; Wojcinski et al., 2013).

Da die Sensitivität der Mammographie durch die zunehmende Brustdichte reduziert wird, konzentrieren sich viele Studien auf die Aussagequalität des ABUS besonders in dichtem und extrem dichtem Brustdrüsengewebe (Kolb et al., 2002).

Kelly et al. sowie weitere Studien haben das Augenmerk auf die Läsionserkennung in dichtem und sehr dichtem Brustdrüsengewebe sowie auf die damit einhergehende Rückrufrate mit der Notwendigkeit weiterer, diagnostischer Untersuchungen gelegt. Während die Sensitivität der Mammographie in

dichter und sehr dichter Brust auf 39% beschränkt ist, verspricht der ABUS auch im dichten Drüsengewebe eine Sensitivität von 65%. Im Vergleich zur Mammographie wird jedoch für den ABUS eine höhere Rückrufrate beschrieben, die eine zusätzliche Diagnostik z.B. durch den HHUS notwendig macht. Diese Tatsache kann durch die Artefaktbildung der Bildaufnahmen des ABUS begründet werden und die endgültige Auswertung erschweren. Durch die Kombination beider Verfahren gelingt es eine deutlich niedrigere Rückrufrate zu erzielen. Die diagnostische Leistung der Kombination der Mammographie und des ABUS wird in vielen Studien als zentrales Thema diskutiert (Kelly et al., 2010). Neben der Brustdicke ist auch die vorliegende Brustgröße ein wichtiges Kriterium, das im Rahmen der Diagnostik beachtet werden muss. Besonders bei großen Brustgrößen muss demnach gewährleistet sein, dass das gesamte Brustvolumen erfasst und analysiert wird. Die Brustgröße wird nach der Körbchengröße A und B (klein), C und D (groß) sowie aufwärts klassifiziert. Die durchschnittliche, nationale Brustgröße wird auf eine Körbchengröße zwischen B und C geschätzt (Laenderdaten.info, 2023). Für die Mammographie ist bekannt, dass im Rahmen des Untersuchungsablaufs das gesamte Brustvolumen dargestellt werden kann. Die Tumordetektion mit dem HHUS ist durch die dynamische Untersuchungseinheit ebenfalls nicht von der Brustgröße abhängig. Für den ABUS existieren jedoch in der Literatur spärliche Ergebnisse bezüglich der Tumordetektion und der jeweiligen Brustgröße. Auch die Tumorgöße bildet einen weiteren Einflussfaktor auf die Erkennung von Läsionen. Der HHUS kann bereits kleinere Tumoren mit höherer Sicherheit erkennen als der ABUS. Mittlerweile existieren verschiedene Systeme des ABUS unterschiedlicher Hersteller wie der ACUSON S2000 ABUS-System von Siemens Medical Solutions, IBUS BE3, Ivenia™ ABUS oder SonoCine, die im klinischen Alltag bereits ihre Anwendung finden.

## **1.2. Ziel der Studie**

Das Ziel der Studie besteht im Vergleich eines neuen ABUS-Systems, SOFIA, mit dem handgeführten Ultraschall sowie der Mammographie in Bezug auf die Detektierbarkeit von Brustläsionen. Es soll überprüft werden, ob das neue ABUS-System ein vergleichbares, ähnliches Detektionspotential von malignen und benignen Läsionen erweist wie der HHUS sowie die Mammographie. Für den Vergleich werden die Brustdicke und Brustgröße als Einflussfaktoren auf die Tumorerkennung bei den einzelnen Verfahren analysiert sowie diesbezüglich die Sensitivitäten sowie Spezifitäten demonstriert. Weiterhin wird für SOFIA die Rolle der Artefaktbildung in Abhängigkeit von Brustgröße und Brustdicke dargestellt. Auch die Erkennbarkeit von Tumoren durch SOFIA in Abhängigkeit von der Tumorgöße ist ein wesentlicher Aspekt der Arbeit. Zudem wird die zeitliche Erfassung der Bildakquisition sowie der Bildauswertung der SOFIA-Befunde demonstriert.



## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1. ABUS – technischer Hintergrund**

Für die vorliegende, prospektive Studie wurde der ABUS „SOFIA 3D breast ultrasound system“ verwendet (Hitachi Medical Systems Europe, 2023). Dies ist ein computergestütztes, vollautomatisches Ultraschall- bzw. Scansystem, das sich zur Durchführung und Aufzeichnung von Ultraschalluntersuchungen der gesamten Brust in einer 3D-Darstellung eignet.

Im Vergleich zu den bekannten ABUS-Verfahren besteht SOFIA aus drei verschiedenen Komponenten, die in Abbildung 4 dargestellt werden. Die erste Komponente bildet das SOFIA-Bett, das aus einer höhenverstellbaren Liege mit einer in der Mitte vorhandenen Aussparung besteht. Die Untersuchung wird so in Bauchlage durchgeführt. Hierdurch soll die Abflachung der Brust mit einer nachfolgenden, gleichmäßigen Ankopplung an die Sonde erreicht werden.

Die Aussparung im SOFIA-Bett bildet den integrierten Scanner (= Ultraschallkopf), der wiederum die 92mm hochauflösende Linearsonde beinhaltet und die Bilder mit einer Frequenz von 5-10MHz erfasst (siehe Abbildung 5). Die Sonde wird durch eine Glasschicht versiegelt, auf die das Ultraschallgel aufgetragen wird. Die Patientin legt sich nach Anleitung durch das geschulte, medizinische Personal auf den Bauch und wird so positioniert, dass die Brust in der Mitte des Scanners platziert und beim Hinlegen durch das Körpergewicht flach gepresst wird.

Das SOFIA-Bett mit dem integrierten 92mm Ultraschallkopf wird mit dem Ultraschallgerät Noblus (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Germany) verbunden, das als transienter Rohdatenspeicher fungiert.



**Abbildung 4: SOFIA-Bett mit dem integrierten Scanner im Bereich der Aussparung am oberen Ende**

Die Patientin wird in Bauchlage mit der Brust auf die Scanfläche positioniert. Das Ultraschallgerät, Noblus, fungiert als Rohdaten-Zwischenspeicher und ist an der rechten Seite des Bettes positioniert.



**Abbildung 5: Aussparung im SOFIA-Bett mit dem integrierten Scanbereich – vergrößerte Darstellung**

Vergrößerte Darstellung der Ultraschall-Aussparung, in der die Brust positioniert wird. Die Brustwarze sollte in der Mitte der Aussparung platziert werden, damit die Brust während des Scanvorgangs gleichmäßig im Sichtfeld der Ultraschallsonde (weißer Pfeil) verteilt ist.

Sobald die Brustwarze in der Mitte des Scanners richtig positioniert ist, wird der automatische Brustscan über einen Touchscreen auf dem SOFIA-Bett gestartet. Dabei bewegt sich der Ultraschallkopf in Form eines rotierenden Scan-Kegels im Uhrzeigersinn, bis eine 360°-Aufnahme vom gesamten Brustvolumen aufgezeichnet wird. Insgesamt werden durch eine 360°-Aufnahme ca. 800 Bildaufnahmen angefertigt, die wiederum zu einem 3D-Datensatz zusammengefügt werden. Der Scan einer Brust dauert ca. 35 Sekunden. Die trapezförmige Linearsonde erweitert das Sichtfeld auf mehr als 10cm und kann Brustgewebe bis zu einer Tiefe von 6cm scannen. Wie bei den herkömmlichen Sonden gibt es zusätzliche Funktionen wie HI Definition Tissue Harmonic Imaging und HI Compound Imaging, die in das System implementiert sind, um die SOFIA-Bildqualität zu verbessern.

Nach Abschluss des Scans werden die Rohdaten vom Ultraschallgerät an den SOFIA-Arbeitsplatz, der externen Workstation, gesendet. Die Workstation besteht aus einem Personalcomputer mit Festplatte und einer Softwarelösung. Diese ermöglicht dem Auswertenden, die 3D-rekonstruierten Bilder in allen Ebenen (sagittal, transversal, koronal und radial) zu betrachten und Messungen beliebig durchzuführen. Zudem können die Bilder hier für die spätere Nachbearbeitung und Auswertung

gespeichert und zu einem beliebigen Zeitpunkt aufgerufen werden. Dabei können die Daten wahlweise über einen Datenträger oder ein Netzwerk auf die Workstation übermittelt werden, sodass eine Aufbereitung und Ausgabe der jeweiligen Bilddokumente als 3D, Panorama oder multiplanare Reformatierung (=MPR) ermöglicht wird (Hitachi Medical Systems Europe, 2023).

## **2.2. SOFIA – der Unterschied zu anderen ABUS-Systemen**

Ultraschallsysteme mit einem integrierten ABUS wie z.B. ACUSON 2000 (Siemens Medical Solutions, Inc., CA, USA) sind Produkte, die bereits seit mehreren Jahren auf dem Markt verfügbar sind und zu denen bereits aussagekräftige Studien existieren. Unter anderem gehören hierzu die Studien von Lin et al. (Lin et al., 2012) sowie Wojcinski et al. (Wojcinski et al., 2011), die die hohe diagnostische Aussagekraft des ABUS ACUSON 2000 belegen.

Im Vergleich zu SOFIA bestehen sie aus einem computergesteuerten, mechanischen Arm mit einem integrierten Schallkopf. Bei diesen Verfahren erfolgt die Untersuchung der Patientinnen in Rückenlage, sodass der computergesteuerte Ultraschall auf der Brust positioniert wird und so die gesamte Brust umfahren kann (Kelly et al., 2010; Wojcinski et al., 2011).

Das Scannen der Brust ist dabei abhängig von der Brustgröße. Bei großen Brustgrößen muss der computergesteuerte Schallkopf ca. 3-5 Mal neu positioniert werden, um das gesamte Brustvolumen sicher erreichen und scannen zu können. Die Qualität der Bildaufnahmen ist von der Kooperation der Patientinnen abhängig, da durch jegliche Bewegungen der Patientinnen die Bildergebnisse beeinträchtigt werden können.

Weiterhin unterscheiden sich die Systeme in der Scanfrequenz des Transducers sowie in der Anzahl der Bildaufnahmen.

## **2.3. Aufbau der SOFIA-Studie**

### **2.3.1. Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden zunächst 995 Untersuchungen bei Patientinnen in einem Alter zwischen 21-89 Jahren in die prospektive Studie aufgenommen, die sich im Mammazentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, in einem Zeitraum vom 1. Mai 2016 bis 31. Dezember 2016 aufgrund spezifischer, diagnostischer Fragestellungen ambulant vorstellten. Hierzu gehörten die routinemäßige sowie intensivierte Vorsorge, Nachsorgeuntersuchung bei Zustand nach Mammakarzinom oder Abklärung von pathologischen Voruntersuchungen wie Brustschmerz oder Tastbefund mittels Mammographie oder sonographischer Ultraschalluntersuchung. Es wurde keine Vorauswahl in Bezug auf das Alter, die Körbchengröße oder weitere Risikofaktoren wie z.B. BRCA- oder Menopausenstatus der Patientinnen durchgeführt.

Im Folgenden wurden nur die Fälle in die weitere Analyse eingeschlossen, die durch alle drei Methoden untersucht wurden und für die die Variablen „Brustgröße“ und „Brustdichte“ vorlagen. Nach diesen Kriterien konnten insgesamt 420 Fälle in die weitere Analyse eingeschlossen werden.

### **2.3.2. Rahmenbedingungen der Studie**

Die Studie wurde gemäß dem Protokoll der neuesten Deklaration der Helsinki Ethikgrundsätze für die medizinische Forschung mit menschlichen Probanden durchgeführt und die Genehmigung für den Einsatz von SOFIA von der zuständigen Ethikkommission angefordert und genehmigt. Für die Ultraschalluntersuchung wurde das automatisierte Ultraschallsystem SOFIA von Hitachi verwendet.

Die Patientinnen stellten sich zunächst zur weiteren Abklärung eines Mammabefundes oder im Rahmen der Nachsorge zur Untersuchung vor. Es erfolgten neben der klinischen Untersuchung eine herkömmliche Standardabklärung durch einen konventionellen B-Bild-Ultraschall sowie eine Mammographie. Die Ultraschalluntersuchung wurde von DEGUM III Untersuchern mit mindestens 15-jähriger Erfahrung in der Mammadiagnostik durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mit dem Philips Ultraschallgerät EPIQ 7 mit dem L12-5 Wandler (Bereich: 5-12 MHz; Philips Medical Systems DMC GmbH, Hamburg, Deutschland) und dem SuperSonic Imagine Aixplorer mit der SuperLinear Sonde SL18-5 (Bereich: 5-18 MHz; SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France). Alle B-Mode-Bilder sowie Mammogramme wurden nach ACR und BI-RADS klassifiziert und digital gespeichert. Unklare oder verdächtige Befunde wurden im nächsten Schritt durch eine Stanzbiopsie histologisch gesichert.

Allen Patientinnen, die sich vorstellten, wurde im Anschluss eine ABUS-Untersuchung mittels SOFIA angeboten. Bei Einverständnis musste ein Teilnahmebogen als Einwilligungserklärung unterschrieben werden.

Nach Anweisung durch das geschulte, medizinische Personal nahm die Patientin auf dem SOFIA-Bett

die Bauchlage ein. Es erfolgte eine bilaterale Brustuntersuchung, indem die jeweilige Brust auf dem Scanner positioniert wurde. Die Dauer der Bildakquisition wurde hierbei in Minuten erfasst. Die Bilder wurden auf die Work-Station übertragen und gespeichert.

Bis auf das Alter der Patientin waren dem untersuchenden Arzt bei der Auswertung der ABUS-Befunde keinerlei weitere Befunde bekannt. Hierbei erfolgte die Auswertung der ABUS-Befunde durchgehend durch den gleichen Arzt, der eine 13-jährige Berufserfahrung im Bereich Mammadiagnostik aufwies. Die Dauer der Bildauswertung der SOFIA-Ergebnisse wurde durch den Untersucher festgehalten.

### **2.3.3. Digitale Datenbank**

Mithilfe einer digitalen Datenbank wurden die Ergebnisse der Mammographie, des HHUS, des ABUS sowie der Stanzbiopsien eingetragen, gespeichert und anschließend ausgewertet. Alle Daten wurden pseudonymisiert eingetragen. Die Datenbank war in folgende 5 Hauptkategorien aufgeführt; Patienteninformationen, SOFIA, HHUS, Mammographie sowie Histologie/Befunde. In der Kategorie „Patient“ wurden die Patientinnen mittels ID-Kennung zunächst pseudonymisiert. Als Indikation der Vorstellung im Mammazentrum konnten „Verdacht auf Mammakarzinom“, „unklarer Mammatumor“ oder „Nachsorge“ ausgewählt werden. Das Geburtsdatum, die BH-Körbchengröße sowie die Brustdicke nach der Klassifikation von American College of Radiology (ACR) für die jeweilige Brust konnten hier eingetragen werden. Letzteres wurde in 4 Stufen (ACR 1-4; 1= gering dicht, 2= mäßig dicht, 3= dicht, 4= extrem dicht) gegliedert und konnte den im Klinikportal gespeicherten Mammographiebefunden entnommen werden.

In der Datenbank wurden für die einzelnen Hauptkategorien der Mammographie sowie des HHUS das diagnostische Standardmerkmal von Ultraschallbildern nach den Kriterien BIRADS 0 bis 5 (BI-RADS 0 = Untersuchung unvollständig. Weitere Bildgebung notwendig; BI-RADS 1 = Normalbefund; BI-RADS 2 = gutartiger Befund; BI-RADS 3 = vermutlich gutartiger Befund / Karzinomwahrscheinlichkeit <2%; BI-RADS 4 = suspekter Befund - Biopsie in Erwägung ziehen; BI-RADS 5 = hochverdächtig auf ein Karzinom. Wahrscheinlichkeit >95% ), die Anzahl sowie die Ausdehnung der Befunde für die jeweilige Brust festgehalten. Sobald ein BI-RADS 3,4 oder 5 vorlag und folglich eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose durchgeführt wurde, wurden die histologischen Ergebnisse in der Kategorie „Histologie/Befunde“ eingetragen. Hier wurden die betroffene Brustseite (links oder rechts) und der Brustquadrant (oben/außen, oben/innen, unten/außen, unten/innen), die histologisch gesicherte Dignität (maligne oder benigne) sowie die maximale Tumorausdehnung in Millimeter eingetragen.

Für eine standardisierte Auswertung der histologisch gesicherten Befunde konnte im nächsten Schritt die Entität des Tumors von ausgewählten, gelisteten Tumoren gewählt werden.

Bei der Auswahl der histologische Dignität mit „benigne“ konnten folgende Läsionen gewählt werden: adenoid-zystisches Karzinom; atypische, duktale Hyperplasie; intraduktales Papillom; sklerosierendes

Adenom; apokrines Adenom; mikroglanduläre Adenose; radiäre Narben / komplex sklerosierende Läsionen; Adenome; Hämangiome; Granulazelltumo; Lipome; Fibroadenome; Phylloidotumor (benigne); Hamartome; Zysten; Mastitis, Fibrose, fibrozystische Mastopathie, andere benigne Tumoren, zytologisch benigne Tumoren.

Wenn ein histologisch gesicherter, maligner Befund vorlag, konnten folgende Läsionen ausgewählt werden: invasives Karzinom vom nicht-speziellen Typ (=NST); invasiv lobuläres Karzinom; tubuläres Karzinom; cribriformes Karzinom; muzinöses Karzinom; medulläres Karzinom; Karzinom mit endokrinen Faktoren; invasiv papilläres Karzinom; metaplastisches Karzinom vom nicht-speziellen Typ; duktales Carcinoma in situ (DCIS); lobuläre Neoplasie; intraduktales papilläres Karzinom; solides papilläres Karzinom; Sarkom; Phylloidotumor (maligne); andere Malignome; zytologisch maligne Tumoren.

Gleichzeitig konnte die korrekte Befundung durch SOFIA, HHUS und Mammographie im Vergleich zur endgültigen histologisch gesicherten Diagnose mit einem „ja“ oder „nein“ beurteilt werden.

#### **2.3.4. Interpretation der ABUS-Befunde**

Die ABUS-Befunde von SOFIA wurden durch einen Gynäkologen (A.F.) nach den gleichen Kriterien ausgewertet und in der Kategorie der Datenbank durch ihn ergänzt. Der Interpretierende ist ein nach DEGUM Stufe III zertifizierter Gynäkologe mit einer 13-jährigen Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik. Da die ABUS-Befunde ohne die Anwesenheit des interpretierenden Arztes aufgenommen wurden und die Auswertung der Befunde somit unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt erfolgte, erhielt der Arzt keine Informationen über das klinische Bild und der Anamnese der Patientinnen. Auch waren ihm die Befunde der Mammographie, des HHUS sowie der Stanzbiopsien unbekannt. Das Alter der Patientin war die einzige Information, die dem Interpretierenden bekannt war.

Der Untersucher verfügte über Software-Tools, die es ihm ermöglichten, das rekonstruierte 3D-Bild der Brust an einer Workstation detailliert zu begutachten, den Winkel oder die Ebene des Scans zu ändern und Messungen durchzuführen.

Mittels des automatisierten Brustultraschalls erfolgte insbesondere das Scannen der koronalen Ebene von der Haut bis zur Brustwand. Zu Beginn der Bildauswertung wurde zunächst die koronale Ebene der Bildaufnahmen durch den Untersuchenden inspiziert. Sobald eine Strukturstörung in dieser Ebene festgestellt wurde, wurden zusätzlich die axiale und sagittale Ebene betrachtet, um eine Läsion als Herdbefund in mindestens zwei Ebenen zu bestätigen. Auch bei einer unauffälligen Bilddarstellung in der koronalen Ebene wurde zusätzlich die sagittale Bildebene berücksichtigt, um einen potentiellen Befund nicht zu übersehen. Im Folgenden wurde die jeweilige BI-RADS-Kategorie für das SOFIA-Bild vergeben und in die Datenbank eingetragen. Sobald SOFIA-Befunde aufgrund eines unsicheren oder uneindeutigen Bildmaterials oder einer Strukturunklarheit aufgrund möglicher Artefaktbildungen

geboten hatten, wurden der Befund mit BI-RADS 0 bewertet. Folglich wurde ein Second-Look und somit die Erweiterung der ABUS-Befunde mittels HHUS in Betracht gezogen. Wenn der HHUS keine nachweisbaren Läsionen zeigte, wurde der mittels SOFIA erhobene Befund folglich als falsch-positiv bewertet. Ebenfalls wurden SOFIA-Befunde als richtig-positiv beurteilt, wenn im Second-Look tatsächlich maligne Läsionen festgestellt werden konnten.

### **2.3.5. Statistischer Hintergrund**

Die Auswertung der Daten erfolgte Mithilfe des Statistikunternehmens „Medistat GmbH“.

Für die erfassten Daten wurden zunächst deskriptive Statistiken in Form von Kreuztabellen erstellt, um Merkmale in übersichtlicher Darstellung gegenüberzustellen. Dadurch können Häufigkeiten der Befunderkennungen sowie die Abhängigkeiten von den jeweiligen Brustdichtegraden oder Brustgrößen für die einzelnen Methoden beschrieben und miteinander verglichen werden.

Um die jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Methoden hinsichtlich der jeweiligen Brustgröße A/B und C/D gegenüberzustellen, ist auch hier die Darstellung in Form von Kreuztabellen gewählt worden.

Im weiteren Schritt erfolgte die Darstellung von Artefaktereignissen in den SOFIA-Befunden in Form von Kreuztabellen. Hierbei werden die Artefaktereignisse in den jeweiligen Brustdichtegraden von ACR I bis IV sowie Brustgrößengruppen A/B sowie C/D veranschaulicht.

Zur Ermittlung der Detektierbarkeit von Tumoren durch SOFIA in Abhängigkeit von der Tumorgröße wurden mittels deskriptiver Statistik die erkannten und nicht erkannten Befunde hinsichtlich der Tumorgröße sortiert. Die Tumorgröße wurde zuvor bei der Befundung der Ergebnisse des HHUS ermittelt. Anhand eines Box-Plots konnte dargestellt werden, welche Tumore entsprechend ihrer Tumorausdehnung durch SOFIA erkannt oder nicht erkannt wurden.

Für die Darstellung der SOFIA-Zeiterfassung konnte ebenfalls eine deskriptive Tabelle erstellt werden. Es wird darauf hingewiesen, dass in den Ergebnissen der Gesamtauswertungen Differenzen beobachtet werden. Diese sind darauf zurückzuführen, dass in den Berechnungen einzelne Variablen berücksichtigt wurden, die wiederum für einige Brustdaten nicht bestimmt worden sind.



### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1. Deskriptive Darstellung der Studienpopulation**

Die SOFIA-Studie inkludiert mit einer Gesamtanzahl von 995 Brustuntersuchungen bei Patientinnen im Alter von 21 bis 89 Jahren ein großes Kollektiv, das sich aufgrund eines unklaren Mammatumors, bei Verdacht auf ein Mammakarzinom oder im Rahmen der Nachsorge zur Untersuchung vorgestellt hat. Nach Auswahl der zu untersuchenden Merkmale wurden insgesamt 420 Brustscans in die weitere Analyse eingeschlossen.

Das Studienkollektiv erweist insgesamt ein dichtes bis sehr dichtes Brustdrüsengewebe. Von den 420 Brustscans, von denen die Körbchengrößen dokumentiert worden sind, erweist der Großteil eine Körbchengröße B und C. Insgesamt sind 90 Befunde histologisch gesichert worden (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Deskription der Studienpopulation**

<b>Deskription der Studienpopulation</b>	<b>Anzahl</b>	
<b>Gesamtfälle</b>	<b>995</b>	
<b>Fälle mit Kriterien „Brustdichte“ und „Brustgröße“ vorhanden</b>	<b>420</b>	
<b>Alter</b>	<b>21-89</b>	
<b>Brustdichte (ACR)</b>	ACR I	<b>1,7%</b>
	ACR II	<b>17,1%</b>
	ACR III	<b>76,2%</b>
	ACR IV	<b>5%</b>
<b>Brustgrößen (Körbchengröße)</b>	A	<b>1,7%</b>
	B	<b>64,3%</b>
	C	<b>28,6%</b>
	D	<b>5,5%</b>
<b>Histologische Sicherung</b>	Insgesamt	<b>90</b>
	maligne	<b>52</b>
	benigne	<b>38</b>

### 3.2. Statistische Auswertung - Brustgröße

Die Tabelle 3 beschreibt die zusammenfassenden Ergebnisse für SOFIA, den HHUS und die Mammographie in Abhängigkeit von der jeweiligen Brustgröße. Hierbei werden die durch die einzelnen Verfahren diagnostizierten Dignitäten der Läsionen in Abhängigkeit vom Auftreten in kleinen (Körbchengröße A und B) sowie große Brustgrößen (Körbchengröße C und D) gegenübergestellt.

Die Tabelle 3 zeigt zudem eine Gegenüberstellung der drei Methoden als diagnostische Tests und veranschaulicht die Ergebnisse für die Sensitivitäten sowie Spezifitäten.

**Tabelle 3: Zusammenfassende Bewertung von SOFIA, HHUS, Mammographie als diagnostische Tests hinsichtlich der Brustgröße (Sensitivität/Spezifität)**

<b>Brustgröße (Körbchen)</b>		<b>SOFIA</b>	<b>HHUS</b>	<b>Mammo- graphie</b>
<b>Kleine Brustgrößen (A/B)</b>	Spezifität	67,9 %	62,1 %	75,9 %
	Sensitivität	92,3 %	92,5 %	87,5 %
<b>Große Brustgrößen (C/D)</b>	Spezifität	100 %	77,8 %	77,8 %
	Sensitivität	62,5 %	91,7 %	91,7 %
<b>Gesamt</b>	Spezifität	73,5 %	65,8 %	76,3 %
	Sensitivität	87,2 %	92,3 %	88,5 %

Insgesamt werden durch die einzelnen Verfahren in allen Subgruppen hohe Sensitivitäten erreicht. Auffällig ist, dass SOFIA als einzige Methode in großen Brustgrößen nur eine Sensitivität von 62,5% aufweist.

### 3.3. Statistische Auswertung – Brustdichte

Im Tabelle 4 wird die Abhängigkeit des Auftretens von den zuvor stanzbioptisch als benigne und maligne diagnostizierten Läsionen in den unterschiedlichen Brustdichtegraden von ACR I bis ACR IV dargestellt.

**Tabelle 4: Auftreten von Läsionen (benigne vs. maligne) in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR**

			ACR Typ I: Drüsen- gewebe < 25%	ACR Typ II: Drüsen- gewebe 25-50%	ACR Typ III: Drüsen- gewebe 51-75%	ACR Typ IV: Drüsen- gewebe >75%	Gesamt
<b>Histologisch gesicherte Dignität</b>	<b>benigne</b>	Anzahl	0	4	27	7	38
		% von ACR Brustdichte	0,0%	28,6%	41,5%	87,5%	42,2%
	<b>maligne</b>	Anzahl	3	10	38	1	52
		% von ACR Brustdichte	100,0%	71,4%	58,5%	12,5%	57,8%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	3	14	65	8	90
		% von ACR Brustdichte	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Hinsichtlich des Auftretens von Läsionen in Abhängigkeit von der Brustdichte kann in der SOFIA-Studie das gehäufte Auftreten von Strukturveränderungen im dichten (ACR III) und sehr dichten Brustdrüsengewebe (ACR IV) beobachtet werden. Hierbei wird besonders auf das gehäufte Auftreten von malignen Läsionen im dichten und sehr dichten Brustdrüsengewebe (39 von 52 malignen Befunden) hingewiesen.

Folglich werden in Tabelle 5, 6 und 7 für die einzelnen Methoden das Erkennungsvermögen von Läsionen in unterschiedlichen Brustdichte-Kategorien demonstriert.

Hierfür werden die durch das jeweilige Verfahren erkannten und nicht erkannten Befunde dargestellt. Die Läsionen sind je nach Auftreten den entsprechenden Brustdichtegraden von ACR I bis IV zugeordnet.

**Tabelle 5: Befunderkennung durch SOFIA in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR**

			ACR Typ I: Drüsen- gewebe < 25%	ACR Typ II: Drüsen- gewebe 25-50%	ACR Typ III: Drüsen- gewebe 51-75%	ACR Typ IV: Drüsen- gewebe >75%	Gesamt
<b>Befund wurde durch SOFIA erkannt</b>	<b>nein</b>	Anzahl	1	1	8	3	13
		% von ACR Brustdichte	33,3%	11,1%	13,3%	50,0%	16,7%
	<b>ja</b>	Anzahl	2	8	52	3	65
		% von ACR Brustdichte	66,7%	88,9%	86,7%	50,0%	83,3%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	3	9	60	6	78
		% von ACR Brustdichte	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Von den insgesamt 65 Befunden, die durch SOFIA erkannt worden sind, zeigt der Großteil (86,7%) der Befunde ein Auftreten in dichtem Brustdrüsengewebe (ACR III).

**Tabelle 6: Befunderkennung durch den HHUS in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR**

			ACR Typ I: Drüsen- gewebe < 25%	ACR Typ II: Drüsen- gewebe 25-50%	ACR Typ III: Drüsen- gewebe 51-75%	ACR Typ IV: Drüsen- gewebe >75%	Gesamt
<b>Befund wurde durch HHUS erkannt</b>	<b>nein</b>	Anzahl	0	1	0	2	3
		% von ACR Brustdichte	0,0%	7,1%	0,0%	25,0%	3,4%
	<b>ja</b>	Anzahl	3	13	64	6	86
		% von ACR Brustdichte	100,0%	92,9%	100,0%	75,0%	96,6%
<b>Gesamt</b>		Anzahl	3	14	64	8	89
		% von ACR Brustdichte	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Der HHUS hat bei der gleichen Konstellation der Parameter insgesamt 86 der 89 Befunde (96,6%) identifiziert. Der Großteil der erkannten Befunde erweisen ebenfalls ein Auftreten in Brustdrüsengewebe mit ACR III.

**Tabelle 7: Befunderkennung durch die Mammographie in Abhängigkeit von den Brustdichtegraden nach ACR**

			ACR Typ I: Drüsen- gewebe < 25%	ACR Typ II: Drüsen- gewebe 25-50%	ACR Typ III: Drüsen- gewebe 51-75%	ACR Typ IV: Drüsen- gewebe >75%	Gesamt
<b>Befund wurde durch Mammo- graphie erkannt</b>	<b>nein</b>	Anzahl	0	0	6	3	9
		% von ACR Brustdichte	0,0%	0,0%	11,8%	60,0%	12,7%
	<b>ja</b>	Anzahl	3	12	45	2	62
		% von ACR Brustdichte	100,0%	100,0%	88,2%	40,0%	87,3%
	<b>Gesamt</b>	Anzahl	3	12	51	5	71
		% von ACR Brustdichte	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Die Mammographie hat insgesamt 87,3% der 71 Befunde erkannt. Während in Brustdrüsengewebe mit ACR III 88,2% der Befunde erkannt worden sind, beschränkt sich die Befunderkennung in ACR IV im Vergleich zu den beiden anderen Verfahren auf nur 40%.

Im Folgenden werden für alle drei Methoden die Befunde nach der korrekten Erkennung in Abhängigkeit von den jeweiligen Brustdichtegruppen ACR I/II sowie III/IV zusammengefasst. Die korrekte Erkennung bezieht sich hierbei auf die histologisch gesicherte Dignität. Zuletzt können hierdurch die Sensitivitäten und Spezifitäten für die einzelnen Methoden demonstriert und die Methoden als diagnostische Tests hinsichtlich der Brustdichte verglichen werden (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Zusammenfassende Bewertung von SOFIA, HHUS, Mammographie als diagnostische Tests hinsichtlich der Brustdichte (Sensitivität/Spezifität)**

<b>Brustdichte</b>		<b>SOFIA</b>	<b>HHUS</b>	<b>Mammographie</b>
<b>ACR I/II (Drüsengewebe &lt;50%)</b>	Spezifität	100,0%	100%	100%
	Sensitivität	84,6%	92,3%	100%
<b>ACR III/IV (Drüsengewebe &gt;50%)</b>	Spezifität	70,0%	61,8%	73,5%
	Sensitivität	88,2%	92,3%	84,6%
<b>Gesamt</b>	Spezifität	73,5%	65,8%	76,3%
	Sensitivität	87,2%	92,3%	88,5%

Insgesamt können für alle drei Methoden ähnlich hohe Sensitivitäten in den Brustdichtegruppen beobachtet werden. Während in ACR I/II die Mammographie eine Sensitivität von 100% erweist, kann in ACR III/IV ein Abfall der Sensitivität auf 84,6% beobachtet werden. SOFIA erreicht eine vergleichbar hohe Gesamtsensitivität (87,2%) wie der HHUS und die Mammographie. Zu beachten sind bei allen Methoden die niedrigen Spezifitäten in ACR III/IV im Vergleich zu ACR I/II.

### **3.4. Statistische Auswertung - Artefakt ereignisse**

Ein weiterer Analysepunkt stellt die Entstehung von Artefakten bei SOFIA dar, die während der Auswertung der SOFIA-Befunde registriert worden sind. Es erfolgt eine Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Artefaktbildung sowie den Faktoren der Brustgröße und der Brustdichte. Als Artefakte werden Befunde definiert, die aufgrund von unklaren Bildphänomenen wie z.B. Schallauslöschungsphänomene keine sichere Beurteilung bezüglich der Dignität erhalten können. Folglich werden jeweils die Abhängigkeit der Artefaktbildung von der Brustgröße und Brustdichte dargestellt (siehe Tabelle 9 und 10).

**Tabelle 9: Artefaktbildung bei SOFIA in Abhängigkeit von der Brustgröße**

Artefakte	Brustgröße (Körbchen)		Gesamt
	Kleine Brustgrößen (A/B)	Große Brustgrößen (C/D)	
<b>nein</b>	249 (90,5%)	37 (25,9%)	286 (68,4%)
<b>Ja</b>	26 (9,5%)	106 (74,1%)	132 (31,6%)
<b>Gesamt</b>	275 (100,0%)	143 (100,0%)	418 (100,0%)

Bei der Gegenüberstellung der Artefaktbildung in Abhängigkeit von der Brustgröße können die häufigsten Artefaktereignisse in großen Brustgrößen (74,1%) beobachtet werden.

**Tabelle 10: Artefaktbildung bei SOFIA in Abhängigkeit von der Brustdichte**

Artefakte	ACR I <25%	ACR II 25-50%	ACR III 51-75%	ACR IV >75%	Gesamt
<b>Nein</b>	5 (71,4%)	61 (84,7%)	213 (67,0%)	7 (33,3%)	286 (68,4%)
<b>Ja</b>	2 (28,6%)	11 (15,3%)	105 (33,0%)	14 (66,7%)	132 (31,6%)
<b>Gesamt</b>	7 (100,0%)	72 (100,0%)	318 (100,0%)	21 (100,0%)	418 (100,0%)

Von den insgesamt 418 3D-Brustdatensätze haben sich 132 Befunde (31,6%) als Artefakte geäußert. Die häufigsten Artefaktereignisse können in dichter sowie sehr dichter Brust (ACR III: 33,0% und ACR IV: 66,7%) beobachtet werden.



### 3.5. Statistische Auswertung - Tumorgroße

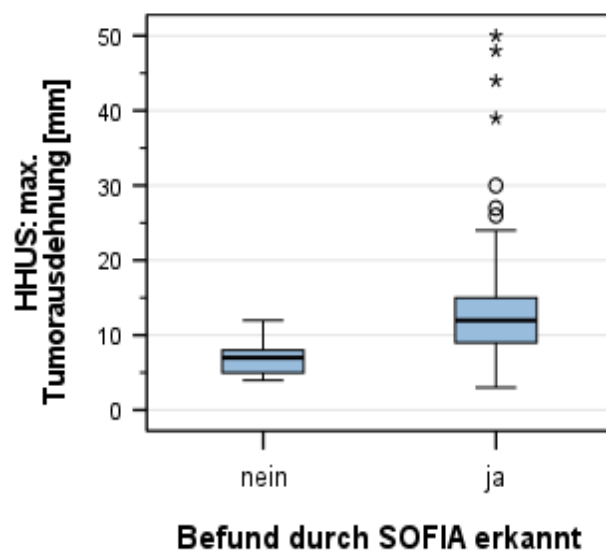
In diesem Kapitel erfolgt die Analyse der Erkennbarkeit von Tumoren durch SOFIA hinsichtlich der Tumorgroße. Ziel dabei ist die Ermittlung der Tumorgroße, die eine sichere Detektion von Läsionen durch SOFIA gewährleistet.

In der Tabelle 11 werden die Befunde aufgeführt, die nach ihrer maximalen Tumorausdehnung im HHUS durch SOFIA erkannt und nicht erkannt worden sind.

**Tabelle 11: Befunderkennung durch SOFIA hinsichtlich der Tumorgroße**

Befund wurde durch SOFIA erkannt		N	Mittel- wert	Std. Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
							25.	50.	75.
<b>Nein</b>	<u>HHUS</u>	13	7,08	2,216	4	12	5	7	8,5
	maximale Tumor- ausdehnung [mm]								
<b>Ja</b>	<u>HHUS</u>	60	14,97	9,803	3	50	9	12	15
	maximale Tumor- ausdehnung [mm]								

Von den insgesamt 73 Befunden konnten 60 der Läsionen durch SOFIA erkannt werden, die im HHUS eine mittlere Tumorgroße von 14,97mm erwiesen haben. Bei den restlichen 13 Befunden ist die Befunderkennung durch SOFIA aufgrund einer deutlich kleinen Tumorgroße (Mittelwert: 7,08mm) nicht möglich gewesen.



**Abbildung 6: Befunderkennung durch SOFIA in Bezug zur maximalen Tumorausdehnung im HHUS**  
SOFIA erkennt Tumore ab einer Tumorgöße von ca. 9mm.

Anhand einer AUC-Analyse kann beobachtet werden, dass SOFIA ab einer Tumorgöße von ca. 9mm eine Tumorerkennbarkeit erweist. Auf die genaue AUC-Analyse wird hierbei nicht eingegangen. Die Abbildung 6 zeigt, dass Befunde unter 9mm durch SOFIA nicht erkannt werden.

**Tabelle 12: Teststatistik<sup>a</sup> – Befund hinsichtlich der maximalen Tumorausdehnung (im HHUS) durch SOFIA erkannt**

HHUS : maximale Tumorausdehnung [mm]	
Mann-Whintey U	97,000
Wilcoxon W	188,000
Z	-4,237
Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	0,000

<sup>a</sup>Gruppenvariable: Befund wurde durch SOFIA erkannt

In Tabelle 12 kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Tumoren nachgewiesen werden, die durch SOFIA erkannt und nicht erkannt worden sind. SOFIA erkennt Tumore abhängig von der Tumorgöße ( $p = <0,001$ ).

### 3.6. Statistische Auswertung - Zeiterfassung

Ein weiterer Analysepunkt ist die zeitliche Erfassung der Bildakquisition sowie Bildauswertung bei SOFIA, die in der Tabelle 13 zur Darstellung kommt.

**Tabelle 13: Zeiterfassung der Bildakquisition und Bildauswertung bei SOFIA**

	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25.	50.	75.
<b>SOFIA Dauer der Bildakquisition [min]</b>	413	10	1,347	6	14	9	10	11
<b>SOFIA Dauer der Bildauswertung [min]</b>	414	2,69	1,072	1	10	2	3	3

Bei insgesamt 413 Befunden wird eine Akquisitionszeit von durchschnittlich 10 Minuten pro Untersuchung benötigt. Diese Zeit umfasst die Vorbereitung der Patientin durch das medizinische Personal bis hin zur bilateralen Bilderfassung durch SOFIA.

Die Bildauswertung durch den Untersuchenden erfordert eine durchschnittliche Auswertungszeit von 2,64 Minuten. Insgesamt wird für die Bildakquisition sowie Bildauswertung eine durchschnittliche Zeit von 12,69 Minuten pro Untersuchung benötigt.

## **4. DISKUSSION**

In Deutschland sowie in Ländern der industrialisierten Welt zählt Brustkrebs zu den mit Abstand häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2022).

Die Mammographie ist ein etabliertes Screeningverfahren des Mammakarzinoms. Der HHUS wird als zusätzliches Tool zur Erweiterung der Diagnostik verwendet. Anatomische Faktoren wie beispielsweise eine hohe Brustdicke sind bekannte Ursachen für die eingeschränkte Aussagekraft der Mammographie. Durch den zusätzlichen Einsatz des HHUS kann allerdings eine hohe Sensitivität erreicht werden. Auch die Brustgröße kann eine Grundlage für eingeschränkte Beurteilbarkeit darstellen.

Der ABUS bietet eine mögliche, innovative Alternative zu den konventionellen Verfahren und existiert bereits in verschiedenen Ausführungen. In zahlreichen Studien erfolgt der Vergleich der konventionellen Verfahren mit dem ABUS hinsichtlich der Erkennbarkeit von Tumoren in Abhängigkeit z.B. der Brustdicke sowie der Tumorgröße. In dieser Studie konnte erstmals ein neuartiges ABUS in der klinischen Anwendung evaluiert werden, bei denen, im Gegensatz zu den bisherigen Systemen, die Patientin in Bauchlage untersucht wird. So wird die zu untersuchende Brust in sehr kurzer Zeit und ohne notwendige Neupositionierung der Patientin automatisch gescannt.

### **4.1. Brustgröße als limitierendes Kriterium**

Die Brustgrößenverteilung im Studienkollektiv von 420 Brustuntersuchungen erweist, dass ein Großteil (82,9%) der Teilnehmerinnen eine Körbchengröße B und C beobachten lässt. Dies entspricht der nationalen Brustgrößenverteilung (Laenderdaten.info, 2023). Somit sind sowohl kleine als auch große Brustgrößengruppen im Rahmen der Analyse der diagnostischen Aussagequalität der Methoden von erheblicher Bedeutung.

Die Brustgröße zählt zu den wichtigsten sowie potentiell limitierenden Kriterien der Läsionserkennung. Im Gesamtkollektiv und bei kleinen Brustgrößen erreicht die SOFIA eine hohe Sensitivität von 87,2% sowie 92,3% und ist in diesen Gruppen der Mammographie (Gesamtkollektiv: 88,5% ; kleine Brustgrößen: 87,5%) und dem HHUS (Gesamtkollektiv: 92,3% ; kleine Brustgrößen: 92,5%) eine gleichwertige Methode.

Dieser Zusammenhang kann in der Studie von Vourtsis und Kachulis ebenfalls beobachtet werden.

Vourtsis und Kachulis, die anhand einer großen Kohortenstudie von 1886 Patientinnen die Visualisierung und Charakterisierung von Brustläsionen analysiert haben, betrachten den ABUS ebenfalls als eine dem HHUS gleichwertige Methode und liefern ähnliche Ergebnisse wie die SOFIA-Studie (Vourtsis and Kachulis, 2018).

Golatta et al. legen das Augenmerk auf die Interobserver-Reliabilität sowie auf den Vergleich der

Ergebnisse des ABUS, HHUS und der Mammographie. Bei den 84 Brustuntersuchungen ergibt sich für den ABUS eine Sensitivität von 82%, 100% für den HHUS sowie 90% für die Mammographie (Golatta et al., 2013). Diese Ergebnisse spiegeln sich in der vorliegenden SOFIA-Studie ebenfalls wider und können durch die Option der zusätzlichen, koronalen Ebene und somit der 3D-Darstellung des ABUS begründet werden.

Der ABUS bietet anhand der 3D-Darstellung die zusätzliche Erfassung der koronalen Ebene, die in der 2D-Darstellung des herkömmlichen HHUS nicht abgebildet werden kann. Diese zusätzliche Rekonstruktionsebene ermöglicht die ausgedehntere Darstellung des Brustdrüsengewebes und die Erkennung von Architekturverzerrungen als Zeichen für das Vorhandensein einer potentiellen Läsion. Zudem ist die Differenzierung der Dignität von Brustläsionen anhand spezifischer Eigenschaften möglich (Chen et al., 2015; Wojcinski et al., 2011; Wojcinski et al., 2013). Das Retraktionsphänomen wird als ein unabhängiger und signifikanter Faktor bei der Differenzierung von Brustläsionen beschrieben. Dieses ist ein 3D-typisches, echoarmes, sternenförmiges Muster im Randbereich einer Läsion, welches als ein typisches Malignitätskriterium in der koronalen Ebene erfasst werden kann (Kim et al., 2020; Van Zelst, Jan C M et al., 2015; Watermann et al., 2005). Zudem wird ein echoarmes Randzeichen zwischen Tumor und Umgebungsgewebe als Ausdruck der Malignität begründet, die ebenfalls in der koronalen Ebene zur Darstellung kommt (Ashkar et al., 2006).

Durch die Erweiterung der Interpretationsmöglichkeit anhand einer zusätzlichen Darstellungsebene offeriert der ABUS eine präzisere Evaluation des Läsionsausmaßes als der HHUS (Li et al., 2013; Rella et al., 2018). Auch in der SOFIA-Studie lässt sich während der Bildauswertung das Retraktionsphänomen beobachten und stellt ein erweitertes Tool zur Differenzierung von Brustläsionen dar.

Betrachtet man in der vorliegenden Studie jedoch die einzelnen Gruppen der Brustgrößen (kleine und große Brustgrößen), können Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden beobachtet werden.

Im Vergleich zu den konventionellen Methoden verfügt SOFIA bei großen Brustgrößen eine signifikant geringere Sensitivität als die Mammographie und der HHUS. Die zunehmende Brustgröße stellt somit einen limitierenden Faktor für die diagnostische Aussagekraft des ABUS dar.

Hierbei zeigt SOFIA in kleinen Brustgrößen eine Sensitivität von 92,3%, während die Sensitivität in großen Brustgrößen signifikant auf 62,5% sinkt. Der HHUS sowie die Mammographie erweisen mit einer Sensitivität von 91,7% sowie 91,7% in großen Brustgrößen eine konstant hohe, diagnostische Sicherheit.

An et al. konzentrieren sich in ihrer Studie auf die Bedeutung der Bildqualität für eine erfolgreiche Charakterisierung von Läsionen beim ABUS und HHUS (An et al., 2015). Eine mögliche Ursache für eine eingeschränkte Bildbeurteilung beim ABUS wird in der großen Brustgröße wahrgenommen. Dies erklärt ebenfalls die in der SOFIA-Studie nachgewiesene, niedrige Sensitivität in großen Brustgrößen.

Lateral lokalisierte Tumore können aufgrund der mangelhaften Darstellung der Brustperipherie bei großen Brustgrößen nicht sicher beurteilt werden.

Die Untersuchungen der bisher bekannten ABUS-Systeme gestalten sich in Rückenlage und ermöglichen anhand eines integrierten Ultraschallarms das Umfahren der Brust in verschiedenen Ebenen. In Rückenlage können bei großen Brustgrößen zusätzliche Scans durch manuelle Neupositionierung des Ultraschallarms durchgeführt werden, sodass das gesamte Brustvolumen erfasst werden kann. Im Unterschied zu diesen ABUS-Systemen wird beim SOFIA-System die Untersuchung in Bauchlage durchgeführt. Die Brust wird hierfür in das Ultraschallfenster platziert, das einen Durchmesser von ca. 20cm zeigt. Wenn jedoch die Brust ein größeres Volumen aufweist als das Ultraschallfenster, kann die Brust nicht vollständig gescannt werden. Sollten Befunde in diesen Bereichen vorliegen, ist die Detektion somit nicht möglich.

Zudem können aufgrund der runden Scaneinheit des SOFIA axilläre Ausläufer nicht sicher abgebildet werden, sodass die Auswertung der Befunde in diesem Bereich ebenfalls limitiert wird.

Ein weiterer Grund für die begrenzte Sensitivität des SOFIA in großen Brustgrößen kann in der Eindringtiefe der Ultraschallsonde bestehen. Diese beschränkt sich bei SOFIA auf ca. 6cm, sodass in großen Brustgrößen tiefer gelegene Läsionen nicht erfasst werden können.

Im Gegensatz zum SOFIA wird in der vorliegenden Studie die diagnostische Sicherheit des HHUS durch die zunehmende Brustgröße jedoch nicht beeinträchtigt. Die insgesamt signifikant hohen Sensitivitäten in kleinen Brustgrößen (92,5%) und in großen Brustgrößen (91,7%) erklären, dass sich die korrekte Läsionserkennung durch den HHUS unabhängig von der Größe der untersuchten Brust verhält.

In der aktuellen Literatur wird die Aussagequalität des HHUS hinsichtlich der Brustgröße nicht explizit erforscht. Allerdings können ähnliche Beobachtungen demonstriert werden.

Beispielsweise bestätigen Watermann et al. sowie Skaane et al. hierbei den großen Vorteil im konventionellen HHUS insbesondere in der Flexibilität einer Untersuchung durch die handgeführte Ultraschallsonde (Skaane et al., 2015; Watermann et al., 2005).

Der HHUS bietet aufgrund der flexibel einstellbaren Ultraschallsonde im Vergleich zum ABUS die Möglichkeit der dynamischen Untersuchung. Es können unterschiedliche Darstellungswinkel sowie verschiedene Ebenen im Gewebe eingestellt, Strukturveränderungen fokussiert und Charaktereigenschaften abklärungsbedürftiger Läsionen zuverlässiger dargestellt werden. Der Kompressionsdruck des Ultraschallkopfs kann modifiziert und Rückschlüsse über die hierbei entstehende Läsionsbeschaffenheit gezogen werden. Durch die Flexibilität der Sonde kann im Vergleich zum SOFIA das gesamte Brustvolumen begutachtet werden. Der ABUS bietet vergleichsweise nur feste Parameter.

In der SOFIA-Studie wird die Aussagequalität der Mammographie durch die zunehmende Brustgröße

nicht reduziert. So können sowohl bei großer Brustdrüse eine Sensitivität von 91,7% als auch bei kleiner Brustdrüse durchweg eine hohe Sensitivität von 87,5% erreicht werden.

Im Gegensatz zu SOFIA wird also für die Mammographie kein signifikanter Abfall der diagnostischen Sicherheit bei zunehmender Brustgröße nachgewiesen.

Diese Angaben für die Mammographie spiegeln sich in der Studie von Golatta et al. wider, die die Sensitivität der Mammographie (90%) ähnlich hoch beschreibt wie im Gesamtkollektiv der SOFIA-Studie mit 88,5% (Golatta et al., 2013).

Ein möglicher Grund für die Ergebnisse besteht im Ablauf einer Untersuchungseinheit. Die Untersuchung durch eine Mammographie erfolgt durch die Positionierung der Brust auf einem Röntgenfilmtisch. Anhand einer Kompressionsplatte wird die Brust vorsichtig fixiert und flach gedrückt. Entscheidendes Kriterium für eine optimale Bilddarstellung besteht im Kompressionsdruck. Je flacher die Brust gepresst wird, umso schärfer sind die Bildergebnisse. Unterschiedliche Brustgrößen führen demnach nicht zur Limitation in der Bildgebung.

Eine ähnliche Studie von Kotsianos-Hermle et al. bekräftigt eine vergleichbare Sensitivität des ABUS (97,5%) und des HHUS (96,5%) ohne signifikanten Unterschied beider Methoden bezüglich einer Läsionserkennung (Kotsianos-Hermle, Hiltawsky et al., 2009). Für die Mammographie wird allerdings eine nur begrenzte Sensitivität von 76,5% beobachtet und als vergleichsmäßig gering reliable Methode präsentiert. Die Ergebnisse von Kotsianos et al. bezüglich der Mammographie kann in der SOFIA-Studie somit nicht bestätigt werden.

Die Begründung hierfür kann in der Anwendung einer digitalen Mammographie in der SOFIA-Studie basieren. Hierbei werden Daten digital gespeichert und computergestützt ausgewertet. Der auswertende Arzt hat am Bildschirm die Möglichkeit, Details zu vergrößern und die Kontraststärke zu variieren. Dies erleichtert die Spezifizierung unklarer Läsionen im Vergleich zur konventionellen Mammographie, die in der Studie von Kotsianos et al. zur Anwendung kommt und auf Basis der Röntgenfilmdiagnostik mit Entstehung eines einmaligen Röntgenbildes beruht.

Des Weiteren ergibt sich hinsichtlich der Spezifitäten der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden folgendes Bild:

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so erreicht SOFIA mit 73,5% eine ähnlich hohe Spezifität, wie die Mammographie mit 76,3%. Der HHUS weist mit 65,8% eine geringe Spezifität auf. Dies ist passend zur gängigen Literatur. Chang et al. beweisen in einer weiteren Studie bei der Auswertung von ABUS-Befunden ebenfalls deutlich niedrige Spezifitäten. Diese werden für den ABUS sogar bei 56,3% bis 66,7% beschrieben (Chang et al., 2011b).

Auch berichten Golatta et al. über niedrigere Spezifitäten beim ABUS von 58-83%. Analog zur SOFIA-Studie wird für den HHUS sogar eine deutlich niedrigere Spezifität von 25% beobachtet (Golatta et al., 2013). Hierbei muss darauf hingewiesen werden, dass bei Golatta et al. ein ähnliches Studiensetting

mit ebenfalls einer insgesamt niedrigen Fallzahl an 84 Läsionen besteht. Die Auswirkung der Brustgröße auf die Detektierbarkeit stellt jedoch kein Analysepunkt dar.

Werden die einzelnen Brustgrößegruppen betrachtet, so begrenzt sich in kleinen Brustgrößen die Spezifität von SOFIA auf nur 67,9%, während die Mammographie eine höhere (75,9%) und der HHUS eine niedrigere Spezifität (62,1%) erreicht.

In großen Brustgrößen werden insgesamt höhere Spezifitäten beobachtet. SOFIA ergibt die höchste Spezifität mit 100% im Vergleich zur Mammographie (77,8%) und zum HHUS (77,8%). SOFIA erweist, analog zu bestehenden Studien, in allen Gruppen der Brustgrößen sowie im Gesamtkollektiv eine insgesamt höhere Spezifität als der HHUS.

Somit ist die Größe der Brust kein negativer Einflussfaktor auf die Spezifität der SOFIA-Untersuchung. Die vergleichsmäßig geringen Spezifitäten des HHUS, die in allen Brustgrößengruppen nachweisbar sind, entspricht den bereits aufgeführten Ergebnissen der Literatur.

Die Detektierbarkeit von Läsionen wird mit der Tumorgröße, Form der Läsion sowie den Veränderungen des Umgebungsgewebes im Bereich des Tumors in Zusammenhang gestellt. Läsionen, die keine ovale oder runde Form, kein umgebendes Randzeichen oder spezifische Gewebeveränderungen zum umliegenden, fibroglandulären Gewebe aufweisen, können erschwerter ermittelt werden. Dies könnte eine mögliche, weitere Erklärung der insgesamt niedrigen Spezifitäten kennzeichnen.

Das echoreiche Randzeichen (=„hyperechoic rim sign“) hingegen verdeutlicht ein typisches Merkmal der meisten benignen Tumoren, das bei malignen Befunden aufgrund der invasiven oder adhäsiven Eigenschaften nicht beobachtet wird (Chen et al., 2013). Dieses spezifische Merkmal wird hauptsächlich im ABUS in der koronalen Ebene identifiziert und kann das Detektieren von benignen Läsionen erleichtern. Aufgrund der fehlenden koronalen Ebene, des lateralen Echosignalverlusts sowie der ungenügenden Bildauflösung ist dieses spezifische Merkmal im herkömmlichen, zweidimensionalen HHUS nicht darstellbar (Chen et al., 2015). Dieser Zusammenhang könnte die in den demonstrierten Studien sowie in der vorliegenden SOFIA-Studie die nachgewiesene, höhere Spezifität des ABUS im Vergleich zum HHUS erklären.

Zusammengefasst erweist sich SOFIA neben der Mammographie und dem HHUS insgesamt als eine vergleichbar gute Methode. Die Aussagequalität des SOFIA wird durch die zunehmende Brustgröße begrenzt, während die Mammographie und der HHUS durch die Größe der untersuchten Brust nicht beeinträchtigt werden. Die Detektion von Strukturveränderungen in großen Brustgrößen wird bei SOFIA aufgrund mangelhafter Darstellung peripherer Brustdrüsenabschnitte bei kleinem Schallfenster, der Untersuchungsposition in Bauchlage sowie der limitierten Eindringtiefe erschwert. Die koronale Ebene bietet allerdings die Möglichkeit der Charakterisierung von Tumoren anhand von spezifischen Malignitäts- sowie Benignitätszeichen, sodass die Differenzierung von Läsionen bezüglich ihrer Dignität



erleichtert werden kann. Diese Ebene kann mit den konventionellen, zweidimensionalen Methoden aufgrund der fehlenden 3D-Darstellung nicht visualisiert werden.

#### **4.2. Brustdichte und Artefaktereignisse**

Die zunehmende Brustdichte stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Mammakarzinom dar (Freer, 2015; Sprague et al., 2016). Bereits die Brustdichte von 50-74% stellt ein 2,9 mal größeres Risiko für Mammakarzinom dar als bei einer Brustdichte unter 10% (McCormack and dos Santos Silva, 2006). Frauen mit einer Brustdichte von über 75% haben sogar ein 4- bis 6-Mal höheres Risiko für die Erkrankung an Mammakarzinom als Frauen mit einer Brustdichte unter 10% (Boyd et al., 1995; Yaghjian et al., 2015).

Das Patientenkollektiv der SOFIA-Studie spiegelt diesen Sachverhalt wider. Der Großteil der histologisch gesicherten Befunde zeigen ein gehäuftes Auftreten in dichtem Brustdrüsengewebe. Von den 52 als maligne gesicherten Befunde können durchweg 38 Läsionen in dichtem Brustdrüsengewebe (ACR III) detektiert werden.

Deswegen befassen sich auch weitere, zahlreiche Studien mit der Auswirkung der Brustdichtegrade auf die diagnostische Sicherheit der bildgebenden Verfahren wie Mammographie, HHUS und des ABUS. Auch in der SOFIA-Studie wird die Brustdichte als ein weiteres, potentiell limitierendes Kriterium der einzelnen Verfahren analysiert. Im Studienkollektiv kann zumal beobachtet werden, dass ein Großteil der Brustdrüsen einen dichten und sehr dichten Brustdrüsenanteil (ACR III und ACR IV mit 81,2%) erweist.

Hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit kann für alle drei Methoden bei zunehmender Brustdichte ein signifikanter Abfall der Spezifität beobachtet werden.

In ACR I/II erreichen alle drei Methoden jeweils eine hohe Spezifität von 100%. Die Mammographie ergibt in ACR III/IV mit 73,5% sowie im Gesamtkollektiv mit 76,3% vergleichsmäßig die höchste Spezifität. Der ABUS zeigt in ACR III/IV (70,0%) sowie im Gesamtkollektiv (73,5%) eine ähnliche Spezifität wie die Mammographie. Der HHUS erweist geringere Spezifitäten mit 61,8% (ACR III/IV) sowie 65,8% (Gesamtkollektiv). Dennoch muss festgehalten werden, dass SOFIA dem HHUS und der Mammographie in der Spezifität nicht unterlegen ist. Der HHUS erweist in der SOFIA-Studie auch hinsichtlich der Brustdichte vergleichsmäßig deutlich geringere Spezifitäten, die der Literatur wie beispielsweise der Studie von Golatta et al. entspricht.

In der aktuellen Literatur können jedoch auch variierende Ergebnisse beobachtet werden. In der Studie von Ali et al. wird die Brustkrebsdiagnostik durch die einzelnen Methoden in mammographisch dichtem Brustdrüsengewebe (ACR C/D) erforscht. Bei einer Fallzahl von insgesamt 64 Läsionen werden für die einzelnen Methoden deutlich höhere Spezifitäten erreicht als in der SOFIA-Studie. Für die Mammographie wird eine Spezifität von 91,6%, für den HHUS 88,89% und für den ABUS von 77,78%

beschrieben. Der ABUS erreicht, im Gegensatz zu SOFIA, eine niedrige Spezifität im Vergleich zur Mammographie und zum HHUS (Ali et al., 2020). Ein Vergleich zwischen ACR I/II sowie ACR III/IV wird jedoch in der Studie von Ali et al. nicht durchgeführt.

Als eine mögliche Begründung in der starken Variation der Spezifitäten zwischen ACR I/II und ACR III/IV könnte in der niedrigen Fallzahl der benignen Läsionen angesehen werden. Bereits einzelne Fehlinterpretationen führen zu einer deutlich größeren Abweichung der Ergebnisse.

Betrachtet man in der SOFIA-Studie die einzelnen Methoden hinsichtlich der Sensitivität, so erweisen sich SOFIA und der HHUS als gleichwertige Methoden.

Im Gegensatz zum SOFIA und HHUS führt die zunehmende Brustdrüsendichte zu einem signifikanten Abfall der Sensitivität der Mammographie. Trotz vergleichbarer Sensitivität der Mammographie im Gesamtkollektiv von 88,5% sowie einer hohen Sensitivität in ACR I/II mit 100% kann in ACR III/IV eine signifikant geringere Sensitivität mit 84,6% beobachtet werden. Auch bei der Befunderkennung kann die erheblich reduzierte Tumordetektierbarkeit bei steigender Brustdichte beobachtet werden (ACR II: 100% ; ACR III: 88,2% ; ACR IV: 40%).

Daraus resultiert, dass die Detektion von Läsionen in der Mammographie bei zunehmender Brustdichte limitiert wird. Diese Erkenntnis kann durch zahlreiche Studien ebenfalls belegt werden.

In der Studie von Wang et al. werden ähnliche Ergebnisse beschrieben wie die in der SOFIA-Studie. 72,7% der 155 Teilnehmerinnen haben eine mammographische Brustdichte von ACR III und IV gezeigt. Die Sensitivität des HHUS (93,2%) sowie ABUS (96,1%) werden als signifikant höher beschrieben als für die Mammographie mit 83,5% (Wang, Z. L. et al., 2012). Auch in weiteren Literaturen wird für die Mammographie eine ähnlich hohe Gesamtsensitivität von 85% beschrieben und lässt bei zunehmender Brustdichte eine Reduktion der Sensitivität auf 47,8-64,4% beobachten (Kolb et al., 2002; Thigpen et al., 2018). Bei Frauen mit einer Brustdichte von über 75% wird sogar eine Sensitivität von unter 48% beschrieben (Wilczek et al., 2016).

Leconte et al. belegen ebenfalls die Abhängigkeit des Detektionspotentials der Mammographie von der Brustdichte. In dieser Studie werden die Sensitivitäten der Mammographie und mit dem anschließend zusätzlichen Einsatz des HHUS zur Erkennung von nicht palpablen Brusterkrankungen bei Patientinnen mit geringgradig dichtem Gewebe (ACR I/II) gegenüber dichtem Gewebe (ACR III/IV) verglichen. Die Sensitivität der alleinigen Mammographie in geringgradig dichtem Gewebe äußert sich bei 80%, während in dichtem Gewebe die Sensitivität auf nur 56% beschränkt ist (Leconte et al., 2003). Bae et al. diskutieren in der Studie die Gründe für die Nichterkennung von Tumoren in der Mammographie im Screening-Setting. Insgesamt werden in der Mammographie von den 335 Tumoren 263 (78%) aufgrund einer Überlagerung durch dichtes Brustdrüsengewebe nicht erkannt. Davon sind 74% in ACR III und 90% in ACR IV zu beobachten (Bae et al., 2014). Dies begründet den Zusammenhang, dass insgesamt 10-50% der Tumoren mammographisch nicht nachweisbar sind (Lenihan and Brem,

2013).

Die Ursache für die reduzierte Aussagekraft der Mammographie in dichtem Gewebe besteht darin, dass Tumoren durch umgebendes, dichtes Gewebe verdeckt werden können. Durch den ähnlichen Dichtegrad wie das umliegende Gewebe oder aufgrund der höheren Dichte des Drüsengewebes können Tumoren maskiert werden (Kelly and Richwald, 2011).

In der SOFIA-Studie erweist der HHUS im Gegensatz zur Mammographie eine von der Brustdichte unabhängige Läsionserkennung. Der HHUS erreicht insbesondere in ACR III/IV sowie auch im Gesamtkollektiv hohe Sensitivitäten (ACR I/II: 92,3% ; ACR III/IV: 92,3%). Bei zunehmender Brustdichte kann im Vergleich zur Mammographie kein signifikanter Abfall der Sensitivität beobachtet werden.

Brem et al. bekräftigen demnach, dass der Einsatz vom HHUS besonders die Detektion von kleinen, nodal-negativen Brustkrebsarten bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe signifikant erhöht (Brem et al., 2015). Die Sensitivität für das Screening mit dem HHUS bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe wird von Crystal et al. sogar bei 100% beschrieben (Crystal et al., 2003).

In der Sonographie wird dichtes Drüsengewebe als eine echoreiche Aufnahme dargestellt. Da allerdings die meisten malignen Strukturen sonographisch echoarm abgebildet werden, können sich Karzinome im dichten Brustdrüsengewebe sonographisch abheben und die Diagnosestellung erleichtern (Thigpen et al., 2018).

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Prüfung der Aussagequalität bei zusätzlichem Einsatz des HHUS oder ABUS im Rahmen eines Mammographiescreenings bei dichter Brust. Es ist evidenzbasiert, dass der zusätzliche Einsatz des HHUS zu einer höheren Erkennungsrate von Brustkrebs führt. Scheel et al. konnten diesbezüglich beweisen, dass der Einsatz von HHUS zu einer zusätzlichen Detektion von 0,3-7,7 malignen Läsionen pro 1000 Untersuchungen geführt hat (Scheel et al., 2015). Auch bestätigen Lee et al. die steigende Brustkrebsdetektion der Mammographie durch die Ergänzung des HHUS (Lee et al., 2017). Allerdings muss die bisher fehlende Evidenz für eine Mortalitätsreduktion durch den HHUS berücksichtigt werden (Scheel et al., 2015). Der zusätzliche Einsatz des HHUS ist jedoch kein Bestandteil der SOFIA-Studie.

Dennoch muss berücksichtigt werden, dass der HHUS eine vom ärztlichen Personal durchgeführte Untersuchung darstellt. Die Untersuchungsergebnisse sind somit abhängig vom Ausbildungsstand des durchführenden ärztlichen Personals und können nachträglich nicht rekonstruiert werden. Hierdurch kann eine hohe falsch-positive Befundung verursacht werden, die mit einer höheren Stanzbiopsierate einhergeht. Insgesamt stünden jedoch für einen eventuellen Einbau des HHUS in das Mammographiescreening zu wenig ausgebildete Ärztinnen und Ärzte zur Verfügung.

SOFIA erweist sich in der Studie dagegen als eine gleichwertige Methode wie der HHUS. Die Ergebnisse des SOFIA (ACR I/II: 84,6% ; ACR III/IV: 88,2% ; Gesamtkollektiv: 87,2%) lassen ähnliche Sensitivitäten beobachten wie der HHUS. Eine signifikant geringere Sensitivität bei zunehmender Brustdichte kann

nicht beobachtet werden. Die Sensitivität der SOFIA-Methode erweist sich somit ebenfalls als unabhängig von der Brustdichte.

In der Literatur werden unterschiedliche Ergebnisse dargestellt. Kelly et al. beschreiben in der Studie die Detektion von Brustkrebs mit einem ABUS und der Mammographie in dichtem Brustdrüsengewebe. Für den ABUS wird bei einer Gesamtanzahl von 57 malignen Läsionen eine Sensitivität von 67% demonstriert (Kelly et al., 2010). In der Studie von Kelly et al. wird für den ABUS eine im Vergleich zum SOFIA deutlich niedrige Sensitivität in dichtem Brustdrüsengewebe erreicht.

Brem et al. demonstrieren in der Studie die Ergebnisse der Brustkrebsdetektion in dichtem Brustdrüsengewebe sowohl bei alleinigem Einsatz der Mammographie und des ABUS sowie bei Kombination beider Methoden. Auffällig ist, dass 28 der 30 invasiven Karzinome (93,3%) durch den alleinigen Einsatz des ABUS erkannt worden sind. Diese Studie ergibt somit ähnliche Ergebnisse wie die SOFIA-Studie.

Eine neuere Studie von Ali et. al berichtet über die diagnostische Sicherheit der einzelnen Methoden in dichtem Brustdrüsengewebe (ACR C/D). Für den ABUS wird sogar eine höhere Sensitivität (92,86%) beobachtet als für den HHUS mit 89,29% (Ali et al., 2020).

Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu den herkömmlichen Methoden bestehende, gleichwertige Sensitivität des SOFIA könnte in der 3D-Methodik und somit der erweiterten Bilddarstellung durch die koronale Ebene bestehen.

Trotz der hohen Sensitivität in dichtem Brustdrüsengewebe ist für SOFIA eine insgesamt hohe Rückrufrate in dichtem und extrem dichtem Brustdrüsengewebe nachweisbar. Dabei ist die hohe Rückrufrate der SOFIA-Aufnahmen auf die Artefaktbildung zurückzuführen. In der SOFIA-Studie können in ACR III 33,0 % der insgesamt 418 Befunde als Artefakte beschrieben werden, während in ACR IV eine deutlich höhere Artefaktrate von 66,7% nachweisbar ist. Die zunehmende Brustdichte begünstigt somit die Entstehung von Artefakten. Durch die Artefaktbildung wird nicht nur die Bildqualität beeinflusst, sondern hat auch eine unsichere Bildinterpretation zur Folge. Somit ist eine abschließende Beurteilung nicht möglich.

Der insuffizient regulierbare Kompressionsdruck bei SOFIA könnte einen ausschlaggebenden Faktor in der Artefaktentstehung, besonders in dichtem und extrem dichtem Brustdrüsengewebe, darstellen. Aufgrund des dichten Drüsenparenchyms und des hohen Anteils an straffen Cooper-Ligamenten können Schallauslöschungsphänomene verursacht werden. Die so entstehenden Schallschatten können Läsionen maskieren, sodass eine lückenlose Beurteilung der Brust nicht sicher möglich ist.

Im konventionellen HHUS werden im dichten Brustdrüsengewebe weniger Artefakte beobachtet, da die untersuchende Person den Kompressionsdruck variieren sowie Winkeländerungen mit der Ultraschallsonde vornehmen kann. Folglich können viele der Artefakte als solche erkannt und für eine sichere Beurteilung umgehend geklärt werden.

Kelly et al. beziehen sich in der Studie unter anderem ebenfalls auf die Rückrufrate des ABUS und somit auf die Notwendigkeit einer weiteren Diagnostik. Der ABUS erfordert bei 7,2% von 6425 Befunden in dichtem Brustdrüsengewebe eine weitere Diagnostik, während sich für die Mammographie dieser Wert auf 4,2% von 4991 Befunden begrenzt (Kelly et al., 2010). Analog zur vorliegenden SOFIA-Studie kann Kelly et al. somit eine höhere Rückrufrate für den ABUS im dichten Brustdrüsengewebe nachweisen.

Die hohe Rückrufrate von ABUS-Befunden aufgrund unsicherer Bildbeurteilbarkeit hat zur Folge, dass der Befund mit BI-RADS-0 bewertet wird. Die Diagnostik müsste folglich durch eine zusätzliche, diagnostische Maßnahme im Sinne eines Second-Look (z.B. HHUS) erweitert werden. Dies ist im Rahmen der vorliegenden SOFIA-Studie nicht durchgeführt worden und stellt somit keinen Analysepunkt der vorliegenden Studie dar. Jedoch könnte dieser Sachverhalt einen neuen Bestandteil weiterer SOFIA-Studien bilden.

Eine weitere Ursache für die Artefaktbildung in der SOFIA-Studie stellt die zunehmende Brustgröße dar. Denn auch die zunehmende Brustgröße geht mit einem hohen Anteil an Artefaktereignissen einher.

In der SOFIA-Studie kann in großen Brustgrößen eine Artefaktrate von 74,1% beobachtet werden. Die Artefaktrate in kleinen Brustgrößen ist dagegen deutlich geringer (9,5%).

Da der ABUS Brustdrüsenabschnitte bis zu einer begrenzten Tiefe von ca. 6cm erfassen kann, wird die vollständige Abbildung des Brustdrüsengewebes bei größeren Brustgrößen in tiefen, dorsalen Abschnitten nicht gewährleistet. Somit ist Erfassung und Beurteilung von thoraxwandnahen Befunden erschwert.

Zusätzlich fördert in der SOFIA-Studie die in Bauchlage durchgeführte Untersuchungsposition die Entstehung von Artefakten. Die korrekte Positionierung der Brust im Scanbereich und das Sicherstellen einer vollständigen Bildaufnahme stellt sich bei großen Brustvolumina erschwert dar. Periphere Brustdrüsenabschnitte können hierdurch nicht aufgezeichnet und ergänzende Bildaufnahmen durch die starre Untersuchungseinheit nicht erstellt werden.

Bei kleinen Brustgrößen wiederum wird durch die Bauchlage der Patientin ein gleichmäßiger Kompressionsdruck auf die Glasscheibe des Scansystems erzeugt. Hierdurch wird eine Artefaktbildung bei kleinen Brustgrößen potentiell weniger generiert. Dies erklärt in der SOFIA-Studie die vergleichsweise geringe Artefaktrate in kleinen Brustgrößen (9,5%).

Dieser Sachverhalt wird in der Literatur ebenfalls beschrieben. Yun et al. und An et al. unterstreichen, dass beim ABUS bei Frauen mit großen Brustgrößen tiefe, zentrale sowie periphere Brustdrüsenabschnitte nicht abgebildet werden können und somit das Verfehlen einer Tumordetektion begünstigt wird (An et al., 2015; Yun et al., 2019). Die Studie von Kotsianos-Hermle et al. zeigt dagegen eine deutlich höhere Rate an teilweise (15,5%) oder nicht darstellbaren

Tumormanifestationen in peripherer Lokalisation beim ABUS (Kotsianos-Hermle, Wirth et al., 2009). Sun Hun Kim demonstriert unter anderem die Bedeutung der Brustgröße bei den ABUS-Aufnahmen. Anteroposterior, mediale und laterale Ansichten werden routinemäßig durch den ABUS erfasst. Bei großen Brustgrößen muss die Ansicht jedoch um weitere Bildaufnahmen erweitert werden, um periphere Abschnitte rekonstruieren zu können. Hierzu gehören besonders die kranialen und kaudalen Brustabschnitte (Kim, 2019).

Artefaktereignisse können außerdem durch technische Schwierigkeiten begünstigt werden, die die Bildqualität beeinflussen. Hierzu zählen die Kontaktartefakte, die durch ungleichmäßiges Verteilen von Kontaktgel zwischen Brusthaut und Scansystem entstehen. Nipple- und Bewegungsartefakte zählen ebenfalls zu den Ursachen der Artefaktentstehungen (Boca Bene et al., 2021).

Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass im Studiengerät Bildoptimierungsfunktionen wie THI (=tissue harmonic imaging) und CI (=compund imaging) nicht integriert waren. Diese Funktionen ermöglichen eine höhere Bildauflösung, die zu einer Verringerung der Artefaktbildung und somit einer niedrigeren Rückrufrate führen könnten.

Zusammenfassend verkörpert die zunehmende Brustdichte einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von Mammakarzinom. Sie zählt zu den wichtigsten Herausforderungen in der Diagnostik von Mammakarzinom. Insbesondere führt die zunehmende Brustdichte zu einer verminderten Aussagequalität der Mammographie. Die Sensitivität der Mammographie ist abhängig von dem jeweiligen Brustdichtegrad. Dennoch stellt die Mammographie die einzige Methode dar, die als ein Screeningverfahren etabliert und für die eine Mortalitätsreduktion nachgewiesen ist.

Der HHUS zeigt die höchste Sensitivität im Vergleich zu SOFIA sowie der Mammographie. Diese wird bei der Detektion von Strukturveränderungen nicht durch den Brustdichtegrad beeinträchtigt. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode stellt die Abhängigkeit der Befundung vom ärztlichen Personal und der jeweiligen Erfahrung dar. Folglich kann dies in einer hohen falsch-positiven BI-RADS-Beurteilung sowie höheren Biopsie-Rate resultieren.

SOFIA erweist sich in der vorliegenden Studie als eine gleichwertige Methode wie der HHUS. Die Sensitivität des SOFIA verhält sich, ähnlich wie beim HHUS, unabhängig von der vorliegenden Brustdichte. Allerdings führt die zunehmende Brustdichte zu einer entsprechend hohen Rückrufrate, die eine Erweiterung der Untersuchung, z.B. durch den Einsatz des HHUS, erforderlich macht. Die hohe Rückrufrate beruht insbesondere auf der Artefaktbildung der ABUS-Aufnahmen.

In der SOFIA-Studie fungieren die Brustgröße sowie Brustdichte als essentielle Faktoren bei der Artefaktbildung. Die zunehmende Brustdichte sowie Brustgröße führen zu einer steigenden Artefaktbildung in den SOFIA-Aufnahmen.

Es gibt weitere, vielfältige Gründe, die die Artefaktbildung begünstigen können. Hierzu zählen die Kontakt- und Nippleartefakte, Untersuchungsposition in Bauchlage sowie fehlende Regulierung des

Kompressionsdrucks.

#### **4.3. Tumorgröße**

Die Größe der malignen Brustläsionen hat eine erhebliche Bedeutung für die Tumorklassifikation und das nachfolgende Therapieregime. Insofern ist besonders die Ermittlung von kleinen, nodal-negativen Tumoren in niedrigen Stadien für das 10-Jahres-Überleben von essentieller Bedeutung.

In der vorliegenden Studie wird erwiesen, dass SOFIA Läsionen in Abhängigkeit von ihrer Tumorgröße erkennt. Größere Tumore führen zu einer besseren Detektion durch SOFIA als kleinere Läsionen. Je kleiner die Größe eines Tumors ist, umso schwieriger äußert sich die korrekte Tumordetektion durch SOFIA.

In der vorliegenden Studie kann für SOFIA eine signifikante Abhängigkeit der Tumorerkennung von der Tumorgröße erwiesen werden ( $p = <0,001$ ). SOFIA gewährleistet ab einer Tumorgröße von ca. 9mm eine gute Tumordetektion.

Zahlreiche Studien bestätigen unter anderem die Abhängigkeit der Läsionserkennung von der Tumorgröße im Rahmen einer ABUS-Untersuchung. Shin et al. überprüfen die Reliabilität der Befundauswertung bei der Charakterisierung von Läsionen im ABUS unter mehreren Auswertenden. Die Tumorgröße stellt hierbei einen von mehreren Analysepunkten bei der Tumordetektion dar. Die zunehmende Tumorgröße führt zu einer steigenden Detektionsrate. In der Studie von Shin et. al resultiert, dass eine zuverlässige Erkennbarkeit von Tumoren erst ab einem Durchmesser von 1,2cm mit 92% gewährleistet ist (Shin et al., 2011).

Kleinere Tumore können jedoch durch den HHUS besser erkannt werden als durch SOFIA. In der SOFIA-Studie kann der HHUS bereits Tumore ab einer Tumorgröße von ca. 7mm erkennen. Der Mittelwert, der durch den HHUS als maximale Tumorausdehnung der gesicherten Tumore beschrieben wird, liegt bei 7,08mm. Für SOFIA dagegen kann ein Mittelwert der erkannten Tumore bei 14,97mm beobachtet werden.

Für den HHUS wird in der Literatur ebenfalls eine Abhängigkeit der Läsionserkennung von der Tumorgröße erwiesen. Berg et al. beschreiben allerdings für kleinere Tumorgößen von bereits 7,1-9mm eine Tumordetektion von 67,8% (Berg et al., 2006). Im Vergleich können mit dem HHUS kleinere Tumoren mit ähnlicher Detektionsrate ermittelt werden als der ABUS.

Abweichende Ergebnisse liefert eine Studie von Choi et al.. In dieser Studie wird ebenfalls die Bedeutung der Tumorgröße bei der Detektion von Läsionen erörtert sowie die jeweiligen Ergebnisse des HHUS und des ABUS verglichen. Hinsichtlich der Tumorgröße invasiver Läsionen wird eine mittlere Tumorgröße von 12,4mm für den ABUS und 12,7mm für den HHUS ermittelt. Bei einer Sensitivität von 77,8% und Spezifität von 97,7% für den ABUS sowie 62,5% und 96,69% für den HHUS wird auf die höhere Erkennungsrate beim ABUS im Vergleich zum HHUS hingewiesen (Choi et al., 2014).

Zusammenfassend erkennt SOFIA Läsionen in Abhängigkeit von der Tumorgröße. Ab einer Tumorgröße von ca. 9mm ist eine gute Tumordetektion möglich.

#### **4.4. Zeiterfassung bei SOFIA-Aufnahmen**

Die Integration einer neuen Technologie in den klinischen Alltag setzt zudem eine zeiteffizientere Methodik voraus.

Durch SOFIA kann ein deutlich geringerer Zeitaufwand und somit besseres Zeitmanagement erreicht werden als beim konventionellen Ultraschall. Bei einer Untersuchung mit SOFIA beträgt die durchschnittliche Gesamtdauer der Bildakquisition mit Vorbereitung der Patientin und Bilderfassung sowie die durchschnittliche Auswertungszeit insgesamt 12,69 Minuten. Die Dauer der Bildauswertung erfordert durchschnittlich 2,69 Minuten. Vourtsis et al. beschreibt eine ähnliche Interpretationszeit der ABUS-Befunde von ca. 3 Minuten, während Skaane et. al eine höhere, mittlere Interpretationszeit von 9 Minuten für eine bilaterale Untersuchung demonstriert (Skaane et al., 2015; Vourtsis and Kachulis, 2018).

Im Vergleich zum SOFIA erfordert die Untersuchung mit dem konventionellen HHUS durchschnittlich 20-30 Minuten (Wojcinski et al., 2011). Zudem benötigt SOFIA für die Bilderfassung einer Brust ca. 35 Sekunden und kann eine effektive Zeitersparnis gewährleisten. Im Vergleich zu anderen ABUS-Methoden (z.B. Acuson S2000), die eine Untersuchung in Rückenlage voraussetzen, wird ein Positionswechsel der Patientin oder Neuausrichtung des Ultraschallkopfs nicht benötigt. In diesem Zusammenhang beschreiben Arleo et al. für den Acuson S2000 eine Scanzeit von 60 Sekunden für die Bilderfassung einer Brust, die aufgrund der Rahmenbedingungen somit die doppelte Zeit in Anspruch nimmt (Arleo et al., 2014; Bae et al., 2014).

SOFIA gewährleistet insgesamt eine deutlich schnellere Bildakquisition und nimmt eine geringere Auswertungszeit in Anspruch im Vergleich zu einigen bisher bekannten ABUS-Systemen.

#### **4.5. Limitationen der Studie**

Ein wesentlicher limitierender Faktor der Arbeit stellt die geringe Anzahl an histologisch gesicherten Befunden dar. Obwohl die Studie eine Gesamtzahl von 420 Patientinnen in einem Zeitraum von über acht Monaten einschließt, konnten nur 90 histologisch gesicherte Befunde beobachtet werden. Der Grund besteht darin, dass in diesem Zeitraum mehr als die Hälfte der Patientinnen zur Nachsorge oder zur Früherkennung vorstellig waren, für die eine histologische Untersuchung nicht notwendig war. Für die Beurteilung der Aussagekraft von SOFIA wäre besonders der Vergleich der jeweiligen Methoden bei den Erstdiagnosen von Brustläsionen mit den entsprechenden histopathologischen Ergebnissen bei der endgültigen Diagnosestellung von erheblicher Relevanz. Auch das Vorliegen einer insgesamt



höheren Fallzahl würde zur Verbesserung der Aussagekraft beitragen.

In der vorliegenden Studie werden die Methoden in ihrer Aussagekraft im Einzelnen beurteilt. Die Auswirkung bei additivem Einsatz von SOFIA bei den herkömmlichen Methoden und die daraus resultierende Güte werden nicht berücksichtigt.

Ergänzend handelt es sich in der vorliegenden Studie um eine unizentrische Studie, in der ein Interobserver-Vergleich der SOFIA-Ergebnisse nicht durchgeführt worden ist. Die Auswertung der Ergebnisse der Mammographie und des HHUS beruhen dagegen auf Befunden von Auswertern variierender, radiologischer Erfahrungen.

Die zusätzliche Prüfung der Übereinstimmung der SOFIA-Ergebnisse zwischen verschiedenen Auswertern könnte einen weiteren, potentiellen Analysepunkt darstellen. Hierdurch könnten weitere Aussagen über diagnostischen und qualitativen Wert von SOFIA erzielt werden.

Außerdem werden anamnestische Kriterien wie Vorliegen einer BRCA-Mutation oder Menopausenstatus nicht spezifisch analysiert, die die Patientinnen als Intermediär- oder Hochrisikogruppe definieren.

SOFIA stellt eine mögliche Erweiterung der ABUS-Systeme dar, die einen bedeutsamen Ansatz für die Optimierung der ABUS-Technik in der Zukunft präsentiert. Jedoch scheint die Methode des automatisierten Brustultraschallscanners noch einen weiten Weg bis zur Integration in den klinischen Alltag zu besitzen. Die Akzeptanz und die Integration in die Leitlinien der Brustkrebs-Diagnostik könnte den ersten Schritt des Erfolges bilden. Die Mammographie und der HHUS werden weiterhin als lang erprobte Methoden die führende Position der Brustkrebs-Diagnostik behalten.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Das wesentliche Ziel der Brustkrebsdiagnostik besteht in der Früherkennung von Brustkrebs in niedrigen Stadien bei klinisch gesunden Frauen. Neben der Mammographie, die als Screeningverfahren weltweit etabliert ist, hat der HHUS über die Jahrzehnte zunehmend an Stellenwert gewonnen. Ein großer Vorteil des HHUS ist die gute Aussagekraft bei der dichten Brust. Hier zeigt die Mammographie einen deutlichen Sensitivitätsabfall. Allerdings bestehen die Limitationen des HHUS in der langen Untersuchungszeit, sowie in der Abhängigkeit der Aussagekraft vom Ausbildungsstand des Untersuchenden. Zudem stünden für einen eventuellen Einbau des HHUS in das Mammographiescreening zu wenig ausgebildete Ärztinnen und Ärzte zur Verfügung. Dies könnte die SOFIA überwinden, da die Bildakquise durch medizinisches Fachpersonal durchgeführt wird.

In der vorliegenden Studie wird die diagnostische Zuverlässigkeit eines neuen, automatisierten Brustultraschallscanners (=SOFIA) mit der des HHUS sowie der Mammographie verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass die SOFIA mit 87,2% eine ähnlich hohe Sensitivität hat wie die Mammographie (88,5%) und eine nur etwas geringere als der HHUS (92,3%). Betrachtet man die Wertigkeit der Verfahren in Abhängigkeit der Brustgröße, so konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der SOFIA (92,3%) bei kleinen Brustgrößen dem HHUS (92,5%) ebenbürtig ist. Bei großer Brustgröße sank die Sensitivität jedoch für die SOFIA auf 62,5%, wohingegen der HHUS (91,7%) und die Mammographie (91,7%) keine Einbußen aufwiesen. Dies ist dadurch zu erklären, dass die große Brust nicht in das von der SOFIA vorgegebene Ultraschallscannfenster von ca. 20cm passt und somit Teile der Brust sowie die axillären Ausläufer nicht bildgebend erfasst werden können. Befunde, die in diesen Bereichen liegen, können somit nicht erkannt werden. Diese Limitation gibt es beim HHUS und der Mammographie nicht.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die SOFIA eine unabhängig vom Dichtegrad der Brust hohe Sensitivität aufweist (ACR I/II: 84,6% ; ACR III/IV: 88,2%), die etwas geringer war als die des HHUS (ACR I/II: 92,3% ; ACR III/IV: 92,3%). Die Sensitivität der Mammographie sank bei hohem Dichtegrad der Brust von 100% (ACR I/II) auf 84,6% (ACR III/IV). Dies ist bekannt und einer der Kritikpunkte des Mammographiescreenings. Die SOFIA könnte nach den vorliegenden Daten diese diagnostische Lücke überwinden.

Eine Limitation der SOFIA, die im Rahmen dieser Studie evident wurde, war die hohe Anzahl an Artefakten im Sinne von Schallauslöschungsphänomenen bei dichtem Drüsengewebe (ACR III: 33,0% ; ACR IV: 66,7%), die eine vollständige Beurteilung der Brust nicht zuließen und konsequenterweise eine BI-RADS 0 Beurteilung erforderten. Diese Limitation hat der HHUS nicht, da durch Variation des

Anpressdrucks sowie Angulierung des Ultraschallscanners diese Artefakte zu umgehen sind.

Auch die zunehmende Brustgröße geht mit einer hohen Artefaktbildung einher (A/B: 9,5% ; C/D: 74,1%).

Die Tumordetektion durch SOFIA ist abhängig von der Tumorgöße. Ab einer Tumorgöße von 9mm ist eine Tumorerkennung möglich. Kleinere Tumore sind nicht sicher detektierbar.

Bezüglich des Zeitaufwandes benötigt der HHUS eine durchschnittliche Untersuchungs- und Auswertungszeit von 20-30 Minuten. Die SOFIA-Aufnahmen erweisen eine im Vergleich zum HHUS geringeren Zeitaufwand in der Bildakquisition sowie Bildauswertung von insgesamt 12,69min.

Insgesamt verspricht SOFIA in Abhängigkeit der vorliegenden Brustdichte, Brust- und Tumorgöße eine potentiell gleichwertige Aussagekraft wie der HHUS und könnte somit in Zukunft als additives Verfahren im Mammographiescreening eingesetzt werden, wenn die zu untersuchende Brust aus dichtem Gewebe besteht. Vorher bedarf es jedoch weiterer multizentrischer Studien mit hoher Fallzahl, um eine abschließende Beurteilung zu erlauben.

## **6. LITERATURVERZEICHNIS**

- Ali, E. A., Ahmed, A. M. and Elsaid, N. A. (2020) 'The added advantage of automated breast ultrasound to mammographically detected different breast lesions in patients with dense breasts', *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 51, no. 1, p. 59.
- Alikhassi, A., Esmaili Gourabi, H. and Baikpour, M. (2018) 'Comparison of inter- and intra-observer variability of breast density assessments using the fourth and fifth editions of Breast Imaging Reporting and Data System', *European journal of radiology open*, vol. 5, pp. 67–72.
- An, Y. Y., Kim, S. H. and Kang, B. J. (2015) 'The image quality and lesion characterization of breast using automated whole-breast ultrasound: A comparison with handheld ultrasound', *European journal of radiology*, vol. 84, no. 7, pp. 1232–1235.
- Arleo, E. K., Saleh, M., Ionescu, D., Drotman, M., Min, R. J. and Hentel, K. (2014) 'Recall rate of screening ultrasound with automated breast volumetric scanning (ABVS) in women with dense breasts: a first quarter experience', *Clinical imaging*, vol. 38, no. 4, pp. 439–444.
- Ashkar, L., Mesurolle, B. and Tremblay, F. (2006) 'Sonographic target sign and rim enhancement on magnetic resonance imaging in metastatic melanoma to the breast', *Australasian radiology*, vol. 50, no. 3, pp. 237–240.
- Bae, M. S., Moon, W. K., Chang, J. M., Koo, H. R., Kim, W. H., Cho, N., Yi, A., La Yun, B., Lee, S. H., Kim, M. Y., Ryu, E. B. and Seo, M. (2014) 'Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography', *Radiology*, vol. 270, no. 2, pp. 369–377.
- Berg, W. A., Blume, J. D., Cormack, J. B. and Mendelson, E. B. (2006) 'Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization', *Radiology*, vol. 241, no. 2, pp. 355–365.
- Berg, W. A., Blume, J. D., Cormack, J. B., Mendelson, E. B., Lehrer, D., Bohm-Velez, M., Pisano, E. D., Jong, R. A., Evans, W. P., Morton, M. J., Mahoney, M. C., Larsen, L. H., Barr, R. G., Farria, D. M., Marques, H. S. and Boparai, K. (2008) 'Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer', *JAMA*, vol. 299, no. 18, pp. 2151–2163.
- Berg, W. A., Zhang, Z., Lehrer, D., Jong, R. A., Pisano, E. D., Barr, R. G., Bohm-Velez, M., Mahoney, M. C., Evans, W. P. 3., Larsen, L. H., Morton, M. J., Mendelson, E. B., Farria, D. M., Cormack, J. B., Marques, H. S., Adams, A., Yeh, N. M. and Gabrielli, G. (2012) 'Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk', *JAMA*, vol. 307, no. 13, pp. 1394–1404.

- Boca Bene, I., Ciurea, A. I., Ciortea, C. A. and Dudea, S. M. (2021) 'Pros and Cons for Automated Breast Ultrasound (ABUS): A Narrative Review', *Journal of personalized medicine*, vol. 11, no. 8.
- Boyd, N. F., Byng, J. W., Jong, R. A., Fishell, E. K., Little, L. E., Miller, A. B., Lockwood, G. A., Tritchler, D. L. and Yaffe, M. J. (1995) 'Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study', *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 87, no. 9, pp. 670–675.
- Boyd, N. F., Guo, H., Martin, L. J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R. A., Hislop, G., Chiarelli, A., Minkin, S. and Yaffe, M. J. (2007) 'Mammographic density and the risk and detection of breast cancer', *The New England journal of medicine*, vol. 356, no. 3, pp. 227–236.
- Brem, R. F., Tabar, L., Duffy, S. W., Inciardi, M. F., Guingrich, J. A., Hashimoto, B. E., Lander, M. R., Lapidus, R. L., Peterson, M. K., Rapelyea, J. A., Roux, S., Schilling, K. J., Shah, B. A., Torrente, J., Wynn, R. T. and Miller, D. P. (2015) 'Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the Somolnsight Study', *Radiology*, vol. 274, no. 3, pp. 663–673.
- Byrne, C., Schairer, C., Wolfe, J., Parekh, N., Salane, M., Brinton, L. A., Hoover, R. and Haile, R. (1995) 'Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status', *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 87, no. 21, pp. 1622–1629.
- Chang, J. M., Moon, W. K., Cho, N., Park, J. S. and Kim, S. J. (2011a) 'Breast cancers initially detected by hand-held ultrasound: detection performance of radiologists using automated breast ultrasound data', *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, vol. 52, no. 1, pp. 8–14.
- Chang, J. M., Moon, W. K., Cho, N., Park, J. S. and Kim, S. J. (2011b) 'Radiologists' performance in the detection of benign and malignant masses with 3D automated breast ultrasound (ABUS)', *European journal of radiology*, vol. 78, no. 1, pp. 99–103.
- Chen, L., Chen, Y., Diao, X.-H., Fang, L., Pang, Y., Cheng, A.-Q., Li, W.-P. and Wang, Y. (2013) 'Comparative study of automated breast 3-D ultrasound and handheld B-mode ultrasound for differentiation of benign and malignant breast masses', *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 39, no. 10, pp. 1735–1742.
- Chen, T., Gao, H., Guo, W., Qing, X., Gao, K., Yu, J. and Deng, Y. (2015) 'A novel application of the Automated Breast Volume Scanner (ABVS) in the diagnosis of soft tissue tumors', *Clinical imaging*, vol. 39, no. 3, pp. 401–407.
- Cho, N., Moon, W. K., Cha, J. H., Kim, S. M., Han, B.-K., Kim, E.-K., Kim, M. H., Chung, S. Y., Choi, H.-Y. and Im, J.-G. (2006) 'Differentiating benign from malignant solid breast masses: comparison of two-dimensional and three-dimensional US', *Radiology*, vol. 240, no. 1, pp. 26–32.

- Choi, E. J., Choi, H., Park, E. H., Song, J. S. and Youk, J. H. (2018) 'Evaluation of an automated breast volume scanner according to the fifth edition of BI-RADS for breast ultrasound compared with hand-held ultrasound', *European journal of radiology*, vol. 99, pp. 138–145.
- Choi, J. J., Kim, S. H., Kang, B. J. and Song, B. J. (2016) 'Detectability and Usefulness of Automated Whole Breast Ultrasound in Patients with Suspicious Microcalcifications on Mammography: Comparison with Handheld Breast Ultrasound', *Journal of breast cancer*, vol. 19, no. 4, pp. 429–437.
- Choi, W. J., Cha, J. H., Kim, H. H., Shin, H. J., Kim, H., Chae, E. Y. and Hong, M. J. (2014) 'Comparison of automated breast volume scanning and hand-held ultrasound in the detection of breast cancer: an analysis of 5,566 patient evaluations', *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, vol. 15, no. 21, pp. 9101–9105.
- Crystal, P., Strano, S. D., Shcharynski, S. and Koretz, M. J. (2003) 'Using sonography to screen women with mammographically dense breasts', *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 181, no. 1, pp. 177–182.
- Dick, D. E., Elliott, R. D., Metz, R. L. and Rojohn, D. S. (1979) 'A new automated, high resolution ultrasound breast scanner', *Ultrasonic imaging*, vol. 1, no. 4, pp. 368–377.
- Duffy, S. W., Tabar, L., Chen, H.-H., Holmqvist, M., Yen, M.-F., Abdsalah, S., Epstein, B., Frodis, E., Ljungberg, E., Hedborg-Melander, C., Sundbom, A., Tholin, M., Wiege, M., Akerlund, A., Wu, H.-M., Tung, T.-S., Chiu, Y.-H., Chiu, C.-P., Huang, C.-C., Smith, R. A., Rosen, M., Stenbeck, M. and Holmberg, L. (2002) 'The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties', *Cancer*, vol. 95, no. 3, pp. 458–469.
- Freer, P. E. (2015) 'Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening', *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, vol. 35, no. 2, pp. 302–315.
- Fuller, M. S., Lee, C. I. and Elmore, J. G. (2015) 'Breast cancer screening: an evidence-based update', *The Medical clinics of North America*, vol. 99, no. 3, pp. 451–468.
- Giger, M. L., Inciardi, M. F., Edwards, A., Papaioannou, J., Drukker, K., Jiang, Y., Brem, R. and Brown, J. B. (2016) 'Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breasts: Reader Study of Mammography-Negative and Mammography-Positive Cancers', *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 206, no. 6, pp. 1341–1350.
- Golatta, M., Franz, D., Harcos, A., Junkermann, H., Rauch, G., Scharf, A., Schuetz, F., Sohn, C. and Heil, J. (2013) 'Interobserver reliability of automated breast volume scanner (ABVS) interpretation and agreement of ABVS findings with hand held breast ultrasound (HHUS), mammography and pathology results', *European journal of radiology*, vol. 82, no. 8, e332-6.

- Harvey, J. A. and Bovbjerg, V. E. (2004) 'Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk', *Radiology*, vol. 230, no. 1, pp. 29–41.
- Hitachi Medical Systems Europe (2023) *Social Innovation: Hitachi SOFIA™ 3D BREAST ULTRASOUND SYSTEM* [Online]. Available at [https://social-innovation.hitachi/en-us/solutions/life\\_economy/sofia-3d/](https://social-innovation.hitachi/en-us/solutions/life_economy/sofia-3d/) (Accessed 4 June 2023).
- Hooley, R. J., Greenberg, K. L., Stackhouse, R. M., Geisel, J. L., Butler, R. S. and Philpotts, L. E. (2012) 'Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41', *Radiology*, vol. 265, no. 1, pp. 59–69.
- Irshad, A., Leddy, R., Ackerman, S., Cluver, A., Pavic, D., Abid, A. and Lewis, M. C. (2016) 'Effects of Changes in BI-RADS Density Assessment Guidelines (Fourth Versus Fifth Edition) on Breast Density Assessment: Intra- and Interreader Agreements and Density Distribution', *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 207, no. 6, pp. 1366–1371.
- Johnson, D. D., Pretorius, D. H., Budorick, N. E., Jones, M. C., Lou, K. V., James, G. M. and Nelson, T. R. (2000) 'Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US', *Radiology*, vol. 217, no. 1, pp. 236–239.
- Kaplan, S. S. (2001) 'Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue', *Radiology*, vol. 221, no. 3, pp. 641–649.
- Kelly, K. M., Dean, J., Comulada, W. S. and Lee, S.-J. (2010) 'Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts', *European radiology*, vol. 20, no. 3, pp. 734–742.
- Kelly, K. M. and Richwald, G. A. (2011) 'Automated whole-breast ultrasound: advancing the performance of breast cancer screening', *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, vol. 32, no. 4, pp. 273–280.
- Kim, S. H. (2019) 'Image quality and artifacts in automated breast ultrasonography', *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, vol. 38, no. 1, pp. 83–91.
- Kim, S. H., Kang, B. J., Choi, B. G., Choi, J. J., Lee, J. H., Song, B. J., Choe, B. J., Park, S. and Kim, H. (2013) 'Radiologists' performance for detecting lesions and the interobserver variability of automated whole breast ultrasound', *Korean journal of radiology*, vol. 14, no. 2, pp. 154–163.
- Kim, S. H., Kim, H. H. and Moon, W. K. (2020) 'Automated Breast Ultrasound Screening for Dense Breasts', *Korean journal of radiology*, vol. 21, no. 1, pp. 15–24.
- Kolb, T. M., Lichy, J. and Newhouse, J. H. (2002) '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*, vol. 225, no. 1, pp. 165–175.

- Kotsianos-Hermle, D., Hiltawsky, K. M., Wirth, S., Fischer, T., Friese, K. and Reiser, M. (2009) 'Analysis of 107 breast lesions with automated 3D ultrasound and comparison with mammography and manual ultrasound', *European journal of radiology*, vol. 71, no. 1, pp. 109–115.
- Kotsianos-Hermle, D., Wirth, S., Fischer, T., Hiltawsky, K. M. and Reiser, M. (2009) 'First clinical use of a standardized three-dimensional ultrasound for breast imaging', *European journal of radiology*, vol. 71, no. 1, pp. 102–108.
- Laenderdaten.info (2023) *Durchschnittliche Körbchengröße weltweit* [Online]. Available at <https://www.laenderdaten.info/durchschnittliche-koerbchengroesse.php> (Accessed 2 June 2023).
- Leconte, I., Feger, C., Galant, C., Berliere, M., Berg, B. V., D'Hoore, W. and Maldague, B. (2003) 'Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density', *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 180, no. 6, pp. 1675–1679.
- Lee, C. I., Chen, L. E. and Elmore, J. G. (2017) 'Risk-based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density', *The Medical clinics of North America*, vol. 101, no. 4, pp. 725–741.
- Lenihan, M. J. and Brem, R. F. (2013) 'Automated breast ultrasound: a novel approach to screening women with dense breasts', *Imaging in Medicine*, vol. 5, no. 2, pp. 139–145.
- Li, N., Jiang, Y.-X., Zhu, Q.-L., Zhang, J., Dai, Q., Liu, H., Yang, Q., Wang, H.-Y., Lai, X.-J. and Sun, Q. (2013) 'Accuracy of an automated breast volume ultrasound system for assessment of the pre-operative extent of pure ductal carcinoma in situ: comparison with a conventional handheld ultrasound examination', *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 39, no. 12, pp. 2255–2263.
- Lin, X., Wang, J., Han, F., Fu, J. and Li, A. (2012) 'Analysis of eighty-one cases with breast lesions using automated breast volume scanner and comparison with handheld ultrasound', *European journal of radiology*, vol. 81, no. 5, pp. 873–878.
- Maturo, V. G., Zusmer, N. R., Gilson, A. J., Smoak, W. M., Janowitz, W. R., Bear, B. E., Goddard, J. and Dick, D. E. (1980) 'Ultrasound of the whole breast utilizing a dedicated automated breast scanner', *Radiology*, vol. 137, no. 2, pp. 457–463.
- McCormack, V. A. and dos Santos Silva, I. (2006) 'Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis', *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 15, no. 6, pp. 1159–1169.
- Prosch, H., Halbwachs, C., Strobl, C., Reisner, L.-M., Hondl, M., Weber, M. and Mostbeck, G. H. (2011) 'Automated breast ultrasound vs. handheld ultrasound: BI-RADS classification, duration of the examination and patient comfort', *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, vol. 32, no. 5, pp. 504–510.



- Regine Gätje, Christine Eberle, Christoph Scholz, Marion Lübke, Christine Solbach, Katharina Muschel, Stefan Kissler, Friederike Siedentopf, Tobias Weißenbacher, Gerlinde Debus, Ina Schuhmacher, Krisztian Lato and Nicole Sängler (2015) *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2nd edn, s.l., Georg Thieme Verlag KG.
- Rella, R., Belli, P., Giuliani, M., Bufi, E., Carlino, G., Rinaldi, P. and Manfredi, R. (2018) 'Automated Breast Ultrasonography (ABUS) in the Screening and Diagnostic Setting: Indications and Practical Use', *Academic radiology*, vol. 25, no. 11, pp. 1457–1470.
- Saikiran, P., Ramzan, R., S, N., Kamineni, P. D., Priyanka and John, A. M. (2019) 'Mammographic Breast Density Assessed with Fully Automated Method and its Risk for Breast Cancer', *Journal of clinical imaging science*, vol. 9, p. 43.
- Scheel, J. R., Lee, J. M., Sprague, B. L., Lee, C. I. and Lehman, C. D. (2015) 'Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts', *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 212, no. 1, pp. 9–17.
- Shin, H. J., Kim, H. H., Cha, J. H., Park, J. H., Lee, K. E. and Kim, J. H. (2011) 'Automated ultrasound of the breast for diagnosis: interobserver agreement on lesion detection and characterization', *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 197, no. 3, pp. 747–754.
- Shipley, J. A., Duck, F. A., Goddard, D. A., Hillman, M. R., Halliwell, M., Jones, M. G. and Thomas, B. T. (2005) 'Automated quantitative volumetric breast ultrasound data-acquisition system', *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 31, no. 7, pp. 905–917.
- Skaane, P., Gullien, R., Eben, E. B., Sandhaug, M., Schulz-Wendtland, R. and Stoeblen, F. (2015) 'Interpretation of automated breast ultrasound (ABUS) with and without knowledge of mammography: a reader performance study', *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, vol. 56, no. 4, pp. 404–412.
- Sprague, B. L., Conant, E. F., Onega, T., Garcia, M. P., Beaber, E. F., Herschorn, S. D., Lehman, C. D., Tosteson, A. N. A., Lacson, R., Schnall, M. D., Kontos, D., Haas, J. S., Weaver, D. L. and Barlow, W. E. (2016) 'Variation in Mammographic Breast Density Assessments Among Radiologists in Clinical Practice: A Multicenter Observational Study', *Annals of internal medicine*, vol. 165, no. 7, pp. 457–464.
- Stomper, P. C., D'Souza, D. J., DiNitto, P. A. and Arredondo, M. A. (1996) 'Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old', *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 167, no. 5, pp. 1261–1265.
- Thigpen, D., Kappler, A. and Brem, R. (2018) 'The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts-A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation', *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, vol. 8, no. 1.

- Tozaki, M. and Fukuma, E. (2010) 'Accuracy of determining preoperative cancer extent measured by automated breast ultrasonography', *Japanese journal of radiology*, vol. 28, no. 10, pp. 771–773.
- Van Zelst, Jan C M, Platel, B., Karssemeijer, N. and Mann, R. M. (2015) 'Multiplanar Reconstructions of 3D Automated Breast Ultrasound Improve Lesion Differentiation by Radiologists', *Academic radiology*, vol. 22, no. 12, pp. 1489–1496.
- Verbeek, A. L. M. (2011) 'Mammographic screening: keeping women alive', *Women's health (London, England)*, vol. 7, no. 6, pp. 631–633.
- Vourtsis, A. and Kachulis, A. (2018) 'The performance of 3D ABUS versus HHUS in the visualisation and BI-RADS characterisation of breast lesions in a large cohort of 1,886 women', *European radiology*, vol. 28, no. 2, pp. 592–601.
- Wang, H.-Y., Jiang, Y.-X., Zhu, Q.-L., Zhang, J., Dai, Q., Liu, H., Lai, X.-J. and Sun, Q. (2012) 'Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations', *European journal of radiology*, vol. 81, no. 11, pp. 3190–3200.
- Wang, Z. L., Xu, J. H., Li, J. L., Huang, Y. and Tang, J. (2012) 'Comparison of automated breast volume scanning to hand-held ultrasound and mammography', *La Radiologia medica*, vol. 117, no. 8, pp. 1287–1293.
- Watermann, D. O., Foldi, M., Hanjalic-Beck, A., Hasenburg, A., Lughausen, A., Prompeler, H., Gitsch, G. and Stickeler, E. (2005) 'Three-dimensional ultrasound for the assessment of breast lesions', *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 25, no. 6, pp. 592–598.
- Weigert, J. and Steenbergen, S. (2012) 'The connecticut experiment: the role of ultrasound in the screening of women with dense breasts', *The breast journal*, vol. 18, no. 6, pp. 517–522.
- Weigert, J. and Steenbergen, S. (2015) 'The connecticut experiments second year: ultrasound in the screening of women with dense breasts', *The breast journal*, vol. 21, no. 2, pp. 175–180.
- Wilczek, B., Wilczek, H. E., Rasouliyan, L. and Leifland, K. (2016) 'Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program', *European journal of radiology*, vol. 85, no. 9, pp. 1554–1563.
- Wiskin, J., Malik, B., Natesan, R. and Lenox, M. (2019) 'Quantitative assessment of breast density using transmission ultrasound tomography', *Medical physics*, vol. 46, no. 6, pp. 2610–2620.
- Wojcinski, S., Farrokh, A., Hille, U., Wiskirchen, J., Gyapong, S., Soliman, A. A., Degenhardt, F. and Hillemanns, P. (2011) 'The Automated Breast Volume Scanner (ABVS): initial experiences in lesion

detection compared with conventional handheld B-mode ultrasound: a pilot study of 50 cases', *International journal of women's health*, vol. 3, pp. 337–346.

Wojcinski, S., Gyapong, S., Farrokh, A., Soergel, P., Hillemanns, P. and Degenhardt, F. (2013) 'Diagnostic performance and inter-observer concordance in lesion detection with the automated breast volume scanner (ABVS)', *BMC medical imaging*, vol. 13, p. 36.

Yaghjian, L., Colditz, G. A., Rosner, B. and Tamimi, R. M. (2015) 'Mammographic breast density and breast cancer risk: interactions of percent density, absolute dense, and non-dense areas with breast cancer risk factors', *Breast cancer research and treatment*, vol. 150, no. 1, pp. 181–189.

Yun, G., Kim, S. M., La Yun, B., Ahn, H. S. and Jang, M. (2019) 'Reliability of automated versus handheld breast ultrasound examinations of suspicious breast masses', *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, vol. 38, no. 3, pp. 264–271.

Zentrum für Krebsregisterdaten (2022) *Krebs - Brustkrebs* [Online]. Available at [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html) (Accessed 2 June 2023).

## **PUBLIKATION**

Teile der vorliegenden Arbeit wurden unter dem unten aufgeführten Titel veröffentlicht.

„SOFIA: A Novel Automated Breast Ultrasound System Used on Patients in the Prone Position: A Pilot Study on Lesion Detection in Comparison to Handheld Grayscale Ultrasound“

### **Veröffentlichung über den Thieme-Verlag:**

Farrokh, A. Erdönmez, H. Schäfer, F. and Maass, N. (2018) 'SOFIA: A Novel Automated Breast Ultrasound System Used on Patients in the Prone Position: A Pilot Study on Lesion Detection in Comparison to Handheld Grayscale Ultrasound', *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 78, no. 5, pp. 499-505

### **Veröffentlichung über pubmed:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986565/>

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich erkläre hiermit Eides statt, dass die vorliegende Arbeit – abgesehen von der Beratung durch meine akademischen Lehrer – nach Inhalt und Form meine Eigene ist und diese unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden ist.

Sämtliche aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommene Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und noch nicht veröffentlicht.

Zudem erkläre ich, dass ich noch keine früheren Promotionsversuche unternommen habe. Für die mündliche Prüfung wird die Form der Disputation gewählt. Die Zulassung von Zuhörern/Zuhörerinnen bei der mündlichen Prüfung wird nicht widersprochen.

## **DANKSAGUNG**

Für die intensive Betreuung und Begleitung der Dissertation, Hilfsbereitschaft sowie stets bestehende Offenheit für jegliche Fragen möchte ich mich zuerst ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Andre Farrokh bedanken. Dank seines großen Engagements und seiner tollen Unterstützung hat mir die Doktorarbeit von Beginn an ein großes Vergnügen bereitet.

Auch einen herzlichen Dank möchte ich an Prof. Dr. med. Fritz Schäfer für die Betreuung der Promotion ausrichten.

Herrn Prof. Dr. med Nicolai Maass danke ich für die Ermöglichung und Durchführung der Promotion am UKSH in Kiel.

Für die besondere Mithilfe bei der statistischen Ausarbeitung danke ich auch Frau von Hehn.

Ganz besonders möchte ich mich jedoch bei meiner Familie sowie meiner besten Freundin Marina Havemann bedanken, ohne deren Unterstützung das Medizinstudium sowie die Verfassung der Dissertation nicht annähernd möglich gewesen wäre.