

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
eingereicht von Prof. Dr. med. U. Fischer

**Stellenwert der Radiowellen-Technologie
in der bildgebenden Mammadiagnostik
(Klinische Evaluation des Systems “MARIA“)**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Bastian Schabacker

aus
Göttingen

Göttingen 2023

Erstellung der Dissertationsarbeit am Diagnostischen Brustzentrum Göttingen,
Oktober 2019 bis Oktober 2022, Betreuung durch Prof. Dr. med. U. Fischer

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. U. Fischer

Ko-Betreuerin: PD Dr. med. C. Bouter

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. U. Fischer

Ko-Referent*in:

Drittreferent*in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Stellenwert der Radiowellen-Technologie in der bildgebenden Mammadiagnostik (Klinische Evaluation des Systems “MARIA“)" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 30.06.2023

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Ätiologie, Epidemiologie, Altersverteilung und Risikofaktoren des Mammakarzinoms	2
1.2 Tumorentitäten der weiblichen Brust	4
1.2.1 Gutartige Befunde	4
1.2.1.1 Fibroadenom	4
1.2.1.2 Hamartom der Mamma	5
1.2.1.3 Pseudoangiomatösen Stromahyperplasie (PASH).....	5
1.2.1.4 Adenosis	5
1.2.2 Läsionen mit unklarem biologischem Potenzial	6
1.2.2.1 Papilläre Läsionen	6
1.2.2.2 Phylloide Tumore	6
1.2.2.3 Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN).....	6
1.2.2.4 Atypische duktale Hyperplasie (ADH).....	7
1.2.2.5 Radiäre Narbe (RN).....	7
1.2.3 Bösartige Befunde.....	7
1.2.3.1 Ductale Carcinomata in situ (DCIS).....	7
1.2.3.2 Invasiv-duktales Karzinome, IDC.....	8
1.2.3.3 Invasiv lobuläre Karzinome (ILC).....	9
1.2.3.4 Muzinöse Karzinome.....	9
1.2.3.5 Medulläre Karzinome	9
1.2.3.6 Tubuläre Karzinome	9
1.2.3.7 Morbus Paget.....	10
1.2.3.8 Inflammatorische / “diffuse“ Mammakarzinome“	10
1.2.3.9 Sarkome	10
1.2.3.10 Intramammäre Metastasen.....	10
1.3 Grundlagen der Tumordetektion.....	11
1.3.1.1 Palpation	12

1.3.1.2	Mammasonographie (Ultraschalluntersuchung der Brust).....	12
1.3.1.3	Röntgenmammographie.....	13
1.3.1.4	Tomosynthese.....	14
1.3.1.5	Thermographie.....	15
1.3.1.6	Kontrastmittelgestützte Sonographie.....	16
1.3.1.7	Kontrastmittelgestützte Spektral Mammographie und KM Brust-CT	16
1.3.1.8	Brust Spiral CT.....	17
1.4	Technik und Methodik der Mikrowellen-Technologie.....	20
1.4.1	Permeabilität	21
1.4.2	Konduktivität	21
1.4.3	Permittivität	21
1.4.4	Impedanz.....	22
1.4.5	„MARIA“	23
2	Material und Methoden	28
2.1	MARIA-Untersuchungen	28
2.2	MRT-Untersuchungen	31
2.3	Komfort MARIA-Untersuchungen.....	35
2.4	Phantomuntersuchungen.....	35
2.5	Probandenuntersuchungen.....	36
2.6	Patientinnen- und Klientinnen-Untersuchungen.....	36
2.7	Statistik der Ergebnisse.....	37
3	Ergebnisse.....	38
3.1	Ergebnisse vom Reader 1	44
3.2	Ergebnisse vom Reader 2	46
3.3	Ergebnisse vom Reader 3	47
3.4	Ergebnisse vom Reader 4	51
3.5	Zusammenfassung der Auswertungsansätze	53
4	Diskussion	54
4.1	Vor- und Nachteile etablierter bildgebender Früherkennungsverfahren	54
4.2	Früherkennungskonzepte.....	56
4.3	Problem der „dichten“ Brust.....	58
4.4	Versorgungslücke bei jungen Frauen	59

4.5	Komfort und Akzeptanz	62
4.6	Phantom- und Probandenuntersuchungen	63
4.7	Analyse der Publikation über die Version MARIA M 4	65
4.8	Analyse der Publikation über die Version MARIA M 5	66
4.9	Weitere Publikationen zur Radiowellentechnologie	68
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kutane Einziehung	11
Abbildung 2:	Blutige Sekretion aus einem Milchgang.....	11
Abbildung 3:	Längliche hypoechogene Läsion mit Unterbrechung umgebender Ligamente	13
Abbildung 4:	Farbkodierte Duplex-Sonographie mit Kodierung endotumoraler Gefäße.....	13
Abbildung 5:	Karzinombedingter Rundherd im Mammogramm	14
Abbildung 6:	Massive Kalzifikationen im Mammogramm.....	14
Abbildung 7:	Herkömmliche Mammografie bei inhomogen dichten Parenchymstrukturen ohne Hinweis auf einen auffälligen Befund	15
Abbildung 8:	Demaskierung einer sternförmigen Läsion als Korrelat eines Karzinoms.....	15
Abbildung 9:	Thermographie mit homogenem Wärmeprofil.....	16
Abbildung 10:	Herkömmliche Mammografie bei sehr dichten Parenchymstrukturen ohne Hinweis auf einen auffälligen Befund	17
Abbildung 11:	Demaskierung eines kleinen Karzinomherdes	17
Abbildung 12:	Brust-CT mit sagittalem Schnitt durch die Brust bei sehr dichten Parenchymstrukturen	18
Abbildung 13:	Demaskierung eines kleinen Karzinomherdes	18
Abbildung 14:	Hochauflösende Mamma MRT mit axialem T1-Schnitt durch die Brust bei sehr dichten Parenchymstrukturen	19
Abbildung 15:	Demaskierung eines kleinen Karzinomherdes	19
Abbildung 16:	Bessere Visualisierung des Befundes in der Bildsubtraktion.....	19
Abbildung 17:	Proportionalität relevanter Messgrößen in der Radiowellentechnologie	22
Abbildung 18:	Radiowellen-Messgerät mit 14 Antennen	24
Abbildung 19:	Radiowellen-Messgerät mit 31 Antennen	24
Abbildung 20:	Übersicht der elektromagnetischen Wellen mit dem sichtbaren Spektrum im Detail.....	25
Abbildung 21:	MARIA Version 5	26
Abbildung 22:	Multiple Kodierungen bei multizentrischem Karzinom.....	26
Abbildung 23:	Darstellung des handgeführten Tools, des in-vivo-Einsatzes sowie des Zusammenbaus.....	26

Abbildung 24:	Darstellung eines Radiowellen-Messgerätes	27
Abbildung 25:	Untersuchungseinheit mit Liege	27
Abbildung 26:	Beispielhafte Darstellung von zwei Keramikscha- len und Plexigläseinsätzen in verschiedenen Größen.....	29
Abbildung 27:	Patientenlagerung	29
Abbildung 28:	Untersuchungsebenen in Abhängigkeit vom Einstrahlwinkel	30
Abbildung 29:	Kartierung der Brust	30
Abbildung 30:	Auswerteeinheit	31
Abbildung 31:	Positionierung der Patientin	31
Abbildung 32:	Gewebeäquivalentes Phantom innerhalb der Untersuchungseinheit.....	35
Abbildung 33:	Nahaufnahme des gewebeäquivalenten Phantoms innerhalb der Untersuchungseinheit	35
Abbildung 34:	Befunde.....	39
Abbildung 35:	Karzinome nach pT Stadium	39
Abbildung 36:	Verteilung der Dichte im Karzinomkollektiv.....	40
Abbildung 37:	Fehlende Kodierung	40
Abbildung 38:	Darstellung der MARIA Befunde nach fünfmaliger Neupositionierung ...	41
Abbildung 39:	Quantitative Auswertung.....	41
Abbildung 40:	Intraindividuelle Untersuchungen	42
Abbildung 41:	Quantitative Auswertung.....	43
Abbildung 42:	MARIA Befunde des anthropomorphen Phantoms.....	43
Abbildung 43:	Reader 1: Ergebnisse vs. Karzinomgröße	45
Abbildung 44:	Reader1: Ergebnisse vs. Dichtetyp.....	45
Abbildung 45:	Reader 2: Ergebnisse vs. Karzinomgröße	46
Abbildung 46:	Reader 2: Ergebnisse vs. Dichtetyp.....	47
Abbildung 47:	Schematische Präsentation der von Reader 3 definierten Auswertekonfigurationen	48
Abbildung 48:	Ergebnisse für verschiedene Muster.....	49
Abbildung 49:	Reader 3: Ergebnisse vs. Karzinomgröße	50
Abbildung 50:	Reader 3: Ergebnisse vs. Dichtetyp.....	50
Abbildung 51:	Reader 4: Ergebnisse vs. Karzinomgröße	52
Abbildung 52:	Reader 4: Ergebnisse vs. Dichtetyp.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Relative Größen für Permittivität, Konduktivität und Wassergehalt in Abhängigkeit von der intramamären Gewebeart.....	23
Tabelle 2:	Auflistung relevanter T2-Einstellparameter und der entsprechenden Größen	32
Tabelle 3:	Auflistung relevanter T1-Einstellparameter und der entsprechenden Größen am 1.5T System	33
Tabelle 4:	BI-RADS-Kategorisierung für die Mamma-MRT und Karzinomrisiko in Abhängigkeit hiervon.....	34
Tabelle 5:	Klassifikation der in der MRT nachweisbaren Drüsengewebedichte anhand der T1-Nativuntersuchung	34
Tabelle 6:	Auflistung von Sensitivität für den Nachweis von Malignität, Spezifität, PPV und NPV für die verschiedenen Reader.....	53
Tabelle 7:	Summierung der falsch positiven und falsch negativen Prozentzahlen der vier Reader zur Vergleichbarkeit der Befundqualität	53

Abkürzungsverzeichnis

ADH	atypische duktale Hyperplase
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA-Gene	Breast-Cancer-Gene
CT	Computertomographie, -tomogramm
DCIS	duktales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
IDC	invasiv-duktales Karzinom
ILC	invasiv-lobuläres Karzinom
IPC	invasiv-papilläres Karzinom
KM	Kontrastmittel
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie, -tomogramm
NOS	Not otherwise specified
NPV	negativer prädiktiver Wert
NST	nicht spezieller Typ
RKI	Robert Koch-Institut
PASH	Pseudoangiomatösen Stromahyperplasie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PR	Progesteron
TDLU	terminale duktulobuläre Einheit
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Im Rahmen der Dissertation wird ein neues Untersuchungssystem, das durch den Einsatz von Radiowellen eine dreidimensionale Abbildung der weiblichen Brust sowie intramammärer Befunde erlaubt, im klinischen Kontext evaluiert. Das System mit dem Namen "MARIA" Version M6 (Fa. Micrima, Bristol, UK) wird zu diesem Zweck mit der Kontrastmittelgestützten Mamma-Kernspintomographie (MRT) dem zurzeit sensitivsten Verfahren für den Nachweis von Brustkrebs, in einer intraindividuellen Vergleichsstudie verglichen. Zielgrößen der Auswertung betreffen die Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs und die Spezifität, aber auch Aspekte wie Liegekomfort und Messkonstanz.

"MARIA" ist ein CE zertifiziertes radiofrequentes medizinisches Bildgebungssystem, bestehend aus einer Untersuchungsliege, einer in die Liege integrierten Scan- und Datenverarbeitungseinheit sowie einer Touch-Screen-Konsole mit einer Software-Benutzerschnittstelle. Die für die weibliche Brust konfigurierte Untersuchungseinheit enthält 60 hemisphärisch angeordnete Hochfrequenz-Antennen, die sowohl als Sende- als auch als Empfangsmodul zum Einsatz kommen. Im Rahmen der Untersuchung wird ein 3D-Datensatz akquiriert, indem die dielektrischen Eigenschaften der Brust aufgezeichnet und bildgebend visualisiert werden.

Die Untersuchung mit dem MARIA-System beinhaltet einen Probe-Scan, um die korrekte Platzierung der Brust in der Vorrichtung sicherzustellen und mindestens zwei weitere Scans für die eigentliche Bildgebung der Mammæ. Die Gesamtuntersuchungsdauer beträgt etwa fünf Minuten. Ionisierende Strahlung oder ein Kontrastmittel kommen nicht zum Einsatz. Alle untersuchten Frauen wurden vor der Untersuchung mündlich und schriftlich über die Vor- und Nachteile einer Teilnahme informiert. Die Ethikkommission der UMG hat die Durchführung dieser Studie bewilligt.

Bisherige Empfehlungen zur bildgebenden Früherkennung des Mammakarzinoms betreffen den Einsatz von Mamma-MRT und Ultraschall bei Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil ab dem 25. Lebensjahr. In dieser Gruppe kommt ab dem 40. Lebensjahr die Mammographie hinzu. Für Frauen ohne definiertes Hochrisikoprofil gilt die Empfehlung zur Röntgenmammographie in Intervallen von zwei Jahren zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (sog. populationsbezogenes Mammographie-Screening). Der Einsatz bildgebender Untersuchungsverfahren wird ansonsten noch im Rahmen der Abklärung symptomatischer Frauen und von Patientinnen, die ein Mammakarzinom hatten, (sog. Nachsorge) empfohlen. Für Frauen mit

nicht definiert erhöhtem Lebenszeitrisko für Brustkrebs zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr besteht allerdings eine Versorgungslücke, da in dieser Gruppe keine adäquaten diagnostischen Verfahren für die Brustkrebsfrüherkennung zur Verfügung stehen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

Bei noch nachzuweisender hoher Sensitivität und Spezifität des MARIA-Bildgebungssystems könnte insbesondere in der Altersgruppe der 25- bis 40-jährigen Frauen eine diagnostische Lücke geschlossen werden, da die Methode bei fehlendem Einsatz ionisierender Strahlung sowie der fehlenden Notwendigkeit des Einsatzes eines Kontrastmittels als biologisch ungefährlich, hinsichtlich des Work-Flows (Untersuchungszeit pro Frau ca. fünf Minuten) als günstig und hinsichtlich der Investition (überschaubares Equipment, Plug-and-Play-System) als angemessen einzuschätzen ist.

Letztendlich bleibt abzuwarten, ob dieses Untersuchungsverfahren aufgrund der o.g. Vorteile, aber auch der Möglichkeit der dreidimensionalen Abbildung der weiblichen Brust mit potentieller Abbildung pathologischer Prozesse in Form, Größe und Lage in der Lage ist, die Mammasonographie, aber auch die Röntgenmammographie und andere auf der Basis der digitalen Mammographie basierende Untersuchungsverfahren (z.B. Tomosynthese) zu ersetzen und sich dort – in welcher Konstellation auch immer - innerhalb der Palette der bildgebenden Verfahren zu etablieren.

1.1 Ätiologie, Epidemiologie, Altersverteilung und Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Die Zellen im menschlichen Körper unterliegen einer regelmäßigen Zellteilung. Hierbei kommt es zu Mutationen, die nicht zielgerichtet sind und zu einem gewissen Teil untergehen. Mutierte Zellen mit einem Vorteil gegenüber der Ursprungszelle wachsen allerdings weiter und unterliegen weiterhin den angesprochenen Mutationen. Es wird angenommen, dass sich innerhalb einer entsprechenden Kaskade bei Zellen, bei denen eine fünfte oder sechste Mutation stattgefunden hat, Karzinomeigenschaften ausbilden. Eine wesentliche Eigenschaft, die solche Karzinomzellen nunmehr besitzen, ist der Verlust der Kontaktinhibition. Dies bedeutet, dass gesunde Nachbarzellen nicht mehr respektiert und im Rahmen des Karzinomzellwachstums infiltriert werden. Die vulnerabelste Lokalisation innerhalb des Brustgewebes ist die terminale duktolobuläre Einheit (TDLU). Dies ist das Verbindungsstück zwischen den Endästen der Milchgänge und den Lobuli. Hier befinden sich histopathologisch zu Beginn atypische Zellveränderungen, die zum duktalem carcinoma in situ

(DCIS) und bei Verlassen des Milchganges zum invasiven duktalem Karzinom werden können (Fischer und Baum 2014).

Die Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland beträgt etwa 165 pro 1.000 Frauen. Sie nimmt in den letzten Jahren in den höheren Jahrgängen einerseits leicht ab, steigt andererseits allerdings bei den jüngeren Frauen diskret an (Khil et al. 2020; Heindel et al. 2021). Brustkrebs stellt die häufigste bösartige Erkrankung und eine der häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen der Frau in der westlichen Welt dar. In Deutschland erkranken nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) jedes Jahr etwa 69.900 Menschen an Brustkrebs (Robert Koch-Institut 2021). Mit 17,3 % ist das Mammakarzinom unter den Krebserkrankungen die häufigste Todesursache der Frauen. Die Rate der an dieser Krankheit versterbenden Patientinnen liegt dabei jährlich bei etwa 18.400 entsprechend einer Mortalität von 26,4 %.

Hinsichtlich der Altersverteilung von Brustkrebs gilt, dass diese Erkrankung kontinuierlich mit dem Älterwerden der Frauen ansteigt. Dabei gibt es zwei Altersgipfel: Einen milden Peak im Bereich der Frauen um 40 Jahre sowie den eigentlichen Peak für Frauen um das 65. Lebensjahr (Khil et al. 2020). Der frühe Peak ist hierbei zurückzuführen auf das Kollektiv von Trägerinnen, die aufgrund einer Mutation (u. a. Breast cancer 1 (BRCA1), Breast cancer 2 (BRCA2)) sehr früh in ihrem Leben an einem Mammakarzinom erkranken und zu einem gewissen Anteil auch versterben.

Der höchste Risikofaktor für die Entstehung von Brustkrebs ist das zunehmende Alter. Weitere relevante Gesichtspunkte betreffen endogene Faktoren wie die Dichte der Brust und die Dauer des Hormoneinflusses sowie exogene Faktoren wie die Zufuhr von Sexualhormonen oder der Kontakt mit ionisierender Strahlung (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021).

1.2 Tumorentitäten der weiblichen Brust

Bei der weiblichen Brust handelt es sich insofern um ein besonderes Organ, als das hier einzelne Tumorentitäten vorkommen, die sich in anderen Organen nicht finden. Nachfolgend werden die häufigsten gutartigen sowie bösartigen Veränderungen in der weiblichen Brust aufgelistet. Darüber hinaus erfolgt eine Abhandlung der sogenannten Tumoren mit unklarem biologischem Potenzial.

1.2.1 Gutartige Befunde

Bei den gutartigen Veränderungen in der weiblichen Brust kann prinzipiell unterschieden werden zwischen solchen, die herdförmig und raumfordernd wachsen und solchen, die ein diffuses Geschehen darstellen. Zu den herdförmigen Befunden zählt das Fibroadenom mit all seinen histologischen Variationen (z. B. Adenom, Fibrom). Weiterhin gehören in diese Gruppe das seltenere Hamartom und die knotenbildende Adenose als Sonderform der Adenose. Üblicherweise stellt die Adenose allerdings eine diffuse Veränderung des Brustdrüsengewebes dar. Histologisch werden verschiedene Formen der Adenose unterschieden (u.a. fibrös-zystische Adenose, sklerosierende Adenose). Auch die Galaktophoritis, die eine Reizung bis hin zur Entzündung der Milchgangsegmente darstellt, gehört in die Rubriken der nicht-raumfordernden gutartigen Befunde der weiblichen Brust.

1.2.1.1 Fibroadenom

Beim Fibroadenom handelt es sich um den häufigsten gutartigen Tumor der jungen Frau (es tritt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf; Häufigkeitsgipfel: 20-24 Jahre). Typischerweise liegt ein runder oder ovaler Herdbefund bevor, der eine glatte Begrenzung aufweist bei anfänglich sehr homogener Binnentextur. In dieser Phase wird von einem myxoiden Fibroadenom gesprochen, da die Tumoren endotumoral einen hohen Flüssigkeitsgehalt aufweisen. Fibroadenome zeigen im Verlaufe der Jahre eine zunehmende Fibrosierung in Form von so genannten Fibrosestraßen. Man spricht in diesem Zusammenhang in zunehmendem Maße von einem sogenannten fibrosierten Fibroadenom. Mit zunehmender Fibrosierung kann es zu Verkalkungen der Matrix bis zum Endzustand mit sogenannten popcornartigen Makroverkalkungen kommen. Fibroadenome entarten nicht (Rüschoff 1993).

1.2.1.2 Hamartom der Mamma

(Synonym: Fibroadenolipom, Lipofibroadenom, „Mamma in der Mamma“)

Bei Hamartomen handelt es sich um raumfordernde Befunde, die letztendlich aus allen Bestandteilen, die sich ansonsten in der Brust nachweisen lassen, bestehen können. Typischerweise zeigen Hamartome neben Fettbestandteilen auch drüsige und ligamentäre Anteile. In Einzelfällen kann es aber auch überwiegend lipomatöse oder überwiegend parenchymale Mischtumoren geben. Hamartome zeigen in ihrer typischen Form eine sogenannte Pseudokapsel, die sie gegenüber dem umgebenden Gewebe abgrenzen lässt. Hamartome haben ein Entartungsrisiko, das dem der normalen Brustdrüse entspricht (Fischer et al. 2014).

1.2.1.3 Pseudoangiomatösen Stromahyperplasie (PASH)

Bei der PASH handelt es sich um eine hinsichtlich ihrer Begrifflichkeit relativ junge Entität. Es liegt eine vaskuläre raumfordernde Läsion vor, die allerdings nicht einem Hämangiom entspricht. PASH weist eine gesteigerte, wenngleich sehr zögerliche endotumorale Mehrdurchblutung auf. Zu einer Entartung führt es nicht. PASH findet sich am ehesten in kontrastmittelgestützten Untersuchungen, da hierbei die vaskuläre Komponente angefärbt wird (Fischer et al. 2014).

1.2.1.4 Adenosis

Bei der Adenose handelt es sich um eine Spielart des normalen Drüsengewebes. Verschiedene Faktoren spielen für die unterschiedlichen Formen der Adenose eine Rolle. Diese betreffen in erster Linie die Zystenbildung und die spätere Fibrosierung. In Abhängigkeit hiervon wird unterschieden zwischen der mikrozystischer Adenose (Synonym: blunt duct adenosis), der fibrozystischen Adenose und der sklerosierenden Adenose als Hauptformen der Adenose. Adenosen weisen kein über das normale Maß hinausgehende Lebenszeitrisiko für die Entstehung von Brustkrebs auf. Bildgebend ist die sklerosierende Adenose charakterisiert durch regionale oder diffuse, meist monomorphe Mikroverkalkungen sowie eine mild gesteigerte Durchblutung in der MRT (non-mass-like Enhancement). Im Gegensatz hierzu weist die mikrozystische Adenose eher eine Durchsetzung des Drüsengewebes mit kleinsten bländen Zysten auf (Fischer und Baum 2014).

1.2.2 Läsionen mit unklarem biologischem Potenzial

Bei den Befunden mit unklarem biologischen Potenzial (histologisch nach Biopsie definiert als B3 Läsionen) handelt es sich um Veränderungen, die entweder mit einer höheren Entartungsrate einhergehen (u. a. Papillom) oder aber für beide Brüste auf Lebenszeit mit einem höheren Brustkrebsrisiko assoziiert sind (u. a. lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)) (Fischer und Baum 2014).

1.2.2.1 Papilläre Läsionen

Bei den papillären Läsionen handelt es sich um intraduktale Zellproliferationen, die per se gutartig sind, auf Lebenszeit aber ein gesteigertes Entartungsrisiko von über 20 % aufweisen. Unterschieden wird zwischen solitären Papillomen, die eher zentral und retromamillär vorkommen, den multiplen, eher peripher auftretenden Papillomen und den solitären peripheren Papillomen. Das Entartungsrisiko wird für multiple periphere Papillome höher eingestuft als für solitäre Papillome. Klinisch können papilläre Läsionen durch eine pathologische Sekretion aus der Brustwarze (blutige Absonderung) oder ein gesteigertes Enhancement in kontrastmittelgestützten Untersuchungen nachgewiesen werden. In aller Regel sind sie allerdings klinisch okkult (Fischer und Baum 2014).

1.2.2.2 Phylloide Tumore

Phylloide Tumoren in ihrer benignen Form stellen eine Rarität dar, die sowohl bei jungen, aber auch bei älteren Frauen auftreten kann. Es handelt sich um lobulierte, glatt begrenzte Herdbefunde, die gelegentlich zystische Einschlüsse beinhalten. Kennzeichnend ist ein sehr schnelles Wachstum. Die Abgrenzung der gutartigen phylloiden Tumoren gegenüber der bösartigen Form dieser Tumorentität geschieht letztendlich histologisch aufgrund der Mitoserate pro Gesichtsfeld sowie anderer Zellteilungskriterien (Mitus et al. 2019).

1.2.2.3 Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)

Die LIN gilt ebenfalls als eine Veränderung mit unklarem biologischen Potenzial. In Abhängigkeit vom Ausbreitungsmuster dieser proliferierenden Veränderung im Bereich des Lobulus wird unterschieden zwischen den Formen LIN 1, 2 und 3. Während LIN 1 und LIN 2 allgemein ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für die entsprechende Patientin darstellen, wird LIN 3 inzwischen gleichgestellt mit DCIS (duktales Carcinoma in situ). Meist handelt es sich bei den LIN-Läsionen um Zufallsbefunde im Rahmen von perkutanen Biopsien. Gelegentlich

weisen sie jedoch ein gesteigertes Enhancement in der MRT auf. Verkalkungen sind bei LIN hingegen eher selten (Sinn et al. 2006; Tan et al. 2020).

1.2.2.4 Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

Die atypische duktale Hyperplasie (ADH) stellt eine Vorstufe zum DCIS dar. Es handelt sich um atypische Zellproliferationen innerhalb des Milchganges, die die Kriterien eines DCIS noch nicht erfüllen. Üblicherweise wird ADH in perkutanen Biopsien gefunden und operativ entfernt, da mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass sich in der Umgebung einer ADH DCIS oder ein invasives Tumorwachstum nachweisen lässt.

1.2.2.5 Radiäre Narbe (RN)

(syn.: radiäre sklerosierende Läsion, komplexe sklerosierende Läsion)

Hierbei handelt es sich um eine regionale Alteration von Drüsengewebe in der Folge einer Elastose. Die radiär ausgerichteten Gewebeformationen weisen zentral gelegentlich einen lipomatösen Einschluss auf. Radiäre Narben zeigen eine hohe Korrelation mit malignen Tumoren, z.B. DCIS in der Peripherie der strahligen Ausläufer oder tubuläre Karzinome, die dann in aller Regel einen hohen Differenzierungsgrad aufweisen. Die RN gilt als möglicher Risikofaktor, Marker oder Vorläufer eines Mammakarzinoms und wird somit als B3-Läsion eingestuft (Ellis 2010). Radiäre Narben werden aus diesem Grunde in aller Regel operativ entfernt.

1.2.3 Bösartige Befunde

Prinzipiell wird bei den bösartigen Tumoren in der weiblichen Brust unterschieden zwischen solchen, die sich noch innerhalb des Milchgangsystems befinden (intraduktale Karzinome, DCIS) und solchen, die die Basalmembran durchwachsen und damit das Milchgangsystem verlassen haben (minimal-invasive und invasive Karzinome). Während es sich beim DCIS um eine lokale Erkrankung der Brust handelt, betrachtet man das invasive Karzinom als eine systemische Erkrankung, da es hierbei prinzipiell zu einer lymphatischen oder hämatogenen Metastasierung gekommen sein kann oder bei fehlender Diagnose und Behandlung kommt.

1.2.3.1 Duktale Carcinomata in situ (DCIS)

Die intraduktalen Karzinome werden in Abhängigkeit von ihrem Grading unterteilt in Low Grade DCIS (Grading 1), DCIS vom intermediären Typ (Grading 2) und dem High Grade

DCIS (Grading 3). Die Lehrmeinung ist gegenwärtig, dass DCIS G1 in einem großen prozentualen Anteil zeitlebens den Milchgang nicht verlassen, also invasiv wird. Der Nachweis und die therapeutische Behandlung dieser DCIS Form wird somit gern als Überdiagnostik beziehungsweise Übertherapie betrachtet. Im Gegensatz hierzu kann davon ausgegangen werden, dass DCIS G2 sehr häufig und DCIS G3 obligat in ein invasives Karzinom übergehen werden. Die Diagnose und Behandlung dieser beiden DCIS Formen ist somit als präventive Maßnahme zu sehen, da es zu keiner Metastasierung gekommen sein kann und die komplette Entfernung des Befundes zu einer definitiven Heilung führt. Problematisch bleibt hingegen im Einzelfall die komplette Entfernung von DCIS, dass sich bildgebend in aller Regel in Form von Mikroverkalkungen im Mammogramm (nekrotisierter Anteil eines DCIS) und/oder in Form von intraduktalen Mehranreicherungen in der MRT (vitaler Anteil eines DCIS) zeigt. Allerdings reicht die Ausdehnung von DCIS gelegentlich über das diagnostisch nachweisbare Ausmaß hinaus. Die Ausführungen zum DCIS gelten letztendlich auch für das minimal-invasive Karzinom, bei dem es maximal zu einem Herauswachsen der Tumorzellen um maximal 1-2 mm gekommen ist (Tan et al. 2020).

1.2.3.2 Invasiv-duktales Karzinom, IDC

Unter den invasiven Karzinomen stellt das invasive duktales Karzinom die mit Abstand häufigste Form dar. Definitionsgemäß wird ein invasives Karzinom als IDC bezeichnet, wenn es die typischen Kriterien der anderen, nachfolgend aufgezählten Karzinome nicht erfüllt. Daher bezeichnet man das IDC auch gern als NOS (not otherwise specified) oder NST (nicht spezieller Typ). Auch beim IDC gibt es – wie für alle nachfolgend präsentierten Karzinome – unterschiedliche Stufen der Aggressivität. Diese spiegeln sich gegenwärtig in den Kriterien wie Grading und KI67 wider. Hinzu kommen immunhistochemisch nachzuweisende Eigenschaften wie das Vorliegen von Rezeptoren für Östrogene (ER), Progesteron (PR) oder cErbB2 (HER2neu). Eine neuere Einteilung, die oben genannte Kriterien berücksichtigt, betrifft die Sankt-Gallen Klassifikation, die in Abhängigkeit vom molekularen Aufbau die 6 Subtypen Luminal A, Luminal B (HER2 negativ und HER2 positiv), HER2-Typ, Basalzelltyp und spezielle histologische Brustkrebs unterscheidet. Während Nominal A in dieser Einstufung eher als wenig aggressiver Brustkrebs gesehen werden kann, beschreibt der Basalzelltyp das triple negative Karzinom, das für die drei oben genannten Substanzen keine Rezeptoren aufweist und in aller Regel sehr aggressiv wächst (Fischer und Baum 2014).

1.2.3.3 Invasiv lobuläre Karzinome (ILC)

Das invasive lobuläre Karzinom ist dadurch charakterisiert, dass die Tumorzellen gänsemarschartig angeordnet sind und hierbei lipomatöse Areale respektieren. In der Folge kommt es zu tumorösen Veränderungen, die meistens nicht raumfordernd sind. ILC stellt folglich eine Non-Mass-Läsion dar. Bildgebend handelt es sich beim ILC um das Karzinom, das statistisch am häufigsten übersehen wird, da es zum einen nicht raumfordernd und zum anderen nur äußerst selten mit Mikroverkalkungen assoziiert ist. Die Prognose invasiv lobulärer Karzinome ist in Abhängigkeit von den oben genannten Kriterien vergleichbar zu der vom IDC (Fischer und Baum 2014).

1.2.3.4 Muzinöse Karzinome

Das muzinöse Mamakarzinom (Synonym: schleimbildendes Karzinom, Gallertkarzinom) ist histopathologisch dadurch charakterisiert, dass innerhalb ausgiebiger Schleimseen einzelne Tumorzellverbände des Karzinoms zu finden sind. Der Tumor ist raumfordernd, gern lobuliert und häufig glatt begrenzt. Er weist in der MRT im Gegensatz zu anderen bösartigen Tumoren einen hohen Flüssigkeitsgehalt auf. Seine Prognose ist abhängig von den jeweils vorliegenden Tumorparametern (Fischer und Baum 2014).

1.2.3.5 Medulläre Karzinome

Das histopathologische Bild der typischen Form des medullären Karzinoms wird charakterisiert durch große solide Zellverbände ohne deutliche Zellgrenzen (synzytiales Wachstum). Bildgebend imponiert das muzinöse Karzinom durch eine eher rundliche Form mit glatter Begrenzung und homogener Binnentextur. Größere Tumoren neigen zur zentralen Nekrotisierung. Die Prognose ist abhängig von der Gesamtausdehnung des Tumors (Fischer und Baum 2014).

1.2.3.6 Tubuläre Karzinome

Beim tubulären Karzinom handelt es sich häufig um eine spikuliert Karzinomform, die typischerweise von einem Zentrum ausgeht. Hierdurch werden die Kriterien einer nicht raumfordernden Läsion erfüllt, wenngleich es auch herdförmige Wachstumsformen des tubulären Karzinoms gibt. Das tubuläre Karzinom zeigt häufig einen hohen Differenzierungsgrad (Grading 1), so dass es insgesamt oft einem St.-Gallen-Stadium Luminal A entspricht und eine exzellente Prognose aufweist (Fischer und Baum 2014).

1.2.3.7 Morbus Paget

Der kutane Karzinombefall von Mamille oder Mamille und Areola wird als Morbus Paget bezeichnet. Es handelte sich um ein Herauswachsen des Tumors aus dem Milchgangsystem im Bereich der Brustwarze. Gelegentlich stellt der Morbus Paget nur die Spitze des Eisberges insofern da, als dass sich intramammär DCIS oder invasive Tumoranteile finden können. Per se ist Morbus Paget eine klinische Diagnose, die bei ekzematösen Veränderungen der Mamille in Erwägung gezogen werden muss. Die Prognose ist abhängig von der Gesamtausdehnung des Tumors (Fischer und Baum 2014).

1.2.3.8 Inflammatorische / “diffuse“ Mammakarzinome“

Das inflammatorische Mammakarzinom stellt aufgrund einer Lymphangiosis mit häufigem Befall der lokoregionären Lymphknoten und der Kutis das Karzinom mit der schlechtesten Langzeitprognose dar. Gelegentlich findet sich intramammär zusätzlich ein raumfordernder Tumorprozess, dies ist aber nicht obligat. Die Diagnose wird üblicherweise klinisch gestellt über die Trias Rötung, Schwellung und Überwärmung. Fehlt der Aspekt der Rötung, so spricht man von einem „diffusen Mammakarzinom“ (Fischer und Baum 2014).

1.2.3.9 Sarkome

In der weiblichen Brust stellen Sarkome einen extrem seltenen bösartigen Tumor dar. Am häufigsten finden sich in dieser Gruppe Angiosarkome. Es sind allerdings alle anderen Entitäten wie Liposarkom oder Rhabdomyosarkom denkbar. Im Bereich der phylloiden Tumoren gibt es eine hochmaligne Form, so dass hier von einem Cystosarcoma phylloides in der Pathologie gesprochen wird. Auch das anaplastische Karzinom mit einem Grading 4 wird als Sarkom betrachtet. Die Prognose von Sarkomen ist im Allgemeinen eher schlecht (Fischer et al. 2014).

1.2.3.10 Intramammäre Metastasen

In der Mammadiagnostik stellen intramammäre Metastasen eine absolute Rarität dar. Zu denken ist hier in erster Linie an das maligne Melanom und in deutlich geringerem Ausmaß an das Nierenzellkarzinom oder das Bronchialkarzinom als Ursprung. Das Mammakarzinom selbst metastasiert so gut wie nie in die ipsi- oder kontralaterale Brust. Bildgebend finden sich mit allen Verfahren typischerweise multiple runde Herde, die nach Kontrastmittelgabe ein deutliches Enhancement aufweisen.

1.3 Grundlagen der Tumordetektion

Der Nachweis von malignen Tumoren in der Brust beruht prinzipiell auf der Grundlage, dass Gewebeeigenschaften dargestellt werden, die diesen Prozess von seinem umgebenden gesunden Gewebe abgrenzt. Bei diesen Gewebeeigenschaften handelt es sich in erster Linie um physikalische Größen. In der Vergangenheit haben sich aber auch Kriterien der Gewebedurchblutung in zunehmendem Maße manifestiert.

Für die Inspektion bedeutet dies, dass ein Tumorgeschehen ein solches Volumen annimmt, dass es zur Vergrößerung der ursprünglichen Brustform führt, so dass diese dann visuell zu erfassen ist. Andere inspektorisch nachweisbare Phänomene, die auf Brustkrebs hinweisen können, sind die Kutis- und die Brustwarzenretraktion (Abb. 1). Diese sind ursprünglich darauf zurückzuführen, dass maligne Prozesse zu einer Retraktion des umgebenden Gewebes führen und sie hier in der Konsequenz die Cooperschen Ligamente verkürzen (Kutisretraktion) oder zu einer Raffung des Milchgangsystems führen (Brustwarzenretraktion).

Ein weiteres Symptom, dass inspektorisch wahrgenommen werden und auf Brustkrebs hinweisen kann, ist die pathologische Absonderung von Flüssigkeit aus einem Milchgang (Abb. 2). Ursache hierfür ist ein proliferierender Prozess innerhalb des Gangsystems, der zu einer Arrosion von Kapillaren führen kann, so dass eine intraduktale Blutung resultiert. Eine Besonderheit ist die TRIAs Rötung. Verhärtung und Schmerzen im Teilbereich oder der gesamten Zirkumferenz der Brust. Hier kann eine interstitielle Tumorzellaussaat und Lymphangiosis konsekutiv zu einer entzündungsähnlichen Reaktion der kutanen Strukturen geführt haben.

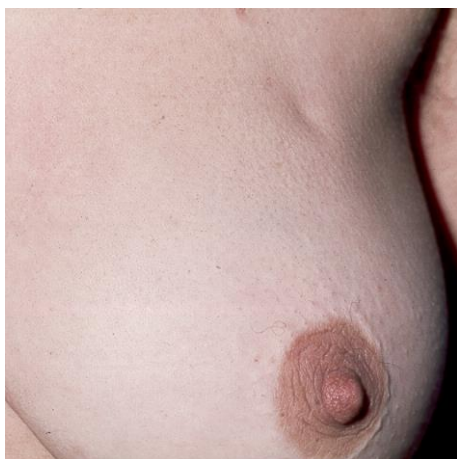


Abbildung 1: Kutane Einziehung aufgrund einer Reaktion ligamentärer Strukturen (Cooper'scher Ligamente) durch ein Karzinom, (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen)



Abbildung 2: Blutige Sekretion aus einem Milchgang aufgrund einer Arrosion intraduktaler Kapillaren bei DCIS (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen)

1.3.1.1 Palpation

Bei der Palpation weisen Resistenzen, Verhärtungen oder umschriebene Knotenbildungen auf einen möglichen bösartigen Tumor hin. Tumorbiologische Ursache hierfür ist die erhöhte Rigidität von bösartigem Tumorgewebe, die auf die sehr hohe Zellpackdichte innerhalb der Karzinommatrix zurückzuführen ist. Hinzu kommen im Einzelfall infiltrative Ausläufer des Tumors sowie Reduktionsphänomene in der Tumorperipherie, die einen Palpationsbefund größer erscheinen lassen, als es die ursprüngliche Tumorgröße ist (Fischer und Baum 2014).

1.3.1.2 Mammasonographie (Ultraschalluntersuchung der Brust)

Der Nachweis von Brustkrebs mit der Sonographie basiert auf unterschiedlichen Gewebeeigenschaften von malignen Tumoren und von gesundem Gewebe, die sich in ihrem Verhalten gegenüber Echowellen unterscheiden. Hierbei geht es physikalisch in erster Linie um die Phänomene der Absorption, der Reflektion und der Ablenkung von Ultraschallwellen, die sich in einer Größenordnung von 9-15 Megahertz bewegen können. Methodisch kommen hierfür piezoelektrische Kristalle zum Einsatz, die zum einen die Ultraschallwellen aussenden, zum anderen die reflektierten Schallwellen generieren und für den Bildaufbau nutzen (Abb. 3).

Weitere Entwicklungen auf der Basis der Sonographie betreffen die farbcodierte Duplex-Sonographie und die Ultraschall-Elastographie. Bei der Duplex-Sonographie wird die gesteigerte Durchblutung bösartiger Tumoren im Vergleich zu dem umgebenden Drüsengewebe visualisiert. Farbkodiert werden hierbei die tumorernährenden Hauptgefäße (Feeding Artery) sowie größere endotumorale Gefäße auf der Basis des Dopplereffektes (Abb. 4). Eine Kodierung der Durchblutung der Tumormatrix im extravaskulären Raum ist mit diesem Verfahren allerdings nicht möglich.

Bei der Elastographie werden ebenfalls die oben genannten physikalischen Phänomene genutzt. Hierbei kommen allerdings Scherwellen zum Einsatz, die die Rigidität der Zielstrukturen abbilden. Hierbei weisen bösartige Tumoren eine höhere Steifigkeit aus als das umgebende Gewebe. Duplexsonographie und Elastographie kommt in der Charakterisierung von Befunden eine gewisse Bedeutung zu, für die Detektion (Sensitivität) spielen sie keine Rolle (Fischer und Baum 2014).



Abbildung 3: In der B-Bild Sonographie längliche hypoechoene Läsion mit Unterbrechung umgebender Ligamente aufgrund der tumorbedingten Reflexion und Absorption der Ultraschallwellen sowie der aggressiven Wuchsform mit Destruktion der Bandstrukturen (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).



Abbildung 4: Farbkodierte Duplex-Sonographie mit Kodierung endotumoraler Gefäße aufgrund der Tumorangiogenese des Karzinoms (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

1.3.1.3 Röntgenmammographie

Die Röntgenmammographie galt viele Jahrzehnte als das überlegene Verfahren zum Nachweis von Brustkrebs. Sie stellt wohl das einzige Untersuchungsverfahren da, für das ein evidenzbasierter Nutzen für die untersuchten Frauen in Form auf der Basis des in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts durchgeführten Screeningprogramms in Großbritannien nachgewiesen werden konnte. Für die Detektion von Brustkrebs spielen letztendlich zwei Faktoren in der Mammographie eine wesentliche Rolle:

Zum einen weisen Karzinome mit ihrer Matrix ein höheres Absorptionsverhalten gegenüber niedrig energetischer ionisierender Strahlung als umgebendes Fettgewebe auf. Hieraus resultiert, dass im Bereich von intramammärem Fettgewebe mehr Röntgenstrahlung auf den Datenträger auftrifft als im Bereich der Tumormatrix. Auf diese Weise kommt es zu einer geringeren Schwärzung des Röntgenfilms beziehungsweise einer geringeren Quantenausbeute eines Detektors im Bereich eines Karzinoms. Dies erklärt die hohe Sensitivität der Mammographie für den Nachweis von Brustkrebs bei Vorliegen hoher Fettgewebsanteile in der Brust (Abb. 5). Bei hoher Drüsendichte limitiert sich dieser Vorteil der Mammographie allerdings drastisch, da das Absorptionsverhalten der Tumormatrix gegenüber dem von Drüsengewebe nahezu identisch ist. Zum anderen sind bösartige Tumoren der weiblichen Brust zu 30-50 % mit Mikroverkalkungen assoziiert. Solche Mikroverkalkungen führen zu einer kompletten Absorption der Röntgenstrahlung, so dass auf dem Datenträger keine Schwär-

zung resultiert. Mikroverkalkungen stellen sich folglich zuverlässig und unabhängig von der Drüsendichte dar (Abb. 6). Die Einführung der digitalen Vollfeldmammographie hat an diesen physikalischen Eigenschaften nichts geändert. Der Unterschied zur herkömmlichen Film-Folien-Mammographie besteht lediglich in der Art des Datenträgers, der die durchgelassene Röntgenstrahlung abbildet.

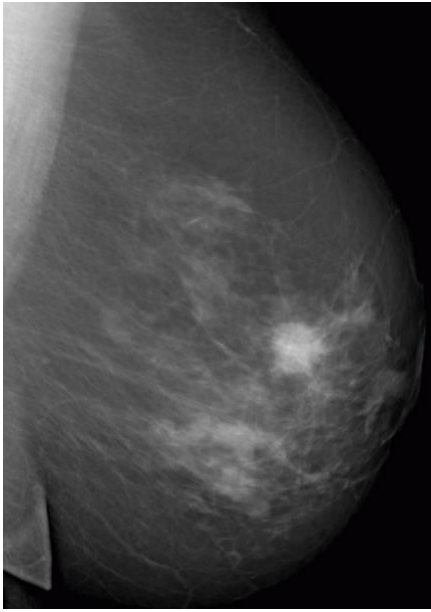


Abbildung 5: Karzinombedingter Rundherd im Mammogramm. Detektierbarkeit des Befundes aufgrund der hohen Absorption des Karzinomgewebes gegenüber der geringeren Absorption von ionisierender Strahlung des umgebenden Fettgewebes (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

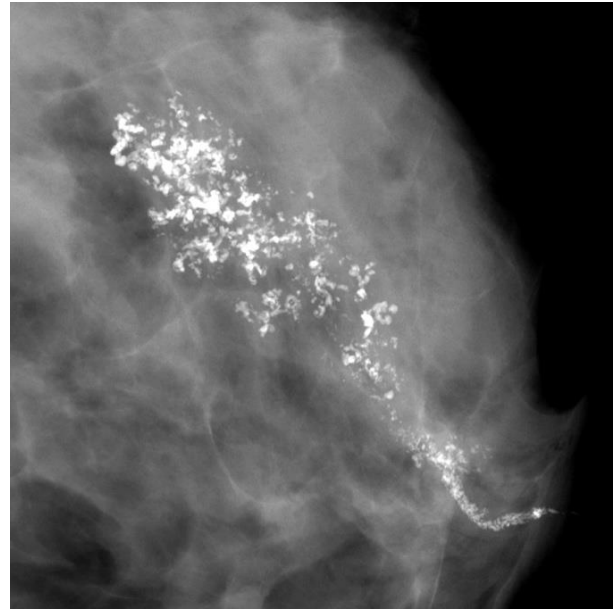


Abbildung 6: Massive Kalzifikationen im Mammogramm aufgrund der wegen Tumornekrosen entstandenen Verkalkungen. Generell höheres Absorptionsvermögen der Kalzifikate gegenüber auch dichtem Umgebungsgewebe (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

Aufgrund der drastischen Limitation der Röntgenmammographie bei Vorliegen sehr dichter Gewebestrukturen hat es nicht an Bemühungen gefehlt, diese Methode zu optimieren. Es bedurfte allerdings erst der Einführung der digitalen Mammographie, um auf der entsprechenden Basis Weiterentwicklungen wie die Tomosynthese oder die KM-gestützte Spektral Mammographie zu implementieren (Fischer und Baum 2014).

1.3.1.4 Tomosynthese

Bei der Tomosynthese handelt es sich um ein seit Jahrzehnten bekanntes Schichtverfahren, dass nunmehr auch in digitaler Technik für die Darstellung der Brust eingesetzt wurde. Die physikalischen Kriterien, die die Differenzierung eines Karzinoms gegenüber dem Umgebungsgewebe ermöglicht, sind identisch zu denen, die auch in der Mammographie Gültigkeit

haben. Dies bedeutet, dass Tumoren innerhalb von umgebendem Fettgewebe abgegrenzt werden können, während dies gegenüber umgebenden Drüsengewebe auch tomosynthetisch nur schwer oder gar nicht möglich ist. Der Vorteil der Tomosynthese gegenüber der herkömmlichen Mammographie besteht darin, dass mögliche Überlagerungen bei der Schichtuntersuchung eliminiert werden können. Die Vorteile der Tomosynthese sind daher bei Dichtetypen B und C zu sehen, da in diesen Fällen überhaupt Fettgewebe zur Abgrenzung eines Tumors gegenüber dem Umgebungsgewebe vorhanden ist (Abb. 7, 8). Das Problem der Mammographie bei Vorliegen sehr dichter Parenchymstrukturen (Dichtetyp D) wird auch durch die Tomosynthese nicht gelöst (Fischer und Baum 2014).

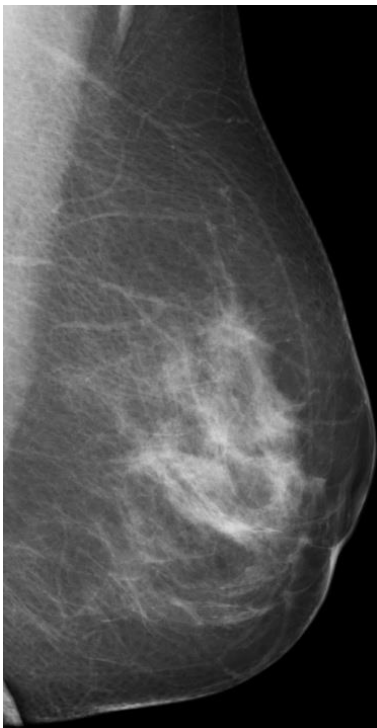


Abbildung 7: Herkömmliche Mammografie bei inhomogen dichten Parenchymstrukturen ohne Hinweis auf einen auffälligen Befund (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).



Abbildung 8: In der überlagerungsfreien Einzelschicht der Tomosynthese Demaskierung einer sternförmigen Läsion als Korrelat eines Karzinoms (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

1.3.1.5 Thermographie

Anfang der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts konnte erstmalig gezeigt werden, dass Tumore sich gegenüber dem Umgebungsgewebe in einer weiteren besonderen Gewebeeigenschaft unterscheiden: die Tumorneoangiogenese. Es konnte damals gezeigt werden, dass bösartige Tumoren ab einer Größe von etwa 2 mm nicht mehr über Diffusion aus dem Umgebungsgewebe, sondern über eine enzymatisch initiierte Neubildung von Blutgefäßen in

der unmittelbaren Tumorumgebung ernährt werden. Hierdurch wird tumorbiologisch gewährleistet, dass das Karzinom im weiteren Verlauf seines exponentiellen Wachstums ausreichend mit Stoffwechselprodukten versorgt wird (Folkman 1971).

Erste Versuche, die Effekte einer solchen Tumorneoangiogenese zu nutzen, mündeten in dem Untersuchungsverfahren der Thermographie. Hierbei wurden in Form von Platten-, Folien- oder Tele-Thermographie oberflächliche Wärmeprofile der weiblichen Brust gewonnen. Bezirke mit einer erhöhten Temperatur (Hotspots) wiesen hierbei darauf hin, dass in dem entsprechenden Bereich intramammär eine gesteigerte Durchblutung mit einer konsekutiv erhöhten Wärmebildung vorlag (**Abb. 9**). Dieser theoretisch vielversprechende Ansatz erwies sich für unmittelbar subkutan gelegene Prozesse als erfolgreich. Bösartige Tumore in der Tiefe der weiblichen Brust wurden allerdings nicht über ein auffälliges Wärmeprofil kutan abgebildet, so dass diese Technik nach wenigen Jahren wieder verlassen wurde.

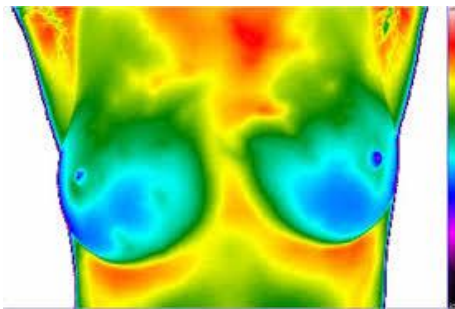


Abbildung 9: Thermographie mit homogenem Wärmeprofil beidseits und Hot Spot links oben außen aufgrund der karzinombedingten Angiogenese bei kutisnahe Tumorlage (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

1.3.1.6 Kontrastmittelgestützte Sonographie

Auch der Einsatz der kontrastmittelgestützten Sonographie zielte darauf ab, die Tumorneoangiogenese zu visualisieren. Hierfür standen lungengängige Ultraschallkontrastmittel zur Verfügung, die peripher-venös appliziert werden konnten. Das Problem war allerdings die Haltbarkeit der Kontrastmittel-Bubbles, die keine komplette Untersuchung beider Mammæ nach einer Bolus-Applikation erlaubte. So ermöglicht der Einsatz der kontrastmittelgestützten Sonographie wohl eine Erhöhung der Spezifität bei bekanntem Befund. Die Detektion von Tumoren innerhalb der Brust wird allerdings durch den Einsatz dieser Technologie nicht verbessert.

1.3.1.7 Kontrastmittelgestützte Spektral Mammographie und KM Brust-CT

Sehr gute Ergebnisse bei Frauen mit dichten Brüsten ließen sich in den letzten Jahren durch den kombinierten Einsatz von Röntgenstrahlen-basierten Verfahren und jodhaltigem Kon-

trastmittel erzielen. Zu nennen sind hierbei die inzwischen etablierte Kontrastmittel Spektral-Mammographie sowie die noch in der Entwicklung befindliche KM Brust CT. Bei der kontrastmittelgestützten Spektral Mammographie wird ein jodhaltiges Kontrastmittel unmittelbar vor Anfertigung der Mammographie-Aufnahmen periphervenös appliziert. Durch die Verwendung der Dual-Energie-Technologie, die den Einbau bestimmter Filtermaterialien in das Mammographiegerät notwendig macht, wird unter Nutzung der k-Spitze der Jodabsorptionskurve und durch den Einsatz der Mammographie mit zwei unterschiedlichen Energiestufen eine Visualisierung von jodanflutenden Arealen in der Brust möglich (**Abb. 10, 11**). Hieraus resultiert eine sehr zuverlässige Darstellung der Tumorneoangiogenese von Karzinomen auch in der Brust (Fischer und Baum 2014).

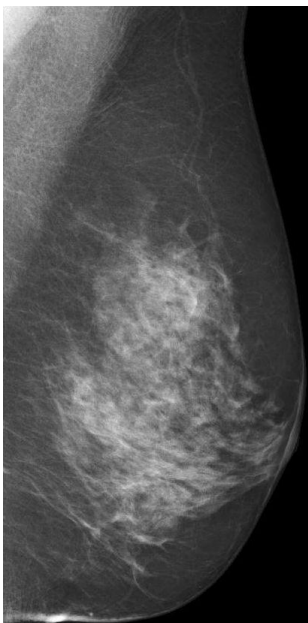


Abbildung 10: Herkömmliche Mammografie bei sehr dichten Parenchymstrukturen ohne Hinweis auf einen auffälligen Befund (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

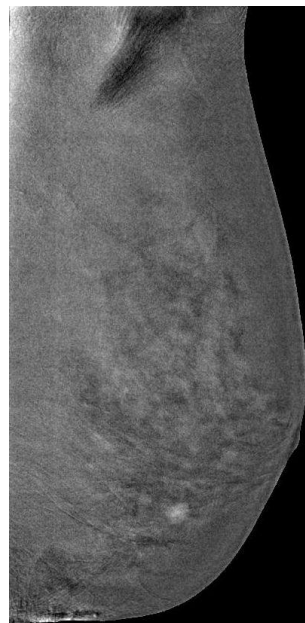


Abbildung 11: In der KM-gestützten Spektralmammographie Demaskierung eines kleinen Karzinomherdes aufgrund einer Kumulation des jodhaltigen Kontrastmittels in der Folge der Tumorangiogenese (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

1.3.1.8 Brust Spiral CT

Die Brust Spiral CT stellt letztendlich eine Symbiose aus Tomosynthese und kontrastmittelgestützter Mammographie dar. Bei ihr handelt es sich tatsächlich um ein dreidimensionales Untersuchungsverfahren, bei dem isotrope Voxel gewonnen werden, so dass eine Bildrekonstruktion ohne Verzerrung in allen gewünschten Bildebenen möglich ist. Der Unterschied zu einem herkömmlichen Ganzkörper CT besteht darin, dass die Gantry nicht senkrecht, sondern horizontal angeordnet ist, so dass die hierin untersuchte Brust überlagerungsfrei von anderen

Körperregionen abgebildet werden kann. Bisherige Untersuchungen in einzelnen Zentren belegen, dass die Verwendung der Brust CT ohne Kontrastmittel kaum Vorteile gegenüber der Mammographie oder der Tomosynthese bringt. Auch hier besteht das Problem, dass ein Karzinom aufgrund seines Absorptionsverhaltens gegenüber Röntgenstrahlung nicht gut oder gar nicht von dichtem Umgebungsgewebe differenziert werden kann. Hinsichtlich der Abbildungen von Mikroverkalkungen konnte gezeigt werden, dass die räumliche Auflösung der Mammographie deutlich höher liegt als die eines CT. Hieran wird aktuell weitergearbeitet, wenn gleich angemerkt werden muss, dass auf der Basis des Nachweises von Mikrokalk nur eine limitierte Karzinomdetektion innerhalb dichter Drüsenstrukturen möglich ist. Einen deutlichen Quantensprung zeigt die Brust CT, wenn vorab ein jodhaltiges Kontrastmittel appliziert wird (**Abb. 12, 13**). Auf diese Weise wird die oben genannte Tumorangiogenese innerhalb der Bruststrukturen visualisiert. Bei der KM-Brust CT stellen daher auch dichte Gewebestrukturen keine Limitation dar. Allerdings ist die KM Brust CT gegenwärtig aus methodischen Gründen nur für eine Brust durchführbar. Die Untersuchung der Gegenseite müsste zeitversetzt an dem darauffolgenden Tag erfolgen. Lösung dieses Problems wäre die Implementierung der Dual-Energy-Technologie, die bereits von der KM-gesteuerten Spektral Mammographie bekannt ist.

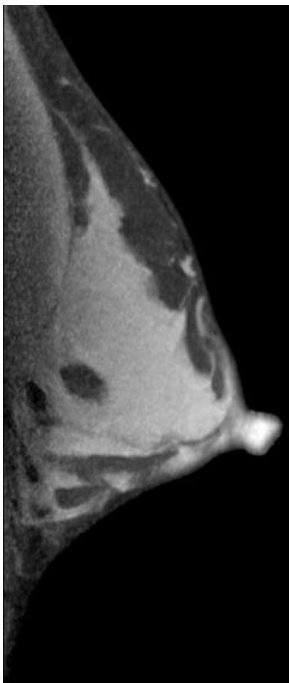


Abbildung 12: Brust-CT mit sagittalem Schnitt durch die Brust bei sehr dichten Parenchymstrukturen. Kein Hinweis auf einen auffälligen Befund (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

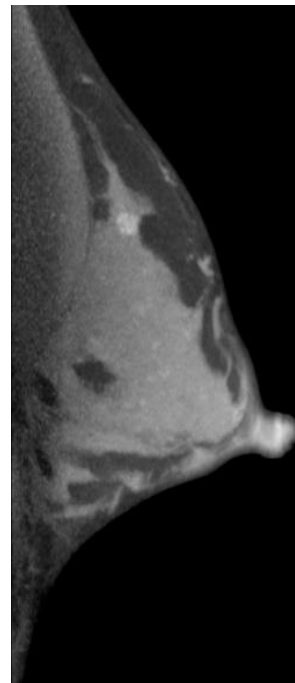


Abbildung 13: In der KM-gestützten CT Demaskierung eines kleinen Karzinomherdes aufgrund einer Kumulation des jodhaltigen Kontrastmittels in der Folge der Tumorangiogenese (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

Die besten Ergebnisse im Rahmen der Detektion von Brustkrebs auf dem Boden der Visualisierung der Tumorangiogenese werden weiterhin mit der KM-Mamma MRT erzielt. Im Vergleich zur KM-CT besteht dieses Verfahren unter anderem durch den fehlenden Einsatz ionisierender Strahlung, die Verwendung nur sehr geringer Mengen eines jodfreien Kontrastmittels und die hohe Weichgewebedifferenzierung. Unter der Voraussetzung der Einhaltung hoher Qualitätsansprüche an die Mamma MRT können Mammakarzinome zum heutigen Zeitpunkt ab einer Größe von etwa 2-3 mm nachgewiesen werden (**Abb. 14, 15, 16**). Dies entspricht in etwa der Tumorgröße, ab der die Tumorangiogenese überhaupt erst beginnt. Zu diesen hohen Qualitätsansprüchen zählt die Verwendung einer dedizierten Mamma Oberflächenspule, der Einsatz einer adäquaten Kompressionsvorrichtung und die Benutzung hochauflösender Sequenzen mit einer Matrix von mindestens 512 x 512 Bildpunkten.

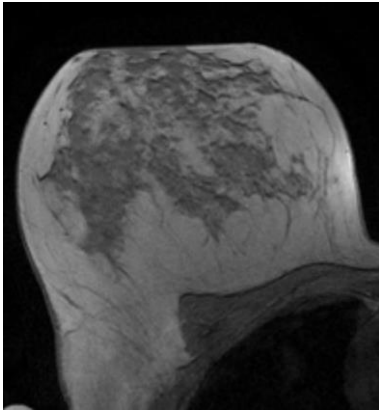


Abbildung 14: Hochauflösende Mamma MRT mit axialem T1-Schnitt durch die Brust bei sehr dichten Parenchymstrukturen (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen). Kein Hinweis auf einen auffälligen Befund.

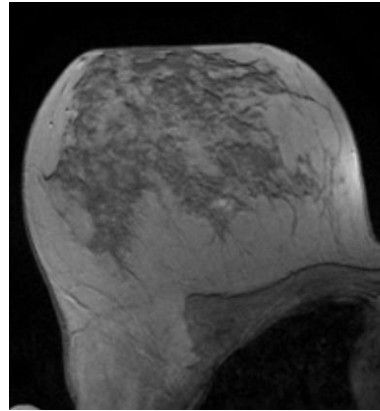


Abbildung 15: In der KM-gestützten MRT im T1 Bild Demaskierung eines kleinen Karzinomherdes aufgrund der Kumulation des paramagnetischen Kontrastmittels in der Folge der Tumorangiogenese (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

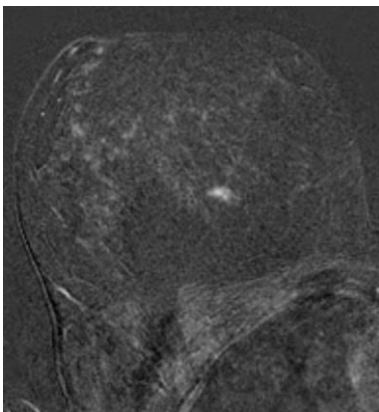


Abbildung 16: Bessere Visualisierung des Befundes in der Bildsubtraktion (Lichtbild zur Verfügung gestellt vom Brustzentrum Göttingen).

Neben der Tumorangiogenese, die für die Mamma MRT das wichtigste Auswertekriterium darstellt, spielen auch gewebespezifische Aspekte eine Rolle. Dies betrifft zum Beispiel den endotumoralen Flüssigkeitsgehalt, der bei bösartigen Tumoren eher gering ist. Ausnahme ist hier das Gallertkarzinom, das obligat einen hohen Flüssigkeitsgehalt aufweist. Hinzu kommen die tumormorphologischen Aspekte (Form, Begrenzung), die identisch sind zu denen in der Mammographie und im Ultraschall und die natürlich auch für die MRT ihre Gültigkeit besitzen (Fischer und Baum 2014).

1.4 Technik und Methodik der Mikrowellen-Technologie

Ursprünglich wurde die Technologie der Radiowellen Scanner für das Auffinden von Landminen konzipiert und weiterentwickelt. Im medizinischen Bereich finden sich Mitteilungen über erste ex vivo Studien mit Radiowellen an normalem und erkranktem Brustgewebe in den achtziger und neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts (Chaudhary et al. 1984; Joines et al. 1994; Duck 2012). Auf der Basis der für die Landminensuche eingesetzten Technologie erfolgte die Entwicklung weiterer Prototypen an Radar-Scannern in Großbritannien, Kanada, USA sowie Japan und der Türkei (Sill und Fear 2005).

Grundlage dieser Technologie waren Erkenntnisse, dass die weibliche Brust im menschlichen Körper das Alleinstellungsmerkmal aufweist, zum einen eine Grundstruktur aus Drüsengewebe mit hoher Dielektrizitätskonstanten (Permittivität) und hoher Leitfähigkeit (Konduktivität) und zum anderen eine Fettmatrix mit niedrigen Dielektrizitätskonstanten und niedriger Leitfähigkeit in einem Organ zu vereinen (Campbell und Land 1992). Herdbefunde und Zysten zeigten ebenfalls eine hohe Permittivität. Letztendlich galt der Wassergehalt der unterschiedlichen Gewebetypen als essentieller Faktor bei der Gewebeklassifizierung (Chung et al. 2008). Untersuchungen konnten zeigen, dass malignes Gewebe eine größere Menge Wasser enthält als gesundes Drüsengewebe (McIntyre 2007) und der Wassergehalt mit zunehmendem Karzinomvolumen steigt (Molloi et al. 2014). Neben der Wasserdichte unterscheidet sich auch die Wasserbindung von gesundem zu malignem Gewebe. Tumorgewebe weist eine eher freie Wasseransammlung auf, wohingegen das Wasser in gesundem Gewebe eher gebunden erscheint (Chung et al. 2008). Fettgewebe besteht aus etwa 29 % Wasser, 63 % Lipid und 7 % Protein (Ding et al. 2014). Reflexion, Ausbreitung und Dämpfung der Energie einer Mikrowelle sind empfindlich gegenüber dem Wasser und damit einhergehend auch dem Blutgehalt eines Mediums. In zwei weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass durch die höhere Wassermenge in Tumorgewebe die Bindungen stärker gesättigt sind. Dies ist eine charakteristische Eigenschaft für malignes Gewebe und konnte sonst weder in gesundem Fettgewebe

noch in fibroglandulärem Parenchym nachgewiesen werden (Chung et al. 2008; Molloy et al. 2014). Der Impedanzsprung zwischen einem Hintergrundmedium (Fettgewebe / Drüse) und einer malignen Veränderung oder Zyste erzeugt eine Grenzfläche, an welcher Radiowellen reflektiert werden. Diese Reflexion nutzt z.B. das MARIA-System, um die Signale in einen Datensatz zu wandeln und im nächsten Schritt in Bildform zu visualisieren.

Zum besseren Verständnis sollen die physikalischen Begriffe, die in den Publikationen zur Erklärung der dielektrischen Phänomene genutzt werden, geklärt und ihre Definition präsentiert werden:

1.4.1 Permeabilität

Die magnetische Permeabilität (auch magnetische Leitfähigkeit) bestimmt die Durchlässigkeit (permeare „durchgehen, durchdringen“) von Materie für magnetische Felder. Die Permeabilität ist der Quotient aus der magnetischen Flussdichte und der magnetischen Feldstärke. Die magnetische Feldkonstante ist eine physikalische Konstante und gibt die magnetische Permeabilität des Vakuums an. Für das Vakuum ergibt sich eine Permeabilitätszahl von 1.

Einheit $A \times m^{-1}$

A = Ampere

m = Meter

1.4.2 Konduktivität

Die elektrische Leitfähigkeit, auch als Konduktivität oder EC-Wert (vom englischen electrical conductivity) bezeichnet, ist eine physikalische Größe, die angibt, wie stark die Fähigkeit eines Stoffes ist, den elektrischen Strom zu leiten. Den Kehrwert der elektrischen Leitfähigkeit nennt man spezifischen Widerstand.

Einheit S / m

S = Siemens

m = Meter

1.4.3 Permittivität

Die Permittivität ϵ (von lat. *permittere*: erlauben, überlassen, zulassen) wird auch als „dielektrische Leitfähigkeit, Dielektrizität, Dielektrizitätskonstante oder dielektrische Funktion“ (Wikipedia 2022) bezeichnet. Über diese wird die Polarisationsfähigkeit eines Materials

durch elektrische Felder in der Elektrodynamik sowie der Elektrostatik angegeben. Im Vakuum können sich elektrische Felder ein- oder elektromagnetische Felder ausbreiten. Daher wird auch dem Vakuum eine Permittivität zugewiesen. Hierbei handelt es sich um eine Naturkonstante, und zwar die elektrische Feldkonstante. Die Permittivität von Vakuum beträgt etwa 1. „Die Permittivität eines Stoffes wird dann als Vielfaches der Permittivität des Vakuums angegeben“ (Wikipedia 2022) :

Einheit F x m-1

F = Farad, elektrische Kapazität

m = Meter

1.4.4 Impedanz

Die Impedanz (lat. Impedire „hemmen“, „hindern“) stellt einen elektrischen Widerstand in der Wechselstromtechnik dar. Die Impedanz ist eine physikalische Größe zur Beschreibung der elektromagnetischen Wellenausbreitung in einem Medium. Bei der Ausbreitung elektromagnetischer Wellen in einem dielektrischen Medium ist der Wellenwiderstand insbesondere von der Permeabilität und der Permittivität des Mediums abhängig. Die Impedanz verhält sich hierbei proportional zur Permeabilität und umgekehrt proportional zur Konduktivität und zur Permittivität (**Abb 17**).

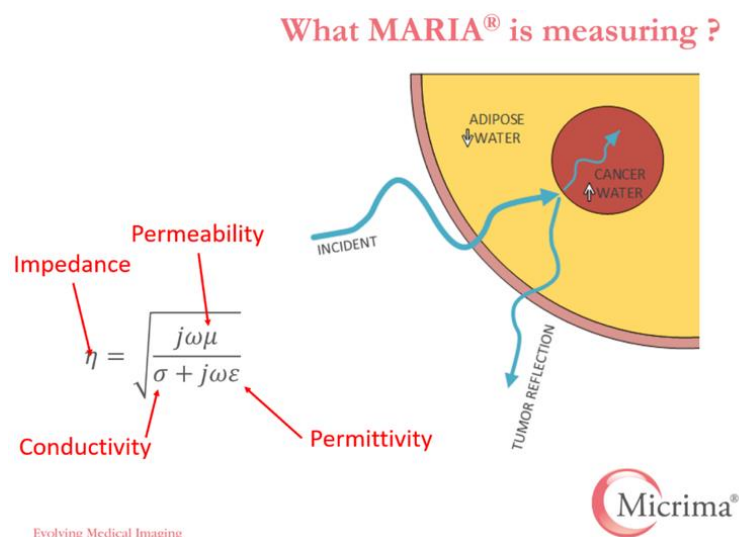


Abbildung 17: Proportionalität relevanter Messgrößen in der Radiowellentechnologie (Abbildung zur Verfügung gestellt von der Firma Micrima, Boston, UK)

1.4.5 „MARIA“

Es waren Prototypen mit der Bezeichnung MARIA[®], die mit finanzieller Unterstützung der Fa. Micrima, Bristol, UK zu einem fertigen Produkt für den Einsatz in der klinischen Forschung in Form der M4 und M5 Version entwickelt wurden (Shere et al. 2019a). Die Grundlage der angesprochenen Systeme bestand darin, die unterschiedlichen Gewebetypen aufgrund ihrer oben beschriebenen differentiellen dielektrischen Eigenschaften zu differenzieren (Surowiec et al. 1988; Campbell und Land 1992; Joines et al. 1994; Gabriel C et al. 1996; Gabriel S et al. 1996a; Gabriel S et al. 1996b; Lazebnik et al. 2007b). Grundlage dieser Entwicklungen blieben weiterhin die Unterschiede der verschiedenen Gewebetypen hinsichtlich Permittivität und Konduktivität (Tab. 1) (Shere et al. 2019a).

Tabelle 1: Relative Größen für Permittivität, Konduktivität und Wassergehalt in Abhängigkeit von der intramamären Gewebeart (Shere et al. 2019a) .

	Permittivität	Konduktivität	Wassergehalt
Fettgewebe	niedrig	niedrig	niedrig
Drüsengewebe	hoch	hoch	hoch
Karzinomgewebe	höher	höher	höher
Zysten	sehr hoch	sehr hoch	sehr hoch

Allen auf der Radiotechnologie basierenden Untersuchungseinheiten ist gemein, dass die Brust in einer hemisphärischen Einheit positioniert wird. Innerhalb dieser Einheit befindet sich eine Vielzahl an Antennen, die sowohl Sende-, als auch Empfangs-Qualitäten aufweisen. Hinsichtlich der Anzahl der eingesetzten Antennen kam es im Laufe der Jahre zu einer kontinuierlichen Zunahme, da die Aggregate letztendlich immer kleiner und die datenverarbeitenden Systeme immer effektiver wurden. So liegen Mitteilungen von Meaney et al. über ein System mit 14 Antennen im Jahre 1907 vor. Die MARIA Version 3 beinhaltete 31, die Versionen 4 bis 6 bereits 60 solcher Antennenelemente (**Abb. 18, Abb. 19**) (Meaney et al. 2007; Klemm et al. 2010; Preece et al. 2016).



Abbildung 18: Radiowellen-Messgerät mit 14 Antennen (Meaney et al. 2007).

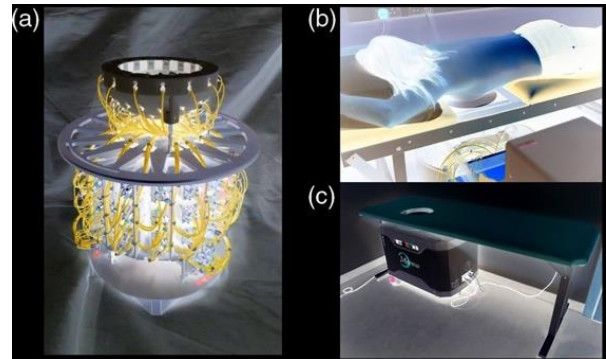


Abbildung 19: Radiowellen-Messgerät mit 31 Antennen (Klemm et al. 2010).

Im MARIA-System wird je eine Antenne als Sender ausgewählt, die dann ein Signal an 101 einzelne Frequenzpunkte zwischen 3 und 8 GHz sendet. Jedes Signal wird von allen anderen 59 Antennen empfangen, mit 101 Frequenzpunkten an jeder Empfangsantenne. Im nächsten Schritt wechselt die Sendeantenne dann zur nächsten Antenne im Array und der Vorgang wiederholt sich. Diese Abfolge wird fortgesetzt, bis alle 60 Antennen einmal als Sender fungiert haben. Jede Antenne ist darauf ausgelegt, in eine Dielektrizitätskonstante von 10 einzukoppeln. Eine Kopplungsschale, ebenfalls mit einer Dielektrizitätskonstante von 10, wird als Abstandshalter eingesetzt und sorgt für den richtigen Abstand zwischen Antenne und Brustgewebe. Der Raum zwischen Antennenfläche und Hülle ist mit einem Wasser/Öl Gemisch ausgefüllt, das die Funktion eines Kopplungsfluid erfüllt. Kopplungsschale und Kopplungsfluid ermöglichen es den Antennen, sich unter der Schale zu drehen und eine maximale Strahlungsleistung bereitzustellen.

Die Antennen arbeiten sowohl im Sende - und Empfangsmodus und sind mit einem Netzwerkanalysator verbunden. Der Netzwerkanalysator ist ein Instrument, welches verschiedene Parameter elektrischer Netzwerke misst. Das System sammelt Signaldaten der Antennen, indem es jede einzelne Antenne seriell erregt und die Steuerparameter aus allen verbleibenden Antennen zu einem Datensatz zusammenfügt (Preece et al. 2016). Der finale Datensatz wird dem Untersucher als farbiges isometrisches und dreidimensionales Bild präsentiert und bei 70 % des Maximums mit einem Schwellenwert kalibriert.

Der Versuch, eine geeignete Frequenz zu finden, die den Unterschied zwischen Tumor- und Umgebungsgewebe am besten abbildet, stellt immer einen Kompromiss zwischen der mit steigender Frequenz zunehmenden Absorption und der Auflösung (nimmt mit abnehmender Wellenlänge zu) dar. Untersuchungen werden daher mit Radiowellenlängen zwischen 0,5 und 10 GHz durchgeführt. Hierbei handelt es sich um Untersuchungen im Kurzwellenbe-

reich des Rundfunks. Zur besseren Orientierung wird nachfolgend eine Übersicht über die unterschiedlichen Frequenzen präsentiert (**Abb. 20**).

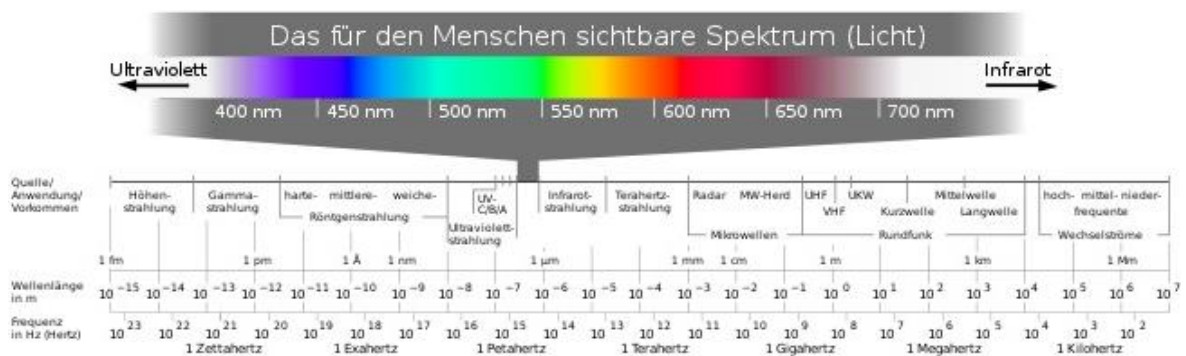


Abbildung 20: Übersicht der elektromagnetischen Wellen mit dem sichtbaren Spektrum im Detail (<https://www.mta-r.de/blog/elektromagnetisches-spektrum/> zuletzt aufgerufen am: 27.06.2022).

Mehrere frühere Studien mit einer Radiowellenlänge von 3,2 GHz zeigten, dass die durchschnittliche relative Permittivität für Brustfettgewebe bei 4-4,5, für normales Drüsengewebe bei 10-25 und für bösartige Tumoren bei 45-60 lagen (Campbell und Land 1992). Allerdings befand sich auch ein relativ großer Überlappungsbereich der verschiedenen Gewebeentitäten mit bis zu 55 in die Höhe und 10 nach unten für normales und bösartiges Gewebe (Sugitani et al. 2014). Ähnliche Studien belegten Unterschiede zwischen Karzinomgewebe und gesunder Drüse in einem Verhältnis von 2,3:1 bis 10:1 (Hurt et al. 2000; Sha et al. 2002; Lazebnik et al. 2007b; Lazebnik et al. 2007a; halloran et al. 2009). Frühere umfangreiche Studie, die zwischen Karzinomgewebe und gesundem Drüsengewebe unterschieden, belegten lediglich einen Unterschied in einer Größenordnung von 1,1:1 (Campbell 1990; Gabriel C et al. 1996). Die Befunde, die mit den MARIA Versionen 4 und 5 erzielt wurden, weisen im Bereich ihrer Pathologie jeweils einen solitären Spot oder bei Multizentrität eine entsprechende Anzahl an Markern auf (**Abb. 21**). Den präsentierten Aufnahmen ist zu entnehmen, dass keine unmittelbare Übereinstimmung der Größe der Befunde zwischen den MARIA-Bildern und den Dokumentationen in den etablierten bildgebenden Untersuchungsverfahren besteht (Shere et al. 2019a).

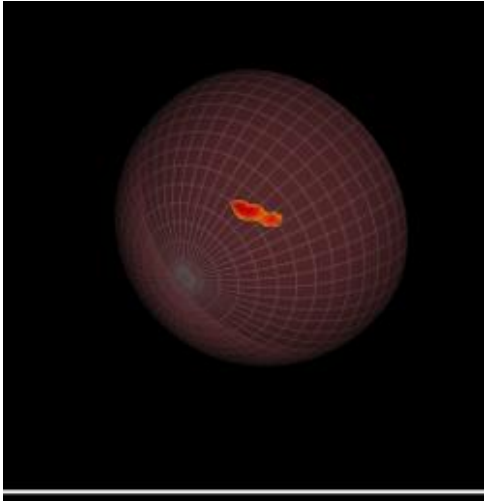


Abbildung 21: MARIA Version 5: Hot spot bei singulärem Karzinom.

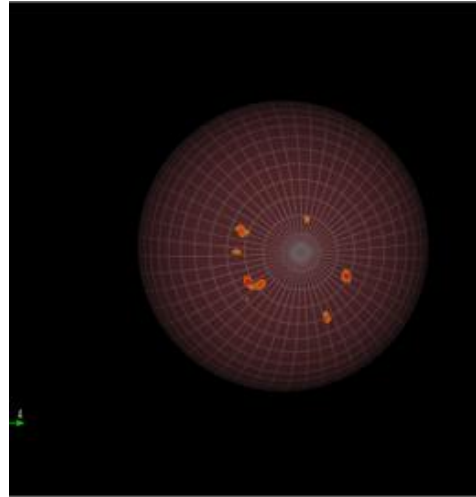


Abbildung 22: Multiple Kodierungen bei multizentrischem Karzinom.

Song et al. von der Hiroshima University Hospital in Japan stellten 2017 einen mobilen Radiowellendetektor vor, der handgeführt eingesetzt wurde und zur Früherkennung von Brustkrebs dienen sollte. Die eingestrahelten Radiowellen reichten von 3,1—10,6 GHz bei 4 x 4 gegenüberliegend angebrachten Antenneneinheiten. Die Untersuchung erfolgt hierbei in Rückenlage der Frau mit brustseitig positionierter Untersuchungseinheit (**Abb. 23**) (Song et al. 2017).

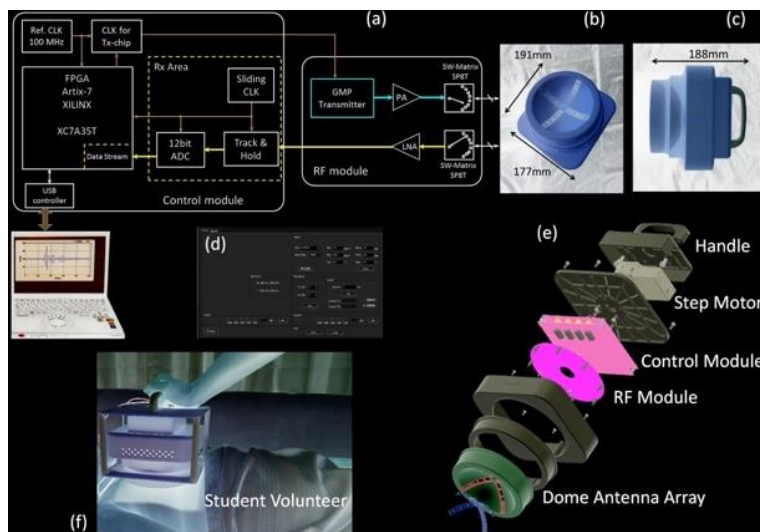


Abbildung 23: Darstellung des handgeführten Tools (oben rechts), des in-vivo-Einsatzes (unten links) sowie des Zusammenbaus (unten rechts) (Song et al. 2017).

Aktuell stellte eine türkische Arbeitsgruppe um Janjic et al. ein neues Mikrowellen-Untersuchungsgerät für die Früherkennung von Brustkrebs vor. Dieses SAFE (Scan and Find Early) genannte System, das hinsichtlich seiner Konfiguration ähnlich aufgebaut ist wie die

MARIA Technologie, beinhaltet 37 Antennen, von denen jeweils eine sendet und 36 empfangen. Hieraus resultieren insgesamt 1.296 Empfangspositionen in der Brust (**Abb. 24, 25**) (Janjic et al. 2021). Zur Erzielung einer ausgewogenen Balance zwischen Absorptionsrate und räumlicher Auflösung wurden Frequenzen zwischen 1,4 und 8 GHz in Stufen von 200 MHz eingestrahlt.

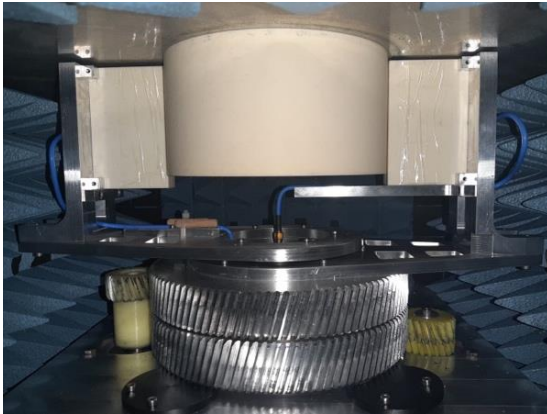


Abbildung 24: Darstellung des Radiowellen-Messgerätes der türkischen Arbeitsgruppe um Janjic et al.



Abbildung 25: Untersuchungseinheit mit Liege (Janjic et al. 2021).

Ionisierende Strahlung oder ein Kontrastmittel kommen bei der Radiowellentechnik nicht zum Einsatz. Eine Erhöhung der Gewebetemperatur aufgrund der Scans ist vernachlässigbar. Die Grenzwerte, die für die Verwendung von Mobiltelefonen gelten (SAR – Grenze für persönliche Geräte = $2\text{W} / \text{kg}$), werden um das 600–fache unterschritten.

2 Material und Methoden

Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurde im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen im Rahmen einer Vergleichsstudie die Frage geklärt, ob das Untersuchungsgerät MARIA Version M6 in der Lage ist, bösartige Tumoren der Brust bei Frauen im Rahmen der Früherkennung oder bei symptomatischen Patientinnen nachzuweisen. Als Vergleichsmodalität wurde die kontrastmittelgestützte Mamma MRT eingesetzt, da diese Methode zum aktuellen Zeitpunkt die höchste Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs bei akzeptabler Spezifität aufweist.

Aufnahmekriterien für Frauen, die an dieser Studie teilnahmen, waren zum einen eine aus medizinischer Indikation ohnehin gerechtfertigte Mamma MRT zum Zwecke der Früherkennung von Brustkrebs. Dies betraf sowohl Frauen mit hohem als auch mit moderatem oder normalem Lebenszeitrisko für die Entstehung von Brustkrebs sowie Patientinnen nach stattgehabter brusterhaltender OP bei Mammakarzinom. Zum anderen wurden Patientinnen in diese Studie aufgenommen, bei denen auswärts ein Mammakarzinom diagnostiziert worden war und die aus diesem Grunde zur Mamma MRT im Rahmen des lokalen prätherapeutischen Stagings vorgestellt wurden. Bereits am Anmeldetag wurde bei den Frauen beziehungsweise Patientinnen die Information zum Sinn und der Durchführung dieser Studie mitgeteilt und um die Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie gebeten. Es wurde hierbei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Studie freiwillig und die Teilnahme jederzeit zu widerrufen ist. Darüber hinaus wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnehmerinnen an dieser Studie durch das Ergebnis der MARIA Untersuchung weder Vor- noch Nachteile haben.

2.1 MARIA-Untersuchungen

Die MARIA Untersuchung wurde jeweils unmittelbar vor der Mamma MRT durchgeführt. Hierbei erfolgte nach der Begrüßung und Einweisung zunächst die Auswahl eines geeigneten Keramik-Inlays. Die Größe des Keramik-Inlays wurde mit Blick auf die zu untersuchende Brust derart gewählt, dass ein dichter, aber nicht zu sehr komprimierender Sitz gewährleistet ist. In einem weiteren Schritt wurde ein zusätzlich zu wählender Keramikeinsatz, der innerhalb des Haupteinsatzes platziert wurde, um einer Anpassung auf die unterschiedlichen Brustgrößen gerecht zu werden, ausgewählt (**Abb. 26**). Zwischen Keramik-Inlay und Brust wurde jeweils ein Gel bestehend aus Wasser, Bienenwachs und Paraffinöl eingebracht. Dieses dient ähnlich wie in der Sonographie als Koppelmedium.



Abbildung 26: Beispielhafte Darstellung von zwei Keramikschalen und Plexiglaseinsätzen in verschiedenen Größen.

Die Position der innerhalb der hemisphärischen Untersuchungseinheit eingebrachten Antennen wurde individuell auf die Patientin eingestellt, nachdem sich diese auf der Liege in Bauchlage positioniert hat (**Abb. 27**). Die Liege selbst kann angehoben und abgesenkt sowie nach kranial/kaudal und lateral verschoben werden. Diese Freiheitsgrade in der Beweglichkeit erlauben es dem Bediener, eine optimale Positionierung im Brustbereich zu erreichen. Die Patientin sollte während der Untersuchung so komfortabel liegen, dass sie sich während der Untersuchung nicht bewegen muss. Die vorbereitenden Maßnahmen wurden sorgfältig durchgeführt, um die Bildung von Lufteinschlüssen („Air Gaps“) zwischen Brust und Inlay unter allen Umständen zu vermeiden.

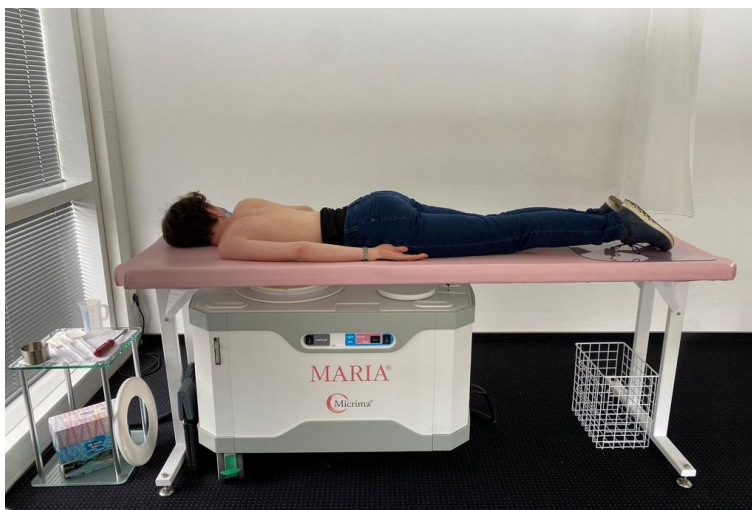


Abbildung 27: Patientenlagerung auf dem Untersuchungstisch mit positioniertem MARIA Untersuchungscontainer.

Die Untersuchung mit dem MARIA-System beinhaltet einen Probe-Scan, um die korrekte Platzierung der Brust in der Vorrichtung sicherzustellen und mindestens zwei weitere Scans für die eigentliche Bildgebung von etwa 30 Sekunden pro Brust. Es werden hierbei von jeder der 60 Antennen nacheinander Hochfrequenzimpulse zwischen drei und acht Gigahertz in einer Abstufung von 200 MHz eingestrahlt, wobei die jeweils anderen 59 Antennen als Empfänger dienen. Die Sequenzen werden mit drei unterschiedlichen Winkeln eingestrahlt. In Abhängigkeit von der Größe des Einstrahlungswinkels wurden so das vordere mamillennahe Drittel (50°), das mittlere Drittel (40°) und das hintere pektoralisnahe Drittel der Brust (50°) erfasst (**Abb. 28**). Hieraus resultieren letztendlich auch die drei marker-kodierten Abbildungen, die jeweils eine dieser drei Ebenen darstellen. Für die Auswertung erfolgte zusätzlich eine Kartierung der Brust in frontaler Ansicht, wobei ein 9-Felder Raster aufgebracht und mit einer Kennung der Bereiche von 1-9 gekennzeichnet wurde (**Abb. 29**). Hieraus resultierten für die Bildanalyse 27 intramammäre Bereiche, die insbesondere bei der Auswertung von Reader 1 in die Evaluation einbezogen wurden. Die Gesamtuntersuchungsdauer betrug etwa fünf Minuten.

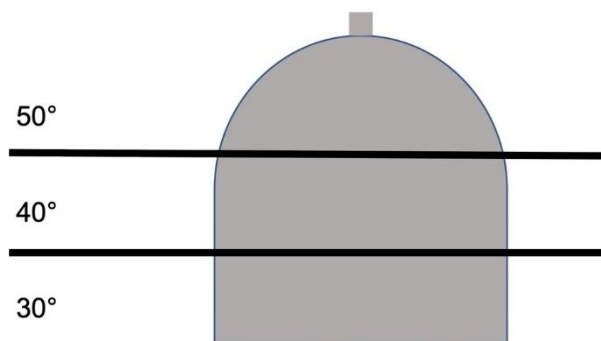


Abbildung 28: Untersuchungsebenen (mamillennah, zentral, pektoralisnah) in Abhängigkeit vom Einstrahlungswinkel.

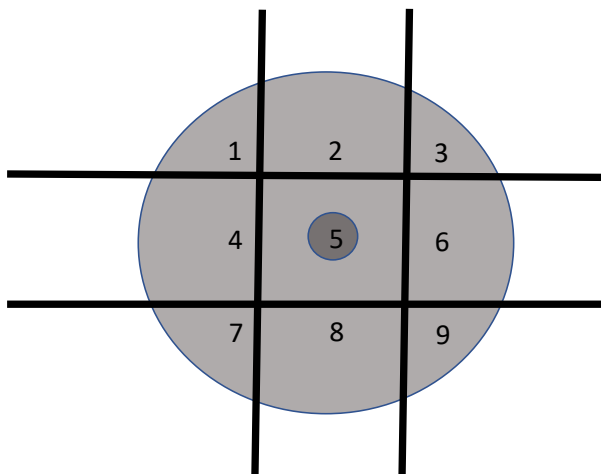


Abbildung 29: Kartierung der Brust in koronarer Ansicht in neun Untersuchungsfelder.

Die Auswertung erfolgte auf einer handelsüblichen Workstation, wobei jeweils die drei Bereiche (mamillennah, zentral, pektoralisnah) nebeneinander abgebildet wurden. Zusätzlich war händisch eine Drehfunktion des 3-D Datensatzes für die Evaluation auf dem Monitor möglich (**Abb. 30**).



Abbildung 30: Auswerteeinheit mit MARIA Bildern auf dem Monitor im Untersuchungsraum.

2.2 MRT-Untersuchungen

Die Mamma MRT erfolgte an den Systemen ALTEA (1,5 Tesla) und LUMINA (3,0 Tesla). Beide Systeme stellen Wide-Bore-Ganzkörpermagneten der Firma Siemens (Erlangen) dar. Zur Anwendung kam eine dedizierte Mamma Oberflächenspule mit insgesamt sieben Kanälen, die lateralseitig oder mediallyseitig im Bereich des Sternums angebracht waren. Die notwendige Fixierung der Brust erfolgte jeweils über eine für diese Untersuchungsspule konzipierte Kompressionsvorrichtung mit kranial- und caudal-seitigem Kompressionspaddel (**Abb. 31**).



Abbildung 31: Positionierung der Patientin auf dem MR Untersuchungstisch mit Kopfhalterung, Fixiereinheit für die Brust und Notfallballon.

Nach adäquater Information über den Ablauf der Mamma MRT wurde im Rahmen der Vorbereitung im Vorraum eine Braunüle in der Vena brachialis platziert. Danach erfolgte die Positionierung der Frau auf dem Untersuchungstisch in Bauchlage mit frei in die Spulenvolumina herabhängenden Mammae. Alle MR-Untersuchungen begannen mit einer wasser-sensitiven fettsupprimierten T2 Gradientenechosequenz in axialer Schichtführung (**Tab. 2**). Aus diesem Bildstapel wurde eine T2 MIP berechnet. Es folgte der dynamische Untersuchungsanteil mit einer Untersuchung vor und zwei Untersuchungen nach Kontrastmittelgabe. Hierbei kamen jeweils 50 fettsensitive T1 Gradientenechosequenzen mit einer Schichtdicke von 2 bis 2,5 mm zum Einsatz. Die genauen Messparameter sind der **Tab. 3** zu entnehmen. Es wurden pro Patientin pauschal 5 ml des paramagnetischen zirkulären Kontrastmittels Gadobutrol (Gadovist®, Fa. Bayer, Leverkusen) mit einem Flow von 3 ml/s und einer Nachinjektion von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung maschinell appliziert.

Tabelle 2: Auflistung relevanter T2-Einstellparameter und der entsprechenden Größen.

PARAMETER	GRÖSSE
Feldstärke	1.5T
Angulierung	axial
Phasenkodiergradient	medio-lateral
Sequenz	T2 Inversion recovery (inkl. Fettsättigung)
Repetitionszeit TR	6925ms
Echozeit TE	67ms
Dynamik	1 Messung schichtidentisch zur T1-Messung
Räumliche Auflösung	1.5mm – 2.5mm identisch zur T1-Messung
FOV	300-350mm
Matrix	512 x 224
Zeitliche Auflösung	4:51min / Sequenz

Tabelle 3: Auflistung relevanter T1-Einstellparameter und der entsprechenden Größen am 1.5T System.

PARAMETER	GRÖSSE
Feldstärke	1.5T
Angulierung	axial
Sequenz	T1 Gradienten-Echo
Repetitionszeit TR	8.4ms
Echozeit TE	4.1ms (in phase)
Dynamik	1 Messung vor KM-Gabe. 2 Messungen nach KM-Gabe (First-pass-Protokoll)
Räumliche Auflösung	1.5 mm – 2.5 mm
FOV	300-350 mm
Matrix	672 x 672 bis 1024 x 1024 (nicht interpoliert)
Zeitliche Auflösung	87 Sekunden / Sequenz

Im Rahmen des Postprocessings erfolgte die automatisierte Subtraktion der T1-Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe abzüglich der T1-Aufnahmen vor der Kontrastmittelapplikation auf der Basis einer Pixel-zu-Pixel Berechnung. Es resultierten hierbei Bilder der Frühstsubtraktion (erste Messung nach Kontrastmittelgabe) und Bilder der Fröhsubtraktion (zweite Messung nach KM-Gabe) (Fischer und Baum 2014). Für beide Serien wurde eine MIP Darstellung berechnet (MIP 1, MIP 2, maximum intensity projection). Eine Kalkulation von Signal-zu-Zeit Kurven erfolgte nicht.

Die Evaluation der Mamma MRT-Bilder orientierte sich an der seit vielen Jahren etablierten BI-RADS Kategorisierung, die insgesamt sieben Stufen vorsieht (Tab. 4) (Fischer und Baum 2014). Hierbei kamen der Kategorie 0 und der Kategorie 6 in der vorliegenden Studie keine Bedeutung zu, da sie sich auf inkomplette Befundauswertungen bzw. histologisch gesicherte Karzinome beziehen.

Alle Befunde der Kategorie BI-RADS 4 oder 5 wurden histopathologisch abgeklärt. Ergab sich hierbei ein Befund der histologischen Kategorie B5a (intraduktales Karzinom) oder B5b (invasives Karzinom), so erfolgte eine adäquate Therapie in Form einer primären OP oder einer OP nach neoadjuvanter Vorbehandlung. Bei Patientinnen, die sich zum lokalen MR Staging vorstellten, lag bereits eine Histologie mit Nachweis eines bösartigen Karzinoms (BI-RADS 6) vor. Im Rahmen der Evaluation wurden in dieser Studie bei den Karzinomen die histologische Subtypisierung, die Größe, das Grading und der immunhistochemische

Status (Östrogenrezeptor, Gestagenrezeptoren, HER2neu) sowie die zusammenfassende St. Gallen-Klassifikation erfasst. Die Auswertung der Studiendaten umfasste zudem die Indikation für die durchgeführte Mamma MRT sowie das Alter und den Gewebedichtetyp der untersuchten Frauen und Patientinnen (Tab. 4).

Tabelle 4: BI-RADS-Kategorisierung für die Mamma-MRT (MR-BI-RADS) und Karzinomrisiko in Abhängigkeit hiervon (American College of Radiology und BI-RADS Committee 2013).

Kategorie	Beurteilung	Karzinomrisiko	Konsequenz
0	Abschließende Beurteilung nicht möglich	Nicht einschätzbar	Weitere Bildgebung erforderlich
1	Unauffällig	0%	Keine weiteren Maßnahmen
2	Gutartig	0%	Keine weiteren Maßnahmen
3	Wahrscheinlich gutartig	<2%	Kurzfristige Verlaufskontrolle ^{*)} , typischerweise in 6 Monaten optional: perkutane Biopsie
4	Möglicherweise maligne	4a: 2-30% 4b: 30-60% 4c: 60-90%	Histologische Abklärung, typischerweise durch perkutane Biopsie
5	Hochsuspekt auf Malignität	90-100%	Histologische Abklärung, typischerweise durch perkutane Biopsie
6	Histologisch gesicherte Malignität	100%	Einleitung adäquater prätherapeutischer und/oder therapeutischer Maßnahmen

Tabelle 5: Klassifikation der in der MRT nachweisbaren Drüsengewebedichte anhand der T1-Nativuntersuchung (sog. „amount of fibroglandular tissue“) (American College of Radiology und BI-RADS Committee 2013).

Gewebedichte-Typ	Beschreibung der Dichte des Drüsengewebes
MR-Gewebedichtetyp A:	Überwiegend lipomatöses Brustgewebe
MR-Gewebedichtetyp B:	Vereinzelt nachweisbares Drüsengewebe
MR-Gewebedichtetyp C:	Heterogen nachweisbares Drüsengewebe
MR-Gewebedichtetyp D:	Extrem dichtes Drüsengewebe

2.3 Komfort MARIA-Untersuchungen

Durch die die Untersuchung durchführenden Studentinnen erfolgte nach der MARIA-Untersuchung eine Befragung zum Komfort in einem Teilkollektiv. Hierbei wurde das Ausmaß des Komforts in einer fließenden Skala von 1 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut) abgefragt. Weitere Fragen betrafen den Vergleich mit einer in der Vergangenheit durchgeführten Mammographie sowie einer Mamma-MRT, wobei es in einer fünfstufigen Skala darum ging, ob die MARIA-Untersuchung deutlich schlechter, schlechter, vergleichbar, besser oder deutlich besser im Vergleich zu den anderen Untersuchungsverfahren war.

2.4 Phantomuntersuchungen

Zur grundsätzlichen Frage der physikalischen Abbildungseigenschaften wurden Untersuchungen an einem Brustgewebe-äquivalenten Phantom durchgeführt. Hierbei diente übliches Mett (Zusammensetzung: Muskulatur, Fett) als Grundmatrix. Hierin wurde ein Plexiglasbehälter mit einem Durchmesser von 4 cm eingebracht. In Einzelmessungen erfolgte die Darstellung dieses Messzylinders gefüllt mit Luft, mit Wasser, mit Metall sowie einer Mischung aus Wasser und Metall. Unabhängig hiervon erfolgten mit diesem Phantom Untersuchungen zur Frage der Erhitzung von Flüssigkeit durch aufeinanderfolgende Untersuchungssequenzen. Hierbei wurden zehn Messreihen mit Erfassung der jeweiligen Temperatur der Flüssigkeit im Behälter durchgeführt (**Abb. 32, 33**).



Abbildung 32: Gewebeäquivalentes Phantom mit eingebrachten Flüssigkeitsbehälter und Thermometer zur Frage des Einflusses der Messungen auf die Temperatur sowie zweiter Behälter für die verschiedenen Untersuchungen gefüllt mit Luft, Wasser und Eisenstücken. Phantom innerhalb der Untersuchungseinheit.



Abbildung 33: Nahaufnahme des gewebeäquivalenten Phantoms innerhalb der Untersuchungseinheit.

2.5 Probandenuntersuchungen

Zur Frage der Reproduzierbarkeit beziehungsweise Stabilität der MARIA-Untersuchungen wurden konsekutiv intraindividuelle Folgeuntersuchungen durchgeführt, wobei die untersuchte Probandin fünfmal neu positioniert und jeweils eine Messung durchgeführt wurde. Zur Frage der Abhängigkeit der Ergebnisse der MARIA-Untersuchung vom monatlichen Zyklus erfolgten intraindividuelle Messungen an menstruierenden jungen Frauen in den Zykluswochen 1, 2, 3 und 4. In beiden Fällen erfolgten die Untersuchungen an zwei Probandinnen.

2.6 Patientinnen- und Klientinnen-Untersuchungen

Die Auswertung der MARIA-Bilder erfolgte durch vier Reader, denen jeweils ein unterschiedlicher Auswertungsansatz vorgegeben wurde. Diese vier Ansätze betrafen folgende Aspekte:

- Auswertung zur Erzielung einer maximalen Sensitivität,
- Ausarbeitung zur Erzielung einer maximalen Spezifität,
- Erarbeitung von Befundmustern,
- Auswertung durch die Herstellerfirma.

Es war die Aufgabe von Reader 1, alle Felder pro Schichtebene zu kennzeichnen, in denen eine auffällige Anzahl an fleckförmigen Kodierungen nachzuweisen war. Diese Auswertung erfolgte seitengetrent und in Unkenntnis des MRT-Befundes. Ziel dieser Auswertung war es, eine maximale Sensitivität der MARIA-Befunde zu erreichen, also möglichst viele Karzinome zu finden.

Die Vorgabe für die Auswertung durch Reader 2 ging dahin, nur solche MARIA-Untersuchungen als auffällig zu bewerten, bei denen ein sehr auffälliger und mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Brustkrebs hinweisender Befund vorlag. Zielsetzung dieser Auswertung war das Erreichen einer maximalen Spezifität, also möglichst viele Gesunde als gesund zu erkennen.

An Reader 3 wurde die zweizeitige Aufgabe herangetragen, primär nach Durchsicht aller MARIA-Befunde verschiedene Auswertemuster zu definieren und diese sekundär in einem zweiten Durchgang anzuwenden. Diese Auswertung erfolgte für jede Brust separat, ein Seitenvergleich war nicht vorgegeben. Zielsetzung dieser Auswertung war es, eine möglichst optimale Balance zwischen Sensitivität und Spezifität auf der Basis von Befundmustern zu erreichen.

Schlussendlich wurde die Einweiserin der Firma Micrima (Reader 4) gebeten, die MARIA-Befunde nach den bisher üblichen Standards der Herstellerfirma zu evaluieren. Hierbei be-

stand die Möglichkeit, Schwellenwerte in der Präsentation auffälliger Befunde zu variieren sowie die abgebildeten Volumina im dreidimensionalen Raum zu bewegen.

Die Befunde der Mamma-MRT waren den Auswertern nicht bekannt.

2.7 Statistik der Ergebnisse

Die von den verschiedenen Readern erhobenen Befunde wurden in die Kategorien „unauffällig“ und „nicht unauffällig“ unterteilt. Eine weitergehende Unterkategorisierung in Anlehnung an die Auswertung nach BI-RADS erfolgte nicht. Letztendlich können aber die als unauffällig bewerteten Befunde der Kategorie BI-RADS 1-3 und die als auffällig bewerteten Befunde der BI-RADS Kategorie 4 und 5 zugeordnet werden (**Tab. 4**). Im Rahmen der statistischen Auswertung konnten die erhobenen Befunde somit den Gruppen richtig positiv, falsch positiv, richtig negativ und falsch negativ zugeordnet werden. Damit ergab sich die Möglichkeit, für jeden der vier Auswerter die Sensitivität, die Spezifität, den prädiktiven positiven Vorhersagewert, den negativen prädiktiven Vorhersagewert und die Trefferquote zu berechnen. Die Formeln für die Berechnungen (Weiß 2019) lauteten im Einzelnen:

- **Sensitivität:**

Beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses, wenn der Patient auch tatsächlich krank ist.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}} \times 100$$

- **Spezifität:**

Beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses, wenn der Patient gesund ist.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}} \times 100$$

- **Positiv prädiktiver Wert:**

Beschreibt, wie viele Patienten, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.

$$\text{Positiv prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}} \times 100$$

- **Negativ prädiktiver Vorhersagewert:**

Beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein tatsächlich gesunder Patient auch als gesund erkannt wird.

$$\text{Negativ prädiktiver Wert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}} \times 100$$

3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 06.08.2020 bis 17.02.2021 erfolgten im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen am MARIA-Gerät konsekutive Brustuntersuchungen bei 109 Klientinnen und Patientinnen. Hiervon gingen 100 Frauen mit 200 Brüsten in die Auswertung ein. Ausschlusskriterien betrafen drei Patientinnen nach Mastektomie. Zwei Klientinnen wurden nicht berücksichtigt, da im Anschluss an die MARIA-Untersuchung die vorgesehene MRT-Untersuchung aus unterschiedlichen Gründen nicht erfolgte. In einem Fall befand sich die Klientin in einer falschen Zyklusphase, in einem zweiten Fall klagte die Klientin über Klaustrophobie. Vier Probandinnen, bei denen die Untersuchungen zur Optimierung der Lagerung und des Komforts stattfanden, gingen in die Auswertung dieser Studie ebenso nicht ein.

Die Indikation zur Mamma-MRT bestand bei fünf Patientinnen in einer Verlaufsuntersuchung nach brusterhaltener Therapie eines Mamma-Karzinoms. Bei 22 Patientinnen erfolgte die Mamma-MRT zum lokalen Staging bei starkem Verdacht auf Mammakarzinom (BI-RADS 5) oder ein bereits histologisch verifiziertes Mammakarzinom (BI-RADS 6). Die restlichen 73 Klientinnen stellten sich in erster Linie aufgrund einer hohen Parenchymdichte (Dichtetyp ACR C oder D, nach alter Nomenklatur 3 und 4) im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung zur Mamma-MRT vor. Die durchschnittliche Dichte im gesamten Kollektiv betrug 3,35.

Das Alter der Klientinnen und Patientinnen reichte von 29 bis 80 Jahre. Es betrug durchschnittlich 58,3 Jahre.

Innerhalb des ausgewerteten Kollektivs (100 Klientinnen und Patientinnen, 200 Brüste) fanden sich 29 Brüste mit einem Mammakarzinom (14,5 %) und 171 Brüste ohne ein Mammakarzinom (85,5 %). Die Karzinome unterteilten sich histopathologisch in drei DCIS und 26 invasive Karzinome. Die invasiven Karzinome teilten sich auf in 18 invasiv duktile (IDC) und 8 invasiv lobuläre Karzinome (ILC) (**Abb. 34**).

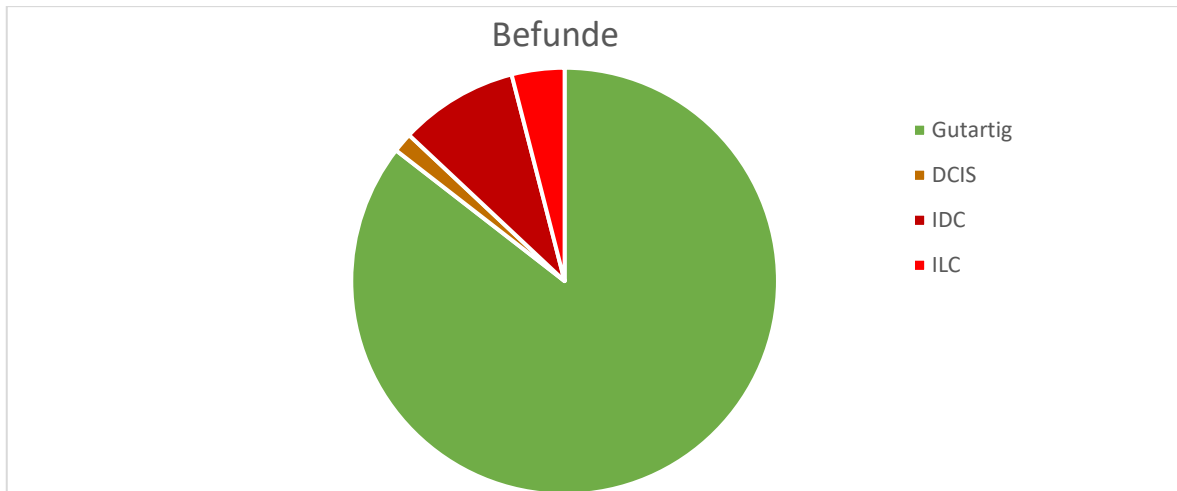


Abbildung 34: Aufteilung der untersuchten Kollektive in Frauen mit gutartigen Befunden und Frauen mit Brustkrebs.

Die drei DCIS wiesen eine Tumorausdehnung von 8 mm, 35 mm und 65 mm auf. Die Tumorgöße der invasiven Karzinome verteilte sich auf einen Tumor bis 5 mm (pT1a), drei Karzinome > 5 bis 10 mm (pT1b), neun Karzinome > 10 bis 20 mm (pT1c), zehn Karzinome > 20 bis 50 mm (pT2) und drei Karzinome von über 5 cm (Abb. 27). Hinsichtlich der parenchymalen Dichte lagen die meisten Brüste im Bereich ACR 3 und ACR 4 (Abb. 35). Sie betrug durchschnittlich 3,3.

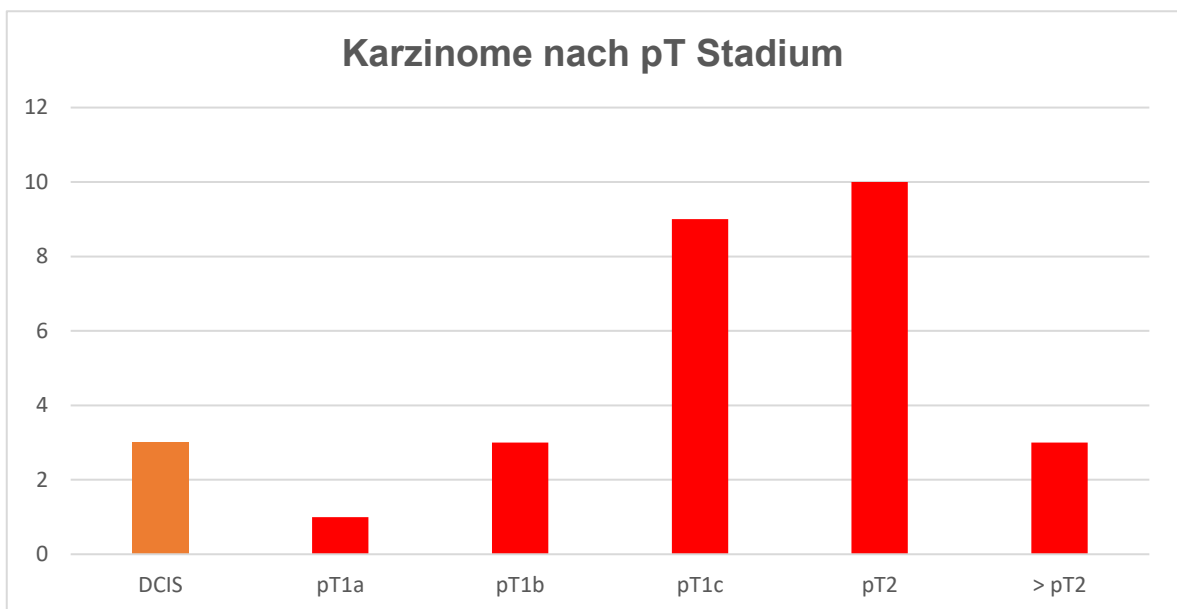


Abbildung 35: Verteilung der intraduktalen (DCIS) und invasiven Karzinome in Abhängigkeit von dem T-Stadium.

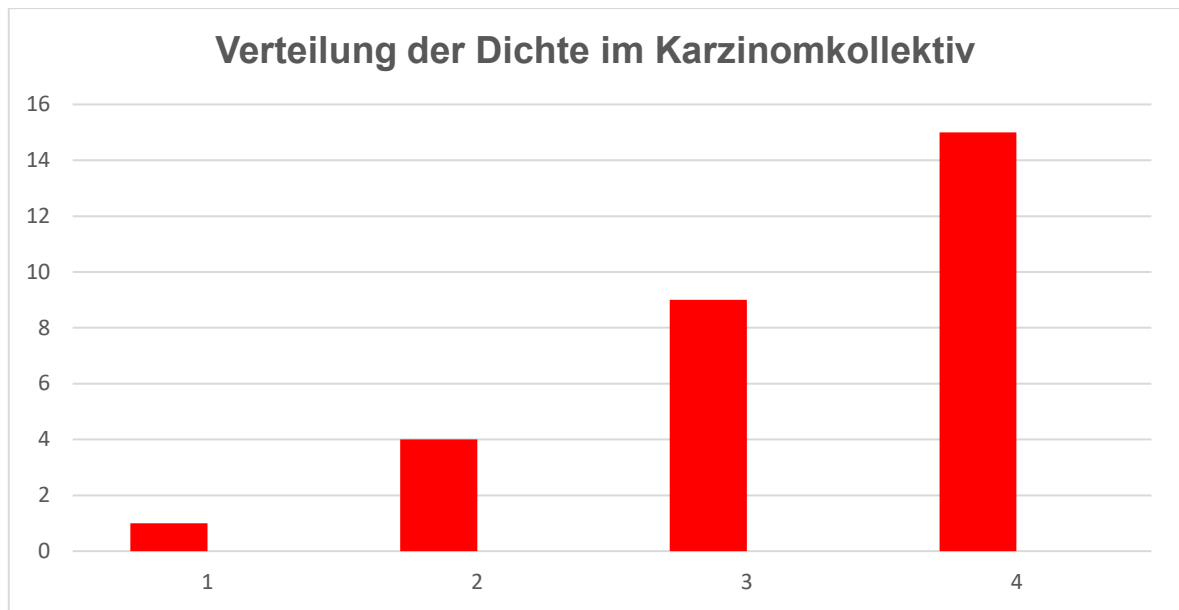


Abbildung 36: Verteilung der Gewebedichte gemäß Typisierung des ACR in den Kategorien 1-4.

Alle befragten Klientinnen und Patientinnen äußerten sich hinsichtlich des Komforts der Untersuchung sehr positiv. Sie beurteilten ihn auf einer 10-Punkte-Skala mit durchschnittlich 8,5. Im Vergleich zu vorherigen Mammographieuntersuchungen fanden alle Frauen die MARIA-Untersuchung besser (20 %) oder deutlich besser (80 %). Im Vergleich zu vorherigen MRT-Untersuchungen fanden die MARIA-Untersuchung 34 % der Frauen besser und 58 % deutlich besser. 7 % fanden, dass sie vergleichbar mit der MRT ist.

Bereits bei der primären Sichtung der Maria-Aufnahmen fiel auf, dass in allen Untersuchungen zentral ein Zylinder mit einem Durchmesser von etwa 2 cm von der Brustwarze bis zum Pektoralismuskel nicht farbkodiert wurde. Auch Ausspielungen mit unterschiedlichen Helligkeiten, Kontrasten sowie Schwellenwerten vermochten an diesem Phänomen nichts zu ändern (**Abb. 37**).

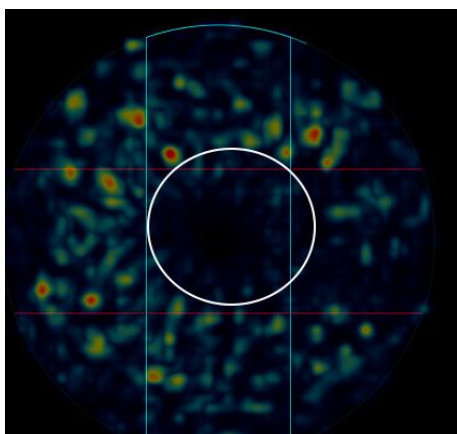


Abbildung 37: Fehlende Kodierung der zentralen Anteile der Brust retromamillär.

Die intraindividuellen Untersuchungen mit fünfmaliger Neulagerung und jeweils anschließender Messung zeigte eine relativ hohe Variabilität der Anzahl an nachweisbaren Farbkodierungen (**Abb. 38**). Die quantitative Auszählung durch zwei Auswerter ist in **Abb. 39** dargestellt.

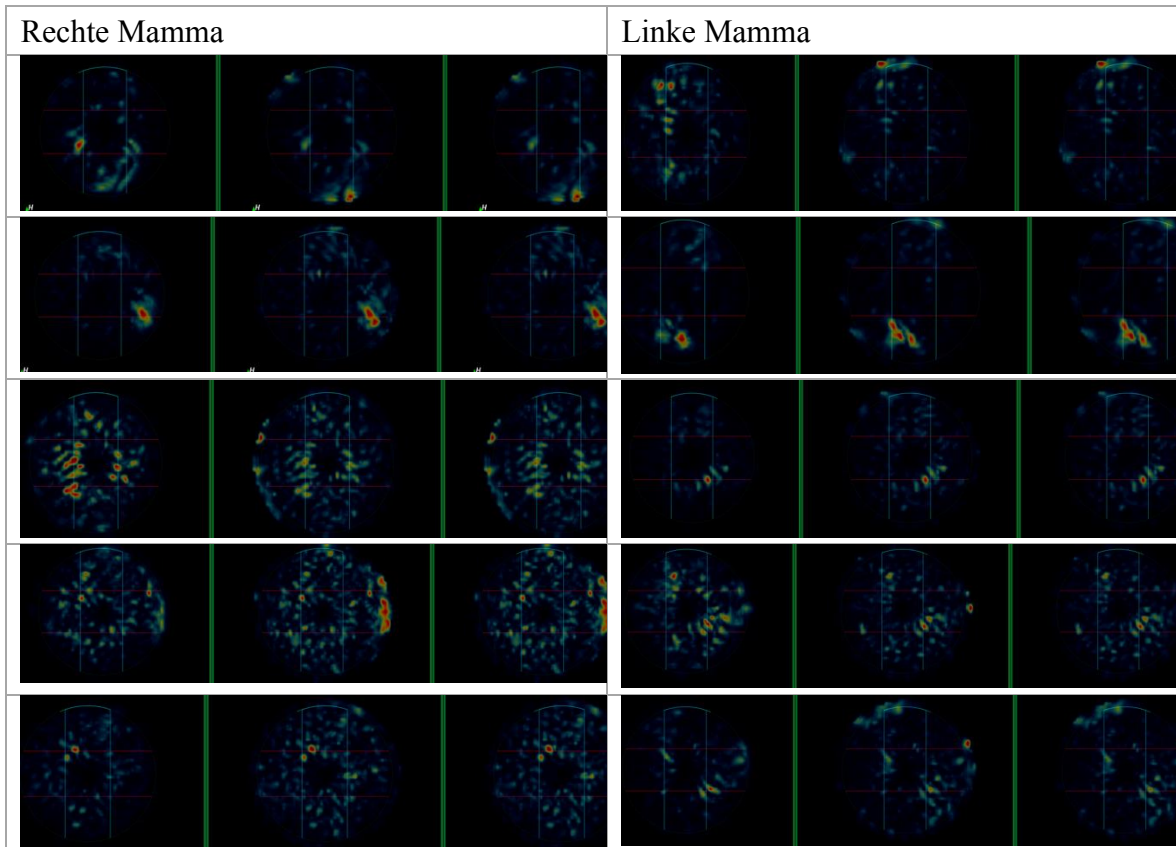


Abbildung 38: Darstellung der MARIA Befunde nach fünfmaliger Neupositionierung in dem Untersuchungsgerät.

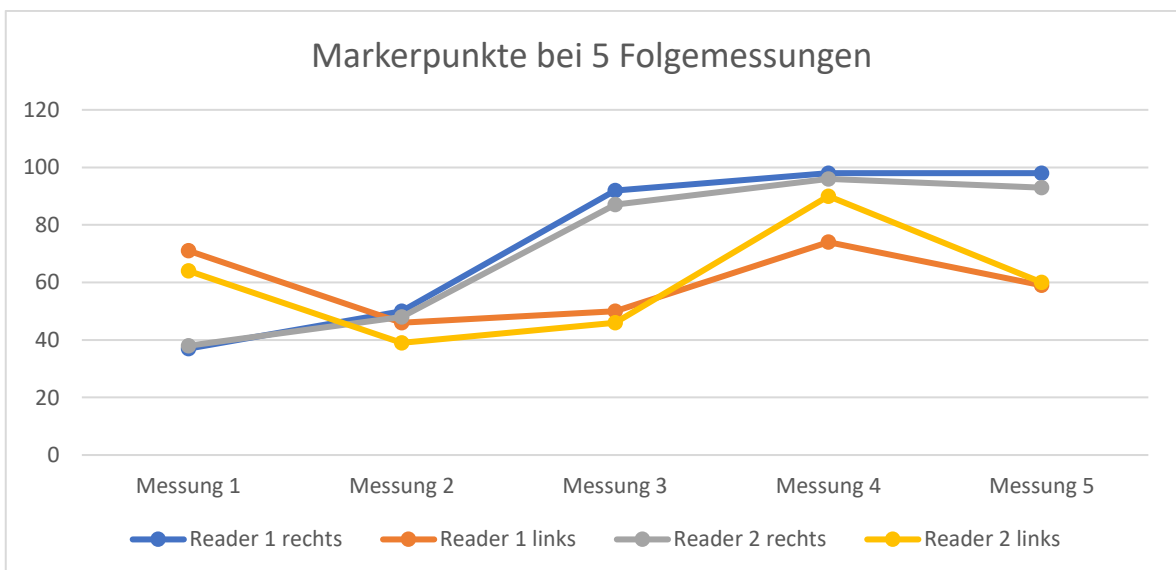


Abbildung 39: Quantitative Auswertung der Anzahl der Farbkodierungen durch zwei Auswerter nach fünfmaliger Neupositionierung in dem Untersuchungsgerät.

Anhand der intraindividuellen Untersuchungen im Abstand von je einer Woche ergaben sich für eine Probandin im menstruationsfähigen Alter ebenfalls intraindividuelle Schwankungen (**Abb. 40**). Anhand der quantitativen Auswertung der Marker Punkte durch zwei Reader ließ sich keine feste Zuordnung zu den einzelnen Zykluswochen 1-4 nachweisen (**Abb. 41**).

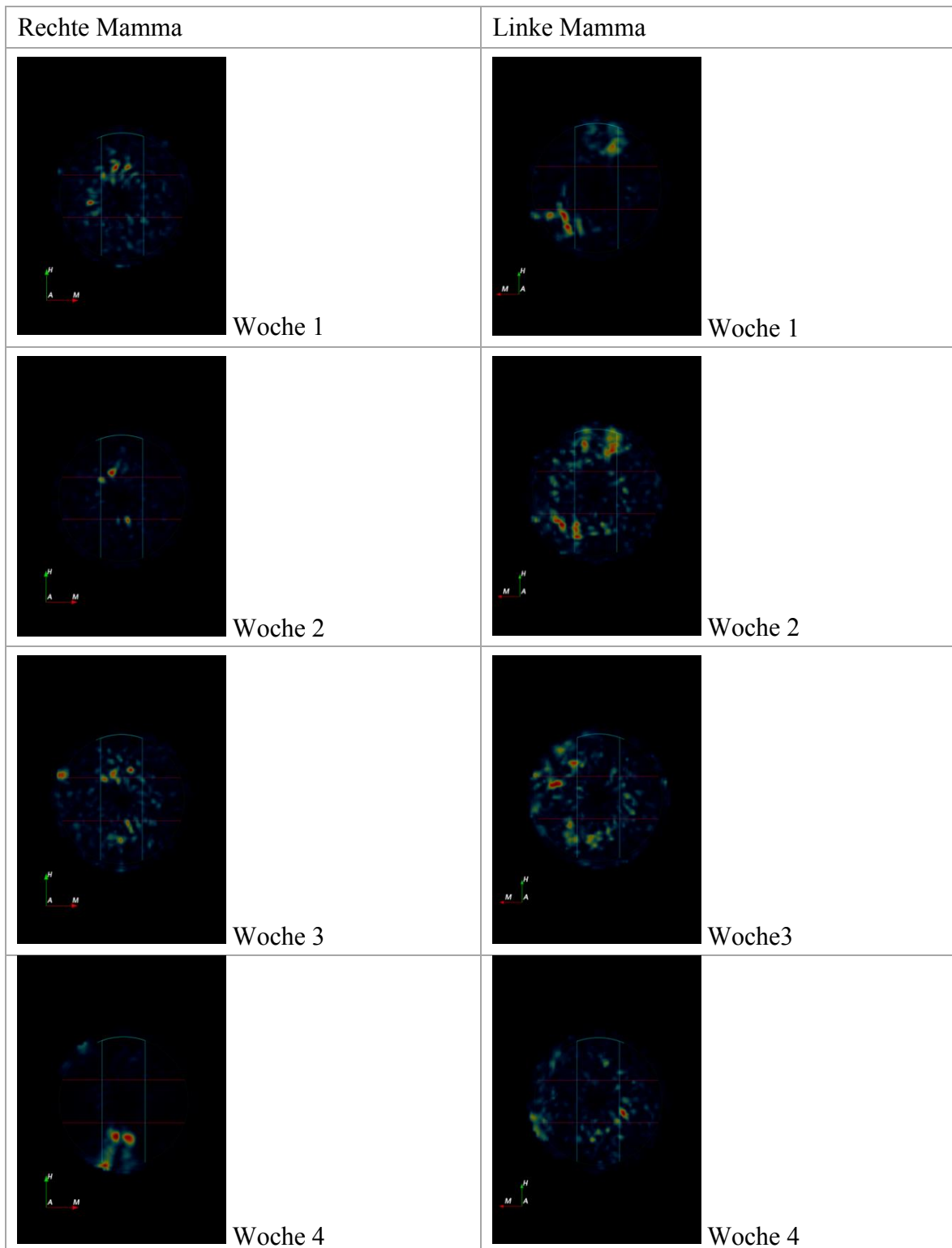


Abbildung 40: Intraindividuelle Untersuchungen bei einer jungen Frau mit Menstruationszyklus in Intervallen einer Woche. Woche 1 beginnt mit dem ersten Tag der Menstruation.

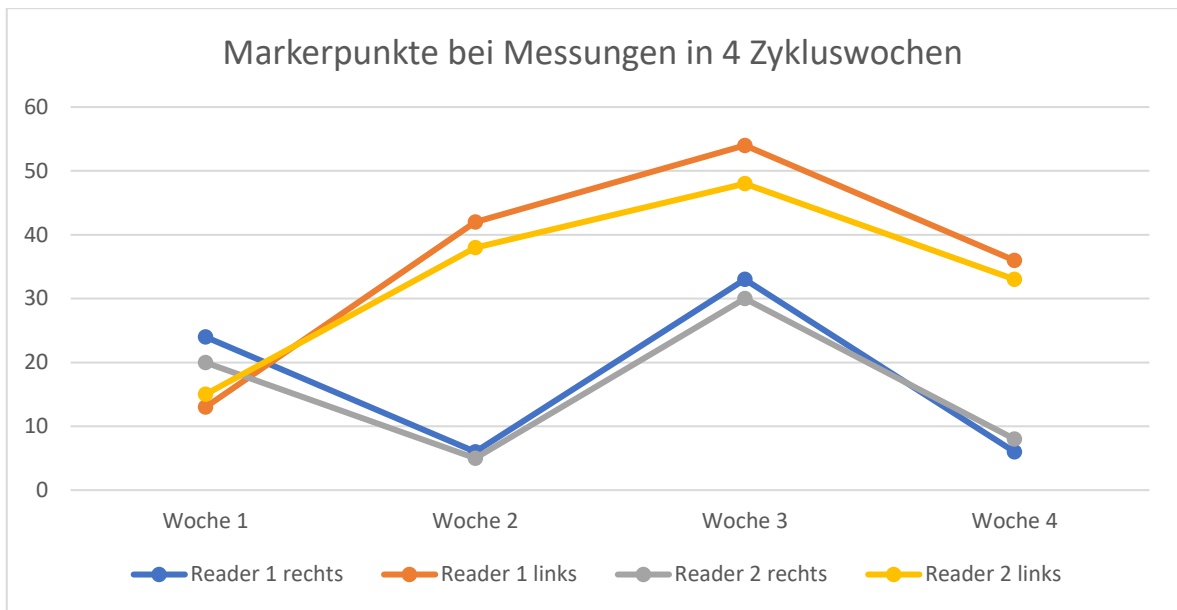


Abbildung 41: Quantitative Auswertung der Anzahl der Farbkodierungen durch zwei Auswerter bei intraindividuellen Untersuchungen bei einer menstruierenden Frau in 4 aufeinanderfolgenden Zykluswochen.

Die MARIA-Untersuchungen am anthropomorphen Phantom (Mett) mit außenseitig eingebrachten Medien (Luft, Wasser, Metall) ergab keine nachweisbaren Kodierungen als Korrelat der Substanzen. Einzig nachweisbar in Form einer kräftigen fokalen Kodierung ergab sich das innenseitig angebrachte, im Wasserbehälter befindliche Messthermometer. Dieses zeigte innerhalb von zehn konsekutiven Messungen keine signifikanten Temperaturschwankungen ($27,4 \pm 0,1$ Celsius) (**Abb. 42**).

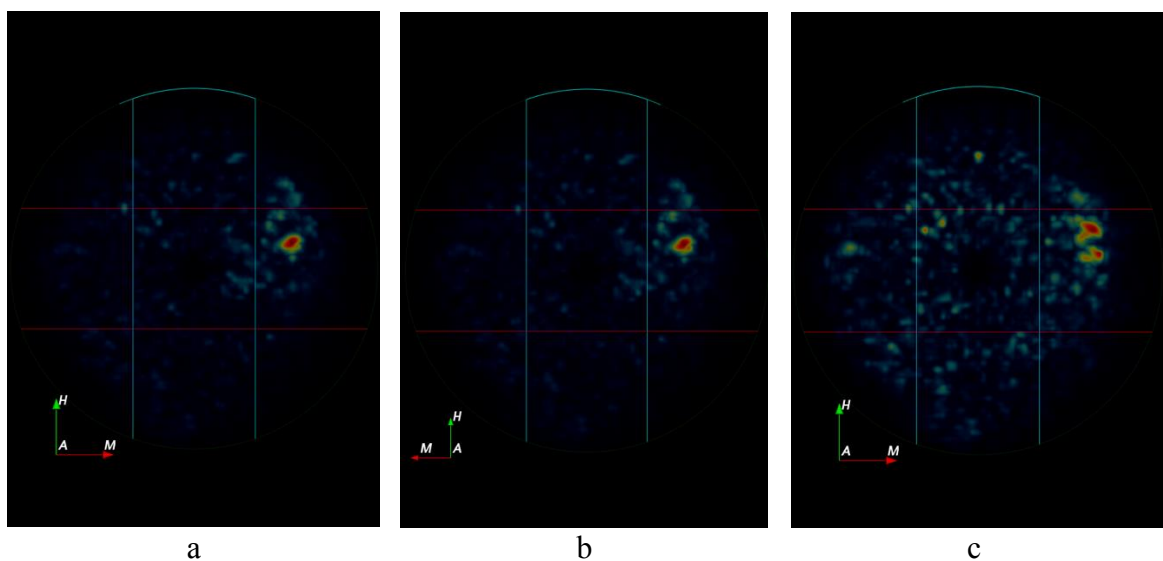


Abbildung 42: MARIA Befunde des anthropomorphen Phantoms mit eingebrachter Luft (a), Wasser (b) und Metall (c) außenseitig, in der Abbildung jeweils links. Innenseitig positioniert des Messthermometer innerhalb eines Wasserbades mit deutlicher Spot Kodierung, in der Abbildung jeweils rechts.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der klinischen Vergleichsuntersuchungen zwischen MARIA und der kontrastmittelgestützten Mamma-MRT für vier verschiedene Reader präsentiert:

3.1 Ergebnisse vom Reader 1

Zielsetzung für Reader 1 war das Erreichen einer möglichst hohen Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs. Es wurde vom Auswerter derart interpretiert, dass er alle Brüste, die eine oder mehrere Kodierungen mit roten Punkten auf dem MARIA-Bild aufwies, als suspekt und abklärungsbedürftig interpretierte. Diese Befunde wurden für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität in die Kategorie BI-RADS 4/5 eingruppiert. Zeigte eine Brust keine roten Kodierungen auf dem MARIA-Bild, so wurde es als unauffällig im Sinne von BI-RADS 1/2 gewertet.

Da alle Brüste in der MARIA-Untersuchung rote Markierungen aufwiesen, ergab sich in der Auswertung eine Anzahl von 200 Befunden der Kategorie BI-RADS 4/5 fünf und null Befunden der Kategorie BI-RADS 1/2. Hieraus resultiert eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 100 % bei einer Spezifität von 0 %.

Da bereits durch die Firma Micrima primär eine Aufteilung der Brust in je neun Segmente und drei Schichten erfolgte, wurden die Ergebnisse von Reader 1 ergänzend dahin gehend ausgewertet, in welchen dieser insgesamt 5.400 Areale die meisten roten Kodierungen nachzuweisen waren. Es stellte sich heraus, dass durchschnittlich 3,7 dieser Felder pro Brust farbkodiert waren.

Im topographischen Vergleich der Felder, in denen das Karzinom aufgetreten ist und denen, die schwerpunktmäßig in dem MARIA-Bild kodiert waren, zeigte sich eine Übereinstimmung in der Auswertung von Reader 1 in 33/77 Bereichen. Dies entsprach einer richtigen topographische Kodierung von 12 der 29 Karzinome. Auf der anderen Seite zeigte sich in 171 Feldern eine dominante Farbkodierung im MARIA-Bild in einem anderen Feld als dem Sitz des Brustkrebses. Dies entspricht einer Quote falsch positiver Einschätzungen von 81,3 % bei Mehrfachnennung von Feldern. Insgesamt resultierte aus dieser Berechnung für READER 1 eine Sensitivität von 41 %. Es zeigte sich keine erkennbare Korrelation zwischen der Tumorgröße und den mit MARIA detektierten Karzinomen (**Abb. 43**). Es wurden sowohl kleine Karzinome (7 mm, 9 mm) gefunden als auch große Karzinome mit bis zu zehn Zentimetern Ausdehnung nicht detektiert. Hinsichtlich der richtig positiven Befunde zeigte sich keine signifikante Korrelation mit der Gewebedichte in der Brust (**Abb. 44**).

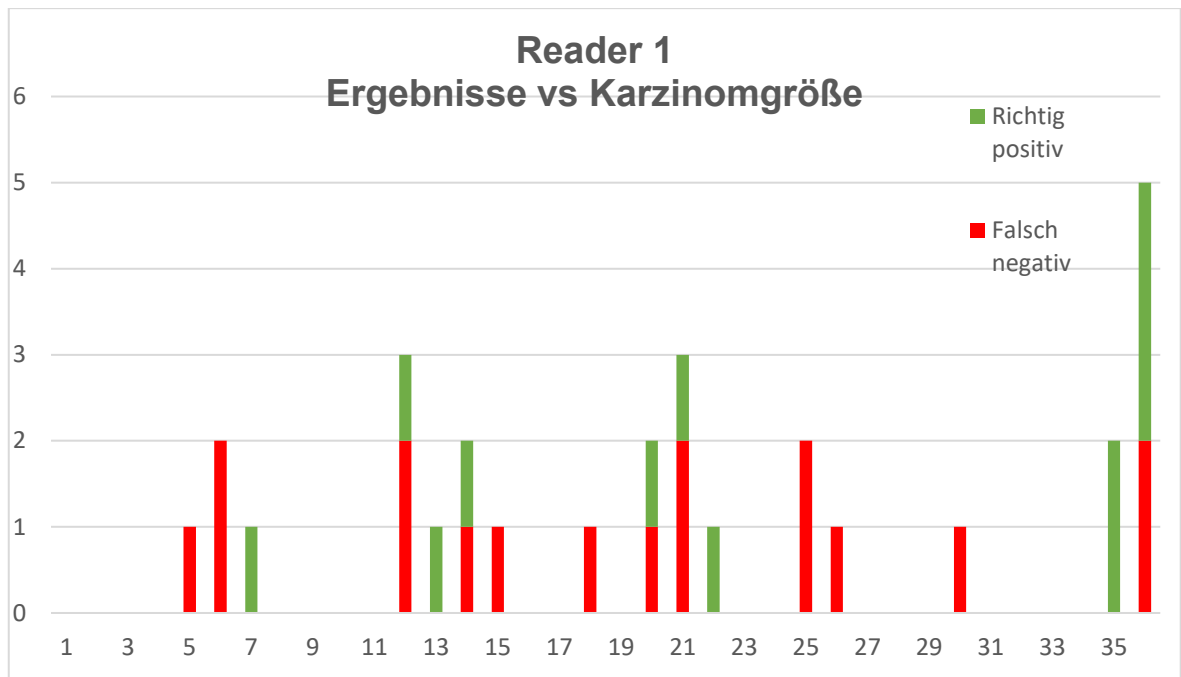


Abbildung 43: Richtig positive und falsch negative MARIA Befunde von Reader 1 in Abhängigkeit von der jeweiligen Karzinomgröße.

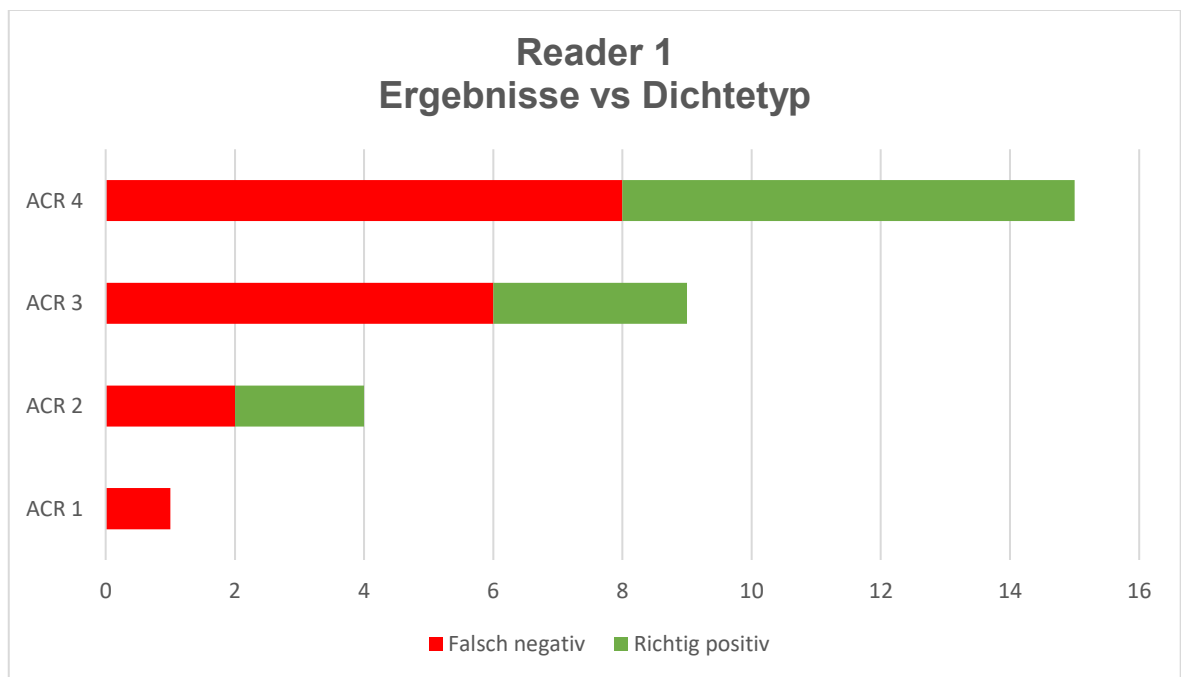


Abbildung 44: Richtig positive und falsch negative MARIA Befunde von Reader 1 in Abhängigkeit von der jeweiligen Gewebedichte.

3.2 Ergebnisse vom Reader 2

Zielsetzung für Reader 2 war das Erreichen einer möglichst hohen Spezifität, d.h. es sollten möglichst viele gesunde Frauen im Kollektiv als gesund erkannt werden. Es wurde vom Auswerter derart interpretiert, dass nur solche Kodierungen in der MARIA-Bildgebung also suspekt eingestuft wurden, die eine hochsuspekte Farbkodierung aufwiesen. Diese Befunde wurden für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität in die Kategorie BI-RADS 4/5 eingruppiert. Alle anderen MARIA-Untersuchungen wurden als BI-RADS 1/2 gewertet.

Die Auswertung ergab, dass 3/29 Befunde richtig positiv und 26/29 bösartige Befunde falsch negativ waren. Von den 171 gesunden Brüsten wurden 145 als richtig negativ und 26 als falsch positiv bewertet. Hieraus resultiert für Reader 2 eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 10,0 %, eine Spezifität von 84,0 % und einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 10,0 %. Der negative prädiktive Wert (NPV) beträgt 84,0 % (**Tab. 3 und 4**). Die Bewertungen sind in Abhängigkeit von der Tumorgröße in **Abb. 45** dargestellt. Es zeigt sich, dass sich diese wenigen richtig positiven Bewertungen über alle Tumorgrößen gleichmäßig verteilen. Hinsichtlich der Brustdrüsendichte zeigt sich für Reader 2 eine milde Betonung für den Typ ACR 2 (**Abb. 46**).

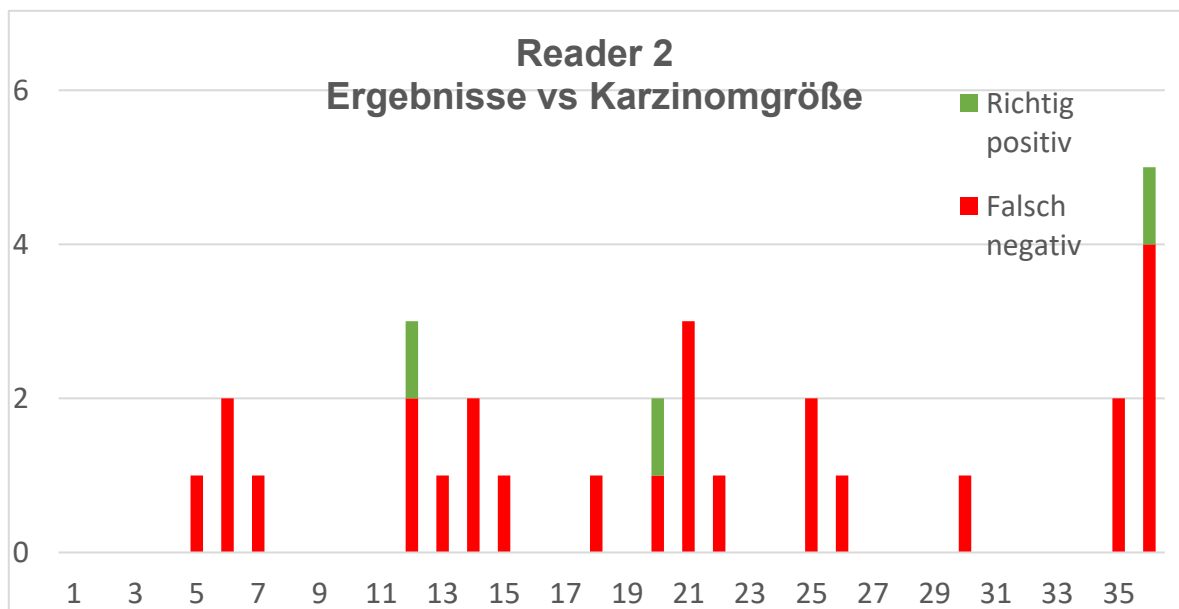


Abbildung 45: Richtig positive und falsch negative MARIA Befunde von Reader 2 in Abhängigkeit von der jeweiligen Karzinomgröße.

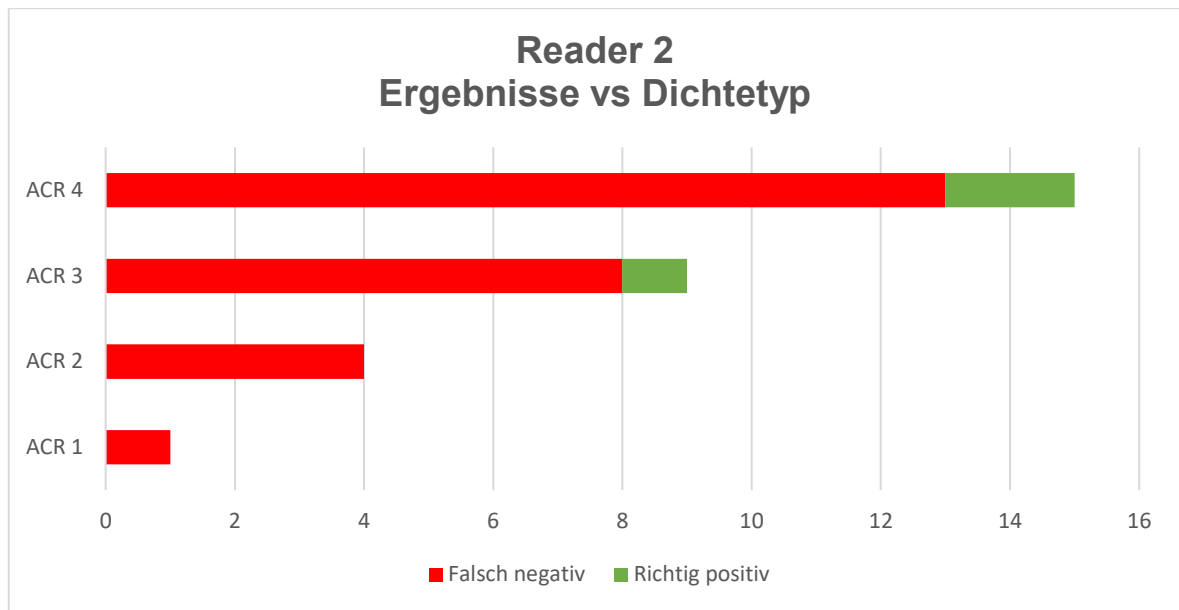


Abbildung 46: Richtig positive und falsch negative MARIA-Befunde von Reader 2 in Abhängigkeit von der jeweiligen Gewebedichte.

3.3 Ergebnisse vom Reader 3

Zielsetzung für Reader 3 war es, in Anbetracht bisher fehlender Auswertekriterien anhand der Durchsicht der MARIA-Befunde in Unkenntnis der MRT-Befunde eine mögliche Musterkonstellation zu erkennen beziehungsweise zu definieren. Tatsächlich gelang es Reader 3, nach zweimaliger Durchsicht aller MARIA-Befunde insgesamt fünf Mustertypen zu definieren. Diese betrafen folgende Anordnung der Marker im MARIA-Bild (**Abb. 47**):

- diffus,
- linear radiär,
- regionär konfluierend,
- singular prominenter Fokus,
- segmental.

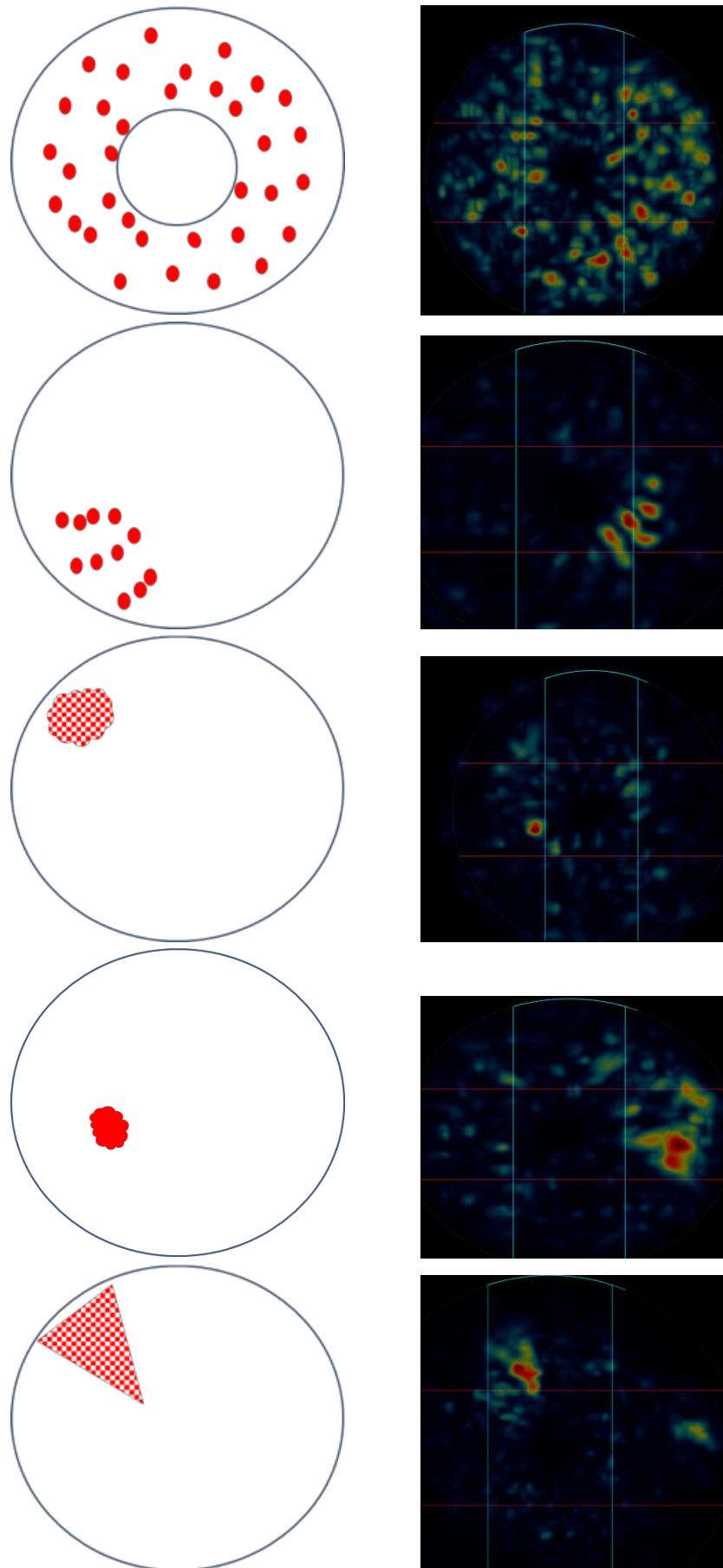


Abbildung 47: Schematische Präsentation der von Reader 3 definierten fünf Auswertekonfigurationen links. Zusätzlich repräsentative MARIA-Beispiele auf der rechten Seite.

Insgesamt gab es 107 diffuse Muster, davon waren 16 bösartig (14,9 %), 15 zeigten ein linear radiäres Muster, davon waren zwei maligne (13,3 %). Ein betonter Fokus lag 27-mal vor, davon in drei Fällen mit Malignität (11,1 %), vier Mal fand sich ein segmentales Muster, davon ein Karzinom (25,0 %). 47 Befunde zeigten ein regionales Muster, davon waren sieben maligne (14,9 %). Insgesamt zeigte das segmentale Markierungsmuster die höchste, wenngleich mit 25 % immer noch sehr geringe Koinzidenz zwischen Muster der Markerverteilung und dem Mammakarzinom (**Abb. 48**).

- D 107, davon maligne 16 14,9 %
- L 15, davon maligne 2 13,3 %
- F 27, davon maligne 3 11,1 %
- S 4, davon maligne 1 25,0 %
- R 47, davon maligne 7 14,9 %

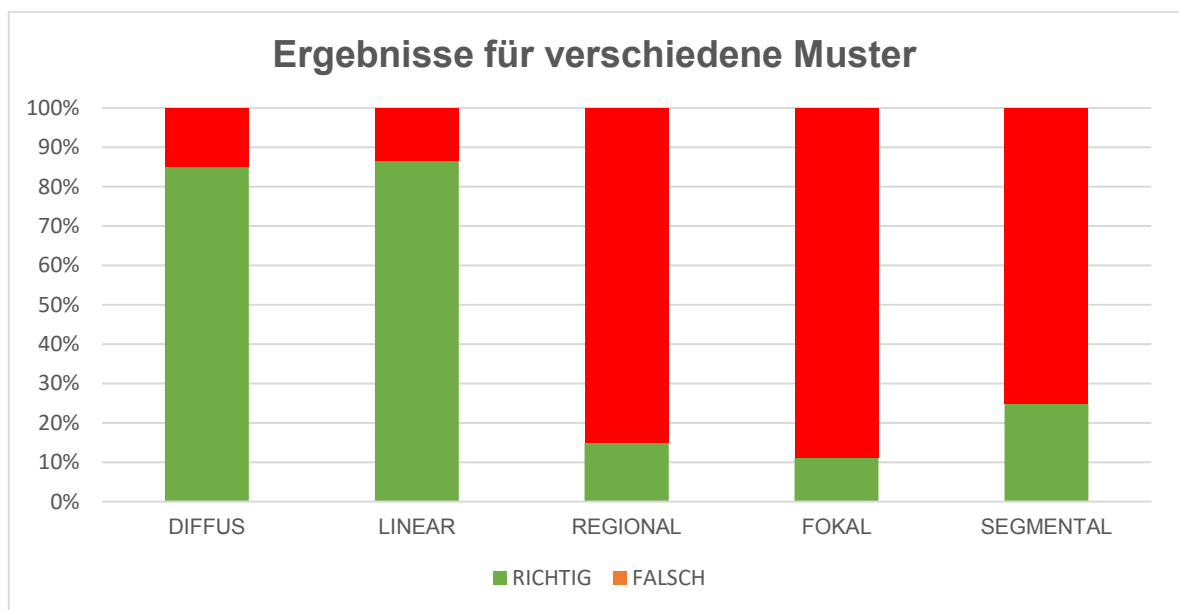


Abbildung 48: Darstellung von richtigen und falschen Ergebnissen der fünf Auswertekonfigurationen.

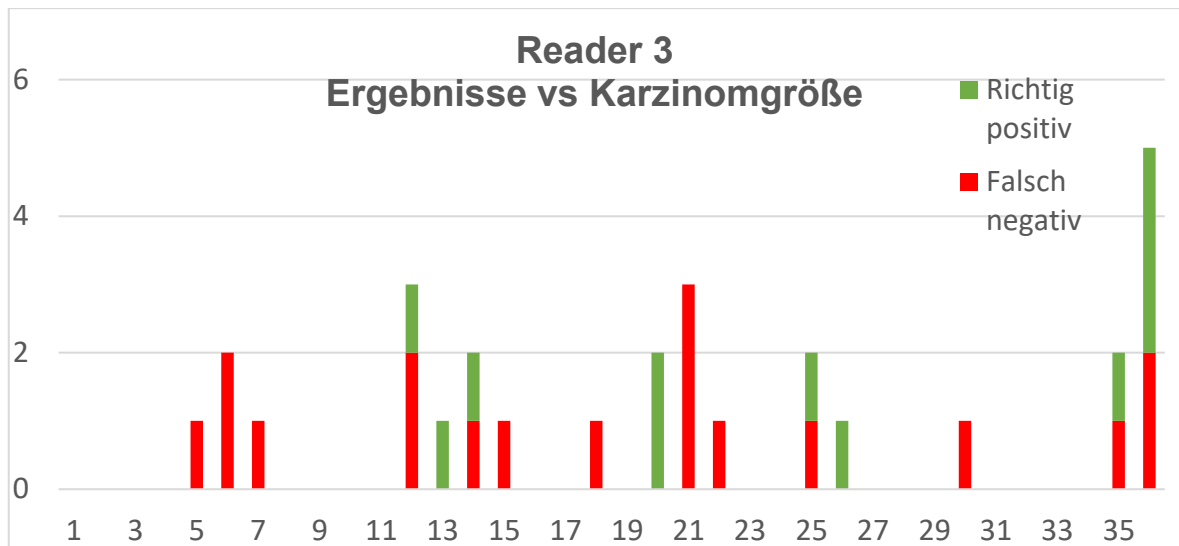


Abbildung 49: Richtig positive und falsch negative MARIA-Befunde von Reader 3 in Abhängigkeit von der jeweiligen Karzinomgröße.

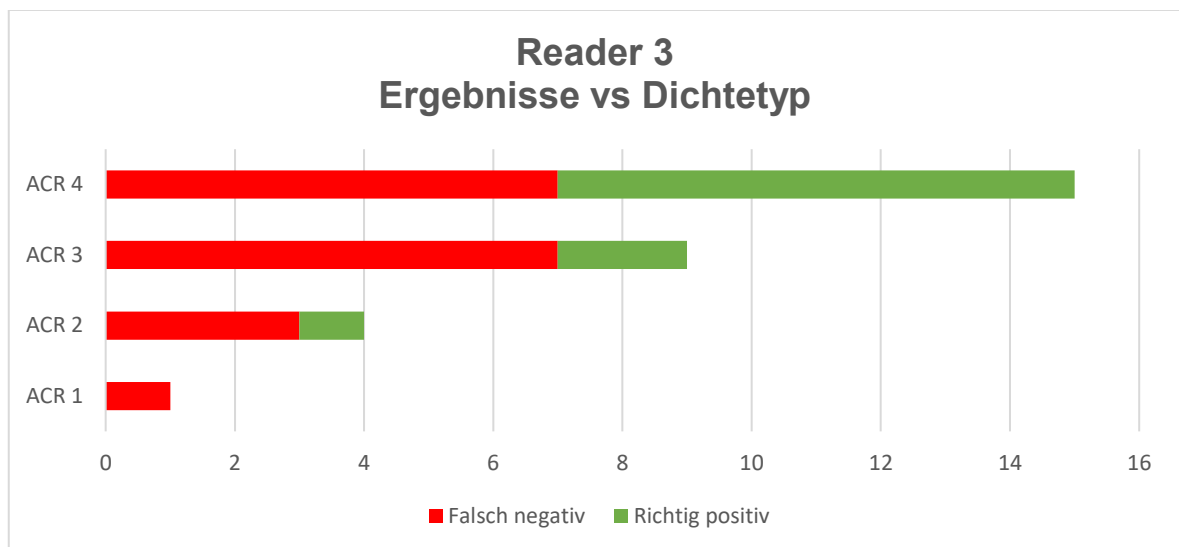


Abbildung 50: Richtig positive und falsch negative MARIA-Befunde von Reader 3 in Abhängigkeit von der jeweiligen Gewebedichte 1-4.

Für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität wurden für Reader 3 zwei Ansätze gewählt: Zum einen wurden die Muster „diffus“ und „linear radiär“ in die Kategorie BI-RADS 1/2 eingruppiert. Die drei anderen Muster wurden als BI-RADS 4/5 gewertet. Hierbei fanden sich 122 Fälle mit unsuspektem Muster, davon waren 18 bösartig (14,8 %). Suspekte Muster (prominenter Fokus, segmental, regionär) fanden sich in 78 Fällen, davon waren 11 bösartig (14,1 %). Hieraus resultiert eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 37,9 %, eine Spezifität von 60,8 %, ein positiv prädiktiver Wert von 14,1 % und ein negativ prädiktiver Wert von 85,0 %. Die Bewertungen sind in Abhängigkeit von der Tumorgöße in **Abb. 49** dargestellt. Es zeigt sich, dass sich die richtig positiven Bewertungen über alle Tumor-

größen ab 10 mm Größe gleichmäßig verteilen. Hinsichtlich der Brustdrüsendichte zeigt sich für Reader 3 eine eher gleichmäßige Verteilung (**Abb. 50**).

Zum anderen wurde lediglich das Muster „diffus“ in die Kategorie BI-RADS 1/2 eingruppiert. Die anderen vier Muster wurden als BI-RADS 4/5 gewertet. Es bleiben 107 Fälle mit unsuspektem Muster, davon waren 16 bösartig. Suspekte Muster (linear radiär, prominenter Fokus, segmental, regionär) fanden sich in 93 Fällen, davon waren 13 bösartig. Hieraus resultiert eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 33,3 %, eine Spezifität von 53,2 %, ein PPV von 13,9 % und ein NPV von 85,0 %.

In der Zusammenschau der unterschiedlichen Auswertungen wird ersichtlich, dass sich auch bei modifizierter Gewichtung der einzelnen Muster keine nennenswerten Veränderungen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität ergeben.

3.4 Ergebnisse vom Reader 4

Die Evaluation des Gesamtkollektives durch Reader 4 zeigte insofern eine Besonderheit, als dass die Auswerterin der Herstellerfirma Micrima sich nicht in der Lage sah, eine definitive Zuordnung der einzelnen Untersuchungen zu den Termini „suspekt“ oder „unsuspekt“ zu treffen. Es folgte lediglich eine deskriptive Befundauswertung, in denen die einzelnen Markerpunkte auf den MARIA-Bildern ausführlich beschrieben und kommentiert wurden. Nachfolgend werden die am häufigsten gewählten Beschreibungen quantitativ aufgeführt:

- Making image difficult to read 5
- Scattered air gap 14
- Could be one lesion 30
- Possible lesion 68
- Unsure if lesion 23

Für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität und die anderen Werte musste somit ein Weg gefunden werden, die deskriptiven Bewertungen von Reader 4 zu sondieren und zu interpretieren. Es wurden schlussendlich alle Beschreibungen, die das mögliche Vorliegen einer Läsion beinhalteten, als BI-RADS 4/5 erfasst. Hierbei wurden insbesondere solche Einschätzungen als suspekt gewertet, die auch forensisch als abklärungsbedürftig bewertet werden. Ergaben sich aus der Deskription keinerlei Hinweise auf einen unklaren Befund, so erfolgte eine Bewertung als BI-RADS 1/2. Dies betraf häufig Markerpunkte, die schlussendlich als „air gap“ bewertet wurden.

Die Auswertung ergab, dass 15 von 29 Befunden richtig positiv und 14 von 29 Befunden falsch negativ waren. Von den 171 gesunden Brüsten wurden 53 als richtig negativ und 118 als falsch positiv bewertet. Hieraus resultiert für Reader 4 eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 51,7 %, eine Spezifität von 31,0 % und ein PPV von 11,0 %. Der NPV beträgt 79,0 % (Tab. 3 und 4). Die Bewertungen sind in Abhängigkeit von der Tumorgöße in **Abb. 51** dargestellt. Es zeigt sich, dass sich die richtig positiven Bewertungen über alle Tumorgößen gleichmäßig verteilen. Hinsichtlich der Brustdrüsendichte zeigen sich für Reader 4 keine Auffälligkeiten (**Abb. 52**).

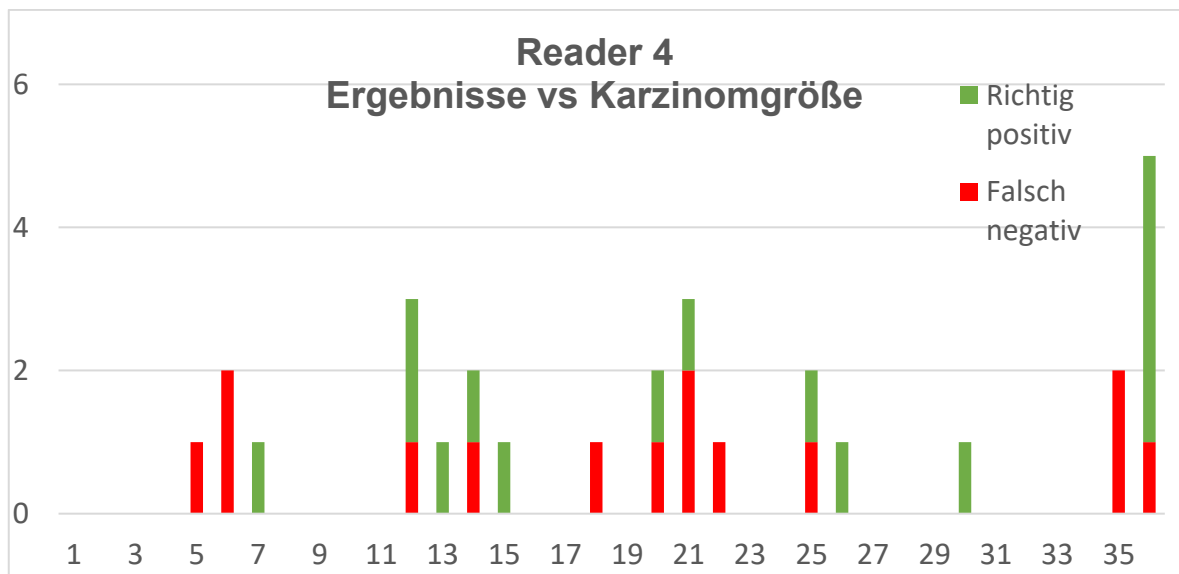


Abbildung 51: Richtig positive und falsch negative MARIA Befunde von Reader 4 in Abhängigkeit von der jeweiligen Karzinomgröße.

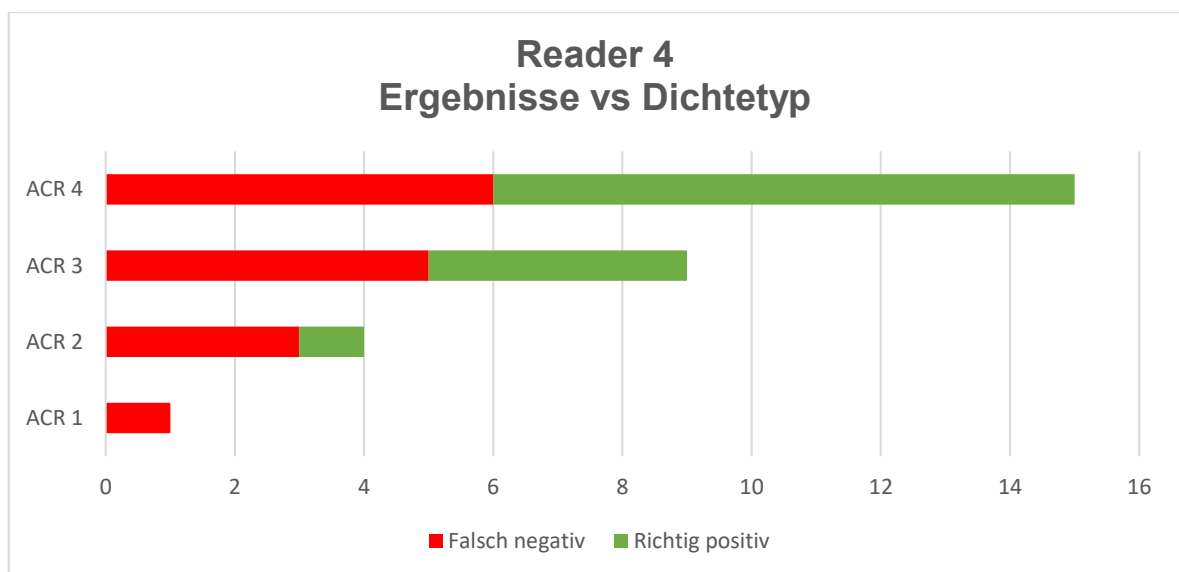


Abbildung 52: Richtig positive und falsch negative MARIA Befunde von Reader 4 in Abhängigkeit von der jeweiligen Gewebedichte.

3.5 Zusammenfassung der Auswertungsansätze

Zur besseren Übersicht werden die Ergebnisse der 4 Reader mit ihren jeweils unterschiedlichen Auswertungsansätzen in **Tab. 3** zusammenfassend dargestellt. Es zeigt sich, dass je nach Ansatz eine sehr hohe Sensitivität bei geringer Spezifität (Reader 1) beziehungsweise eine sehr geringe Sensitivität bei akzeptabler Spezifität (Reader 2) resultiert. Reader 3 mittelt sich inzwischen den anderen beiden Auswertern ein, ohne dass signifikante Schwankungen in Abhängigkeit von der Anzahl der gewählten Auswertekonfigurationen erkennbar sind. Reader 4 von der Herstellerfirma weist eine vergleichsweise gute Sensitivität auf, die allerdings auf Kosten einer deutlich reduzierten Spezifität zu verstehen ist. Hier zeigt sich, dass die Bewertungen letztendlich für fast alle Auswerter in einem engen Korridor liegen. Eine Ausnahme bildet Reader 1, der alle Brüste als auffällig beurteilte, da in allen Fällen eine MARIA-Kodierung vorlag. Bei Berücksichtigung der topographischen Zuordnung der Markierungen zu den Lokalisationen der Karzinome fällt die Sensitivität allerdings auch hier auf 41 %. Die Qualität der einzelnen Beurteilungen wird vergleichbar und kann allgemein eingeordnet werden, wenn die jeweils fehlenden Prozentzahlen bei den falsch positiven und den falsch negativen Ergebnissen für jeden Reader zusammengefasst werden. Hierbei bedeutet ein Wert von 100 letztendlich Ratewahrscheinlichkeit, während Werte über 100 unterhalb der Ratewahrscheinlichkeit liegen.

Tabelle 6: Auflistung von Sensitivität für den Nachweis von Malignität, Spezifität, PPV und NPV für die verschiedenen Reader. Anmerkung: Reader 3a mit zwei für Malignität sprechenden Konfigurationen. Reader 3b mit einer für Malignität sprechenden Konfiguration.

	Reader 1	Reader 2	Reader 3a	Reader 3b	Reader 4
Sensitivität	100	10,0	37,9	33,3	51,7
Spezifität	0	84,0	60,8	53,2	31,0
PPV	---	10,0	14,1	13,9	11,0
NPV	---	84,0	85,0	85,0	79,0

Tabelle 7: Summierung der falsch positiven und falsch negativen Prozentzahlen der vier Reader zur Vergleichbarkeit der Befundqualität.

	Reader 1	Reader 2	Reader 3a	Reader 3b	Reader 4
F+ (%)	0	90,0	62,1	66,7	48,3
F- (%)	100	16,0	39,2	46,8	69,0
Summe	100	106,0	101,3	113,5	117,3

4 Diskussion

Die Prognose des Karzinoms hängt in entscheidendem Maße davon ab, ob das Tumorge-schehen früh beziehungsweise klein erkannt werden kann. Früh heißt in diesem Zusammen-hang, dass ein Karzinom im Stadium in situ, also in Form eines DCIS detektiert wurde. Klein bedeutet, dass bei Erreichen des Status eines raumfordernden invasiven Karzinoms die Größe von 10 mm nicht überschreiten sollte. Dies gilt in erster Linie für raumfordernde, also knotige Prozesse. Für nicht-raumfordernde Karzinome, wie zum Beispiel das invasiv lo-buläre Karzinom, wäre hingegen das Kriterium der Tumorzelllast adäquat, da bei entspre-chenden Wuchsformen diese Metrik lediglich die Außenmaße des Prozesses erfasst und so-mit den Tumor oft überschätzt. Hier wäre die Bestimmung der Tumorzelllast aussagekräfti-ger. Diese ist allerdings aus der bildgebenden Diagnostik nicht zu quantifizieren (Fischer 2019). Für früh erkannte Karzinome kann davon ausgegangen werden, dass das Langzeit-überleben bei adäquater Therapie über 95 % (invasiv duktales Karzinom im Stadium pT1a und p1b) beziehungsweise 100 % (DCIS) liegt. Für invasive Karzinome, die früh erkannt wurden, liegt die Quote des Befalls lokoregionärer Lymphknoten (pT+) deutlich unter 5 % (Sardanelli et al. 2007; Kuhl et al. 2010), während sie mit zunehmender Tumorgröße über 1 cm allmählich zunimmt.

4.1 Vor- und Nachteile etablierter bildgebender Früherkennungsverfahren

Für die Früherkennung des Mammakarzinoms stehen aktuell letztendlich zwei bildgebende Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Dies betrifft zum einen die Röntgenmammographie und zum anderen die Mamma-MRT. Die regelmäßige Selbstuntersuchung und die klinische Untersuchung durch Ärzt*innen (Inspektion, Palpation) erlauben keine zuverlässige Früherkennung von Brustkrebs. Es wird heute davon ausgegangen, dass der durchschnittliche Tastbefund bei Vorliegen eines Mamma-Karzinoms bei etwa 2-3 cm liegt. Damit werden die definierten Grenzen der Früherkennung überschritten. Auch für die Mammasonographie gilt, dass sie keine frühzeitige Detektion des Mammakarzinoms ermöglicht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Intraduktale Tumore werden mit dem Ultraschall in aller Regel nicht erkannt. Für raumfordernde invasive Karzinome wird von einer Größe der zuverlässigen Detektion ab etwa 8 mm ausgegangen.

Der wesentliche Vorteil der Röntgenmammographie besteht in dem zuverlässigen Nachweis von Verkalkungen innerhalb der Brust. Etwa 50 % der intraduktalen Karzinome sowie etwa 30 % der invasiven Tumoren gehen mit Mikroverkalkungen einher, so dass mammographisch unabhängig von der Gewebedichte die Detektion zuverlässig möglich ist (Fischer und Baum 2014). Während die Sensitivität für die Detektion von Mikroverkalkungen sehr hoch ist, weist die Spezifität Limitationen auf. So befinden sich in Biopsiekollektiven zur Abklärung von auffälligen Verkalkungen laut Literatur etwa 30-50 % Karzinome (Kettritz 2007). Unabhängig von Verkalkungen zeigt die Mammographie zudem zuverlässig solche Tumoren, die in der Peripherie umgebendes Fettgewebe aufweisen. Dies ist der Fall bei mammographischen Gewebedichtetypen ACR A und B und für die Tomosynthese auch Dichtetyp ACR C.

Die wesentliche Limitation der Röntgenmammographie besteht bei Vorliegen dichter Brustdrüsenstrukturen für nicht kalk-assoziierte Karzinome. Hier fehlt für eine zuverlässige Detektion das umgebende Fettgewebe, das über einen Absorptionssprung in der Röntgenstrahlung das Erkennen entsprechender Tumoren erlaubt. Bei Vorliegen dichter Drüsengewebsstrukturen vom Typ ACR C und D fällt in der Folge die Sensitivität der Mammographie für den Nachweise von Brustkrebs auf etwa 32-50 % (van Gils et al. 1998).

Der wesentliche Vorteil der kontrastmittelgestützten Mamma-MRT liegt in der zuverlässigen Visualisierung der Tumorneoangiogenese. Hierfür ist die peripher-venöse Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels notwendig. Bereits seit den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts ist bekannt, dass bösartige Tumoren ab einer Größe von etwa 2 mm eine Neoangiogenese initiieren (Weidner et al. 1992). Für das Mammakarzinom liegen Daten vor, dass nahezu alle bösartigen Tumoren der weiblichen Brust eine Angiogenese initiieren (Weidner et al. 1991). Ausnahmen bilden hier lediglich Einzelfallbeschreibungen, in denen muzinöse Mammakarzinome ohne nachweisbares Enhancement in der Mamma-MRT deskriptiert werden.

Die Parenchymdichte der Brust stellt in der Diagnostik keine Limitation für die Mamma-MRT da, da sie nicht per se mit dem Durchblutungsmuster assoziiert ist. Insofern besitzt die MRT der weiblichen Brust insbesondere bei Vorliegen einer hohen Parenchymdichte, bei der die Röntgenmammographie deutlich limitiert ist, einen hohen Stellenwert. Für den Nachweis intraduktaler Karzinome erweist sich die Mamma MRT als weniger sensitiv. Hier zeigt sich, dass insbesondere Low grade DCIS, die häufig mit mammographisch nachweisbaren Mikroverkalkungen einhergehen, nicht zuverlässig in der MRT aufzuzeigen sind, da sie keine ausreichende Angiogeneseaktivität besitzen. Im Gegensatz hierzu zeigt sich die MRT

der Mammographie im Nachweis der relevanten High grade DCIS deutlich überlegen. Daten belegen, dass für die G3 DCIS im MRT etwa doppelt so viele Befunde detektiert werden wie in der Mammographie (Kuhl et al. 2007). Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Mammographie bevorzugt solche intraduktalen Karzinome findet, die in einem hohen Anteil auf Lebenszeit den Milchgang nicht verlassen werden. Dies betrifft das Thema der Überdiagnose beziehungsweise der Übertherapie. Im Gegensatz hierzu werden mit der MRT die höhergradigen G3 DCIS, die zeitlebens die Milchgänge verlassen und zu einem invasiven Karzinom werden, in einem großen Anteil diagnostiziert.

Störfaktoren für die Mamma-MRT sind hormonelle Einflüsse auf das Drüsengewebe. Dies betrifft die Untersuchung in ungünstigen Zyklusphasen sowie die orale oder perkutane Substitutionstherapie mit Sexualhormonen. Die KM-gestützte Mamma-MRT sollte daher bei menstruierenden Frauen in einer geeigneten Zyklusphase (7.- bis 14. Zyklustag) durchgeführt werden. Eine Hormonsubstitution sollte gegebenenfalls temporär abgesetzt werden. Ein weiterer Störfaktor der Mamma-MRT betrifft Bewegungsartefakte, die im Verlauf der Untersuchung entstehen. Diese führen zur Qualitätseinbuße der Subtraktionsaufnahmen und in der Folge zu einer erschwerten Beurteilung der MRT-Bilder.

4.2 Früherkennungskonzepte

Bisher gibt es zwei völlig unterschiedliche Früherkennungskonzepte, die bereits an großen Populationen eingesetzt wurden. Zum einen ist dies das flächendeckende Mammographie-Screening, das eine Reihenuntersuchung auf der Grundlage von Einladungen für eine definierte Altersgruppe (üblicherweise 50. bis 69. Lebensjahr) vorsieht. Bei Vorliegen auffälliger Befunde in der Mammographie erfolgt in diesem Konzept ein sogenannter Recall zur finalen Entscheidung darüber, ob der entsprechende Befund ignoriert werden kann oder weiter abgeklärt werden muss (Heindel et al. 2021). Zum anderen gibt es für Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil ein einheitliches Früherkennungskonzept in Form der sog. „intensivierten Brustkrebsfrüherkennung“. Hierbei kommt federführend die Mamma-MRT zum Einsatz, wenngleich auch die anderen bildgebenden Verfahren (Sonographie, Mammographie) und die klinische Untersuchung zum Tragen kommen. Strukturiert wird dieses Hochrisiko-Früherkennungskonzept über zentrale Stellen (sog. Konsortium familiärer Brustkrebs) (Abdoell et al. 2020).

Unabhängig von diesen Früherkennungskonzepten gab es in Deutschland schon seit etwa 1970 eine flächendeckende Früherkennung durch den Einsatz von Mammographie und Ult-

raschall, später ergänzt durch die Mamma-MRT. Dieses gern als „graues Screening“ bezeichnete Vorgehen folgte keinen einheitlichen Qualitätsregeln. Sofern hierzu überhaupt Zahlen vorliegen, gingen innerhalb dieses Konzeptes regional bis zu 35 % der Frauen regelmäßig zur Mammographie und befundbezogenen Sonographie. Aus dieser Zeit stammt auch der Begriff der Tripel-Diagnostik, also der Kombination aus klinischer Untersuchung, Mammographie und Feinnadelbiopsie (Hoeffken 1984).

Im Rahmen des Mammographie-Screenings nehmen in Deutschland jedes Jahr rund 2,8 Millionen Frauen an Untersuchungen zur Brustkrebsfrüherkennung teil (Katalinic et al. 2016). Dies entspricht etwa der Hälfte der 5,7 Millionen Frauen in Deutschland im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, die alle zwei Jahre Anspruch auf eine Untersuchung im Rahmen des Mammographie Screening-Programms haben. Im Jahre 2002 wurde das Programm unter Berücksichtigung der EU-Leitlinien konzipiert. In Deutschland wurde es 2005 eingeführt. Ein sichtbarer Einfluss der Screening-Maßnahmen mit einer Senkung der Mortalität wird frühestens im Jahr 2022 erwartet. Effektivität und Qualität der Screening-Maßnahmen werden jährlich anhand etablierter Surrogatparameter unter Berücksichtigung der EU-Leitlinien bewertet. Im Jahr 2018 konnten 17.377 Karzinome identifiziert werden, dies entspricht einer Detektionsrate von 5,9 Karzinomen auf 1000 untersuchte Frauen. Invasive Karzinome machten hier mit 78 % die größte Gruppe aus. 80 % der gefundenen Karzinome waren kleiner als 20 mm und wiesen noch keinen Lymphknotenbefall auf. Insgesamt waren 57 % aller entdeckten Karzinome kleiner als 10 mm und 34 % gleich oder kleiner 10 mm (Khil et al. 2020). Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass durch die Screening- Maßnahmen Karzinome häufig in relativ frühen Stadien erkannt werden können und dies eventuell zu einer Verbesserung der Prognose für die Patientinnen führt. Das Robert Koch Institut stellte in seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 einen Rückgang der erst in späteren Stadien detektierten Neuerkrankungen in der Screening-Zielgruppe fest und befand, dass die Patientinnen von schonenderen Therapien profitieren dürften. Es konnte gezeigt werden, dass es während und nach der Etablierung des Screening-Programms bei Frauen ab 70 Jahren und innerhalb der Screening berechtigten Zielbevölkerung zu einer starken Verschiebung hin zu brusterhaltenden Therapien (BET) kam. Bei Frauen mit invasivem Brustkrebs gingen die Mastektomie-Raten zugunsten höherer BET-Raten dementsprechend zurück (Trocchi et al. 2019).

Das Deutsche Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs hat ein engmaschiges Überwachungsprogramm entwickelt, das Frauen mit sehr hoher genetischer Prädisposition, an einem Brustkrebs zu erkranken, in den Fokus nimmt. Das entsprechende Konzept sah eine multimodale Diagnostik unter Einschluss der Magnetresonanztomographie vor. Konk-

ret wurde unter der Schirmherrschaft der Deutschen Krebshilfe im Zeitraum von 2002 bis 2007 eine prospektive klinische Multicenter-Studie („EVA“ Studie) an den Universitäten Ulm, München, Münster und Bonn ins Leben gerufen. An der Studie nahmen insgesamt 700 Frauen teil, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko trugen. Das Ziel der Studie war eine systematische Evaluierung der Leistungsfähigkeit von klinischer Untersuchung, Mammographie, Ultraschall und MRT im Hinblick auf die Früherkennung von Brustkrebs. Die mit Abstand höchste Trefferquote erzielte hierbei das MRT mit einem Anteil von 93 % der gefundenen Karzinome. Die Sonografie und die Mammografie lagen mit 37 und 33 % deutlicher darunter. Die Ergebnisse belegen, dass eine gezielte und intensiviertere Früherkennung, insbesondere unter Einbeziehung der MRT, die Verteilung der durch das Screening erkannten Mammakarzinome in Richtung des präinvasiven Stadiums sowie kleinerer invasiver Tumorstadien verschoben wird. Wenn sich diese sog. Hochrisiko-Frauen einer jährlichen qualitätsgesicherten MRT-Untersuchung unterziehen, so tragen weder die zusätzliche Mammographie oder eine halbjährliche Ultraschalluntersuchung zu einer signifikanten Erhöhung der Detektion prognoserelevanter Karzinomstadien bei (Kuhl et al. 2010).

Es folgten ähnlich designte Studien an Hochrisikofrauen in Form einer Multicenter-Studie in Mailand (HIBCRIT-Studie) sowie der Riedl-Studie der Universität Wien. Sardanelli et al. berichten hierbei über eine Sensitivität der MRT von 92 % innerhalb eines Kollektivs von 501 Frauen mit 1,53 Untersuchungsrounden. Die Sensitivität der Mammographie erreichte 50 %, die des Ultraschalls 52 %. Mammographie und Ultraschall gemeinsam erreichten 63 % Sensitivität (Sardanelli et al. 2011). Etwas schlechtere Ergebnisse fanden sich in Wien. Hier betrug die Sensitivität der MRT 90 %, während die Kombination aus Mammographie und Ultraschall 50 % erreichte (Riedl et al. 2015). Der Vollständigkeit halber sei angemerkt, dass die EVA-Studie und die HIBCRIT-Studie eine Spezifität von über 98 % respektive über 97 % aufwiesen.

4.3 Problem der „dichten“ Brust

In der Zusammenschau der Ergebnisse der oben aufgeführten Screening Programme resultiert für die mammographische Diagnostik ein signifikantes Problem in Form der sog. mammographisch „dichten“ Brust. Dies betrifft Frauen mit dichtem Drüsengewebe (Dichtetyp ACR C und D). Für diese Klientinnen beträgt die Sensitivität der Mammographie unter 50 % (Pisano et al. 2005). Diese Problematik wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen aufgegriffen und es wurden Lösungen zur Verbesserung der Sensitivität der Mammographie gesucht (Boyd et al. 1995, S. 201212020; Freer 2015; Miglioretti et al. 2016; Román et al. 2021).

Prinzipiell beschreibt der Begriff der „Brustdichte“ die relative Menge von röntgendichten Gewebeanteilen wie Stroma- und Epithelgewebe im Vergleich zum Anteil an umgebendem strahlendurchlässigem Fettgewebe. Vereinfacht gesagt gilt: Je höher der Anteil an Drüsengewebe liegt, desto dichter ist die Brust (Freer 2015). Es ist wichtig zu betonen, dass die Brustdichte keine statische Größe ist, sondern physiologischen Veränderungen unterliegt. Beispielsweise nimmt die Brustdichte mit steigendem Body-Mass-Index und insbesondere dem zunehmenden Alter ab. Einerseits besteht durch die Gewebedichte ein per se erhöhtes Risiko für die Entstehung von Brustkrebs, andererseits werden bestehende Karzinome in der Bildgebung häufiger maskiert. Die mammographische Empfindlichkeit nimmt mit zunehmender Dichte ab, ebenso wie die Sensitivität und der negativ prädiktive Vorhersagewert (Kolb et al. 2002). Metaanalysen ergaben ein vier- bis fünffach erhöhtes Risiko im Verlauf an Brustkrebs zu erkranken, wenn Frauen eine dichte Brust aufweisen (Boyd et al. 1995). Es gilt zu beachten, dass der isolierte Risikofaktor einer dichten Brust im Vergleich zu anderen wichtigen Risikofaktoren wie Reproduktionsgeschichte, genetische Mutationen, Alter oder Familienanamnese eine vermutlich untergeordnete Rolle spielt. Da dichte Brüste jedoch in einer Screeningpopulation etwa die Hälfte der Frauen betrifft, wird abgeleitet, dass der Risikofaktor Dichte für die Summe aller Screening-Teilnehmerinnen ein höheres Risiko darstellt als andere deutlich gefährlichere, jedoch weniger häufige Risikofaktoren wie zum Beispiel BRCA-Mutationen (Freer 2015).

Ein möglicher Lösungsansatz für diese Problematik ist es, Frauen mit dichter Brust zusätzlich eine sonographische Untersuchung anzubieten, da eine hohe Gewebedichte per se für den Ultraschall keine Limitation der Beurteilbarkeit der Untersuchung bedeutet. Eine entsprechende Forderung ist in der nationalen S3 Leitlinie verankert (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2021). Bei fibrös-zystischem Umbau der Gewebestrukturen reduziert sich allerdings auch die Sensitivität des Ultraschalls drastisch (Fischer und Baum 2008). Darüber hinaus zeigt die Sonographie der Brust ihre Grenzen bei Vorliegen lipomatöser Strukturen.

4.4 Versorgungslücke bei jungen Frauen

Unabhängig vom Problem mit der dichten Brust innerhalb von Screening Programmen besteht eine große Versorgungslücke in der Altersgruppe der Frauen, die noch nicht an einem Mammographie Screening teilnehmen dürfen. Dies betrifft letztendlich Frauen zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr. Gibt es bei ihnen Hinweise auf eine deutlich gesteigerte familiäre Disposition, so kann durch Erhebung einer Stammbaumanalyse und anderer Kriterien

bis hin zur gezielten Genanalyse (Stichworte: BRCA 1, BRCA 2) die Frage geklärt werden, ob ein definiertes Hochrisikoprofil vorliegt. Dies ist der Fall, wenn die Berechnungen schlussendlich aufzeigen, dass ein brustspezifischer Gendefekt vorliegt oder das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken in einer Größenordnung von mehr als 30 % liegt (Pijpe et al. 2012). Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil sind durch die oben beschriebene intensivierte Brustkrebsfrüherkennung bestens versorgt. Bei Ihnen stellt die jährlich durchgeführte Mamma-MRT die wesentliche Grundlage der Brustkrebsfrüherkennung (Sensitivität etwa 95 %) dar, während die Mammographie – empfohlen ab dem 40. Lebensjahr - nur noch etwa 5 % zur Sensitivität beiträgt (Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011; Riedl et al. 2015). Das Problem entsteht, wenn bei Frauen zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr keine Hinweise auf eine gesteigerte familiäre Disposition vorliegen und somit auch keine Indikation für eine humangenetische Beratung oder Testung auf einen Gendefekt besteht. Hier resultiert eine Versorgungslücke, die es wünschenswerterweise zu schließen gilt, wenngleich die Inzidenz für die Entstehung von Brustkrebs in diesem Alter deutlich geringer ist als bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr. In einem entsprechenden Früherkennungskonzept sollten Methoden zum Einsatz kommen, die zum einen ein möglichst geringes Ausmaß an schädlichen Nebenwirkungen besitzen. Zum anderen sollten sie eine hohe Spezifität gewährleisten, so dass möglichst viele gesunde Frauen auch als gesund erkannt und nicht überdiagnostiziert werden. Eine akzeptable Sensitivität stünde in einem entsprechenden Screeningprogramm, wie auch im internationalen Mammographie-Screening an vorderer, als Zielsetzung jedoch nicht an vorderster Stelle.

In der Vergangenheit hat es daher nicht daran gemangelt, insbesondere für jüngere Frauen bis zum 50. Lebensjahr, aber auch für ältere Frauen mit dichten Drüsengewebsstrukturen neue Untersuchungsverfahren zu entwickeln, um die oben beschriebenen Lücken zu schließen. Zu erwähnen sind hier u.a. die Impedanzmessung der Brust oder thermographische Verfahren bis zur Erfassung metabolischer Parameter. Und auch die Erprobung des MARIA-Systems erfolgte mit der Intention, hiermit ein Verfahren zur Verfügung zu haben, das auf der Basis von Radiowellen eine nebenwirkungsfreie Diagnostik der weiblichen Brust - insbesondere bei den jungen Frauen - erlaubt.

Bei der Impedanzmessung der weiblichen Brust wurde über den gegenseitigen Arm ein niedriger elektrischer Strom in den Körper eingeleitet und über eine Elektrodenplatte, die auf der gegenseitigen Brust aufgebracht war, abgeleitet. Davon ausgehend, dass Brustkrebs einen höheren elektrischen Widerstand aufweist als das Umgebungsgewebe, wurde im Bereich bösartiger Tumoren eine geringere Strommenge als im Bereich des Umgebungsgewebes er-

wartet. Im Rahmen eines klinischen Vergleichstests konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Form der Impedanzmessung in der Praxis nicht in der Lage ist, Brustkrebs signifikant zu detektieren.

In den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts, bis in die achtziger Jahre hineinreichend, gab es Bemühungen, Brustkrebs über eine Erhöhung der Körper- und Hauttemperatur zu detektieren. Hierfür standen neben der Tele- auch die Kontakt- und die Platten-Thermographie zur Verfügung (Gros und Gautherie 1980). Diese Technik funktionierte bei unmittelbar subkutan liegenden Karzinomen, die zu einem Hotspot der Haut führten. Der Grundgedanke, aufgrund der Angiogenese eine erhöhte Temperatur zuverlässig über die Kutis abzuleiten, gilt jedoch als gescheitert. Diese Methode ist somit obsolet.

Untersuchungen mit einem MIRA-System zur Erfassung diverser metabolischer Parameter der weiblichen Brust, das unter anderem auch thermographische Aspekte beinhaltete, wurde nach einer Erprobungsphase im Jahre 2018 und 2019 im Brustzentrum Göttingen ebenfalls derart beurteilt, dass eine zuverlässige Erkennung von Brustkrebs hiermit nicht möglich ist. Auch das MIRA-Verfahren gilt inzwischen als obsolet.

Vor dem Hintergrund der oben genannten fehlgeschlagenen Versuche, die Lücke in der Früherkennung bei jüngeren Frauen zu schließen, führten Publikationen zu Vorgängerversionen des MARIA-Systems primär zu einer hohen Erwartungshaltung. Hier stand offensichtlich erstmalig ein System zur Verfügung, das ohne den Einsatz ionisierender Strahlung und ohne die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe eine standardisierte dreidimensionale Komplettabbildung der weiblichen Brust erlaubte (Shere et al. 2019a). Hinzu kamen die Aspekte, dass die Durchführung einer MARIA-Untersuchung ohne ärztliches Zutun und die Gesamtuntersuchungszeit für beide Brüste in einer Größenordnung von etwa 15 Minuten möglich war. Damit erwuchs die Überlegung, mit einem solchen System kostengünstig ein Untersuchungstool zur Vorselektion junger Frauen bis zum 50. Lebensjahr zur Verfügung zu haben. Sollte sich in einem solchen Konzept ein auffälliger Befund in der MARIA-Untersuchung zeigen, so wäre dann eine gezielte Abklärung mit Sonographie und gegebenenfalls Mamma MRT indiziert. Ein solches System würde in erster Linie in gynäkologischen Praxen installiert, da hier die angesprochene Altersgruppe der Frauen bevorzugt betreut wird. Das MARIA-System wurde daher im intraindividuellen Vergleich mit der Mamma-MRT zu Fragen des Komforts und der Akzeptanz sowie insbesondere zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität gegenüber Brustkrebs getestet.

4.5 Komfort und Akzeptanz

Hinsichtlich des Komforts und der damit verbundenen Akzeptanz der verschiedenen Untersuchungsverfahren gibt es methodenbedingte Unterschiede. So empfindet ein Teil der Frauen den Pressandruck im Rahmen der Mammographie während der Untersuchung, aber auch über die nächsten Tage hinausgehend als unangenehm und schmerzhaft. Unabhängig hiervon lehnt ein Teil der Frauen die mammographische Untersuchung wegen der Verwendung ionisierender Strahlung ab, da sie durch die Röntgenstrahlen eine Induktion von Brustkrebs befürchten.

Die schwerwiegendsten Gründe, die zur Ablehnung der MRT führen, sind in erster Linie Klaustrophobie und in letzter Zeit zunehmend die Angst vor dem verwendeten paramagnetischen Kontrastmittel. Ursache hierfür sind zahlreiche Mitteilungen darüber, dass MRT-Kontrastmittel bei mehrmaligen Untersuchungen zu Ablagerungen im Gehirn führen können. Dies betrifft den Stammganglienbereich und die ventralen Abschnitte des Kleinhirns, in denen nach mehrfachem Einsatz des linearen Kontrastmittels Magnevist definitiv Gadoliniumablagerungen nachgewiesen werden konnten (Schöckel et al. 2019). Wengleich es bis zum heutigen Tage noch keinen symptomatischen Patienten aufgrund dieser Ablagerungen ergibt, so bereitet eine solche Mitteilung doch dem einen oder anderen Patienten Angst. Unabhängig hiervon sei an dieser Stelle ausgeführt, dass seit vielen Jahren sämtliche linearen Kontrastmittel ersetzt wurden, so dass etwaige molekulare Abbrüche nicht mehr stattfinden sollten. Unabhängig von der Thematik der Ablagerung von Gadolinium im Gehirn gibt es auch in renommierten Studien Hinweise darauf, dass die MRT in einer Größenordnung um 50 % abgelehnt wurde (Berg et al. 2010). Bei genauer Analyse dieser Studie wird allerdings klar, dass es sich hierbei nicht um eine Ablehnung der Methode per se handelte, sondern dass der postalischen Einladung zur Durchführung einer Mamma-MRT viele Frauen nicht folgten, da die Fragen der Bezahlung und die Modalitäten der An- und Abreise ungeklärt waren.

Das erprobte MARIA-System weist im Vergleich zu Mammographie und MRT keine Limitationen des Komforts und kein Angstpotenzial auf, da die Positionierung zur Untersuchung in Bauchlage auf einer adäquat gepolsterten Unterlage erfolgt. Bisher hat es zu diesem Aspekt keine Auswertungen für das MARIA-System gegeben. Die eigenen Befragungen zeigen, dass ausnahmslos alle Frauen die Durchführung einer MARIA-Untersuchung als angenehmer oder sehr viel angenehmer im Vergleich zur Mammographie und/oder zur Mamma-MRT beurteilen. Auf einer Skala von 1-10 bewerteten die untersuchten Frauen den Komfort des MARIA Systems in einer durchschnittlichen Größenordnung von 8,5. Mit 15 Minuten Gesamtuntersuchungszeit liegt eine MARIA-Untersuchung zudem in einer zeitlichen Di-

mension, wie sie auch für Mammographie oder Mamma MRT aktuell üblich ist. Komfort- und Zeitaspekte stünden also bei dem MARIA-System als Methode im Rahmen eines Früherkennungsprogramm nicht störend im Wege.

4.6 Phantom- und Probandenuntersuchungen

Enttäuschend waren hingegen die Ergebnisse mit dem gewebeäquivalenten Phantom. Für keine der gemessenen Substanzen konnte das MARIA-System ein bildgebendes Äquivalent aufzeigen. Dies trifft sowohl für Flüssigkeiten (Wasser), aber auch für Luft und eisenhaltige Strukturen zu. Einzig der Flüssigkeitsbehälter mit darin befindlichem Thermometer wurde durch eine prominente Markierung zuverlässig kodiert. Eine physikalische Erklärung, warum dies für separates Wasser und separate Eisenbestandteile nicht funktionierte, allerdings für ein Thermometer in einem wassergefüllten Behälter, erschließt sich nicht. Festzuhalten ist in diesem Zusammenhang, dass durch Mehrfachmessungen de facto keine Erhöhung der Temperatur von Flüssigkeiten nachzuweisen war. Dies deckt sich mit den Angaben seitens der Herstellerfirma. Relevant wäre dies insbesondere für Frauen mit Implantaten.

Nicht weniger überraschend und enttäuschend waren die Messungen zur Frage der Konstanz und zur Frage der Abhängigkeit der Ergebnisse vom Menstruationszyklus. Für beide Fragestellungen konnten keine verbindlichen Ergebnisse erzielt werden. Insbesondere die Messungen zur Konstanz legen nahe, dass das System keine stabilen Kodierungen vornimmt.

Mit Blick auf die Bildgebung der Vorgängerversionen wurde für **Reader 1** vorgegeben, eine maximale Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs zu erzielen. In den Publikationen zu MARIA M4 und M5 gab es pro Karzinom und Brust lediglich eine solitäre Kodierung. In der Auswertung überraschte umso mehr das Phänomen, dass letztendlich alle untersuchten Brüste jeweils multiple Markerkodierungen aufwiesen. Aus der Entscheidung, jede Markierung per se als suspekt zu bewerten, errechnete sich somit erwartungsgemäß eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 0 % für Auswerter 1. Als sinnvoller erwies sich daher die Frage, ob sich die Marker topographisch überhaupt in dem Bereich des Karzinoms befanden. Hierbei zeigte sich, dass von den 33 Karzinomen tatsächlich nur 13 bezüglich ihrer Lage in der Brust übereinstimmend markiert wurden. Damit resultierte für Reader 1 eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 41 %.

Bei **Reader 2** drehte sich die Fragestellung dahingehend, dass möglichst viele gesunde als gesund erkannt werden sollten, also eine möglichst hohe Spezifität erreicht werden sollte.

Nichtsdestotrotz betrug die Spezifität bei diesem Auswertemodus nicht mehr als 84 %. Diesem Wert steht zudem eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 10 % gegenüber.

Auch der Versuch einer Mustererkennung zur Verbesserung der Evaluation von MARIA Bildern durch **Reader 3** muss als gescheitert angesehen werden. Für keines der fünf definierten Muster, die sich im Wesentlichen an Kriterien der Bildgebung wie Mammographie und MRT orientierten, konnte eine signifikante Korrelation zu den bösartigen Befunden in der Brust abgeleitet werden. Auch bei Variation der Bewertung der unterschiedlichen Muster ergaben sich in lediglich Sensitivitäten für den Nachweis von Brustkrebs um 35 % bei einer Spezifität um 55 %.

Aufgrund der unerwartet schlechten Ergebnisse in der Auswertung durch die eigenen Reader wurde eine Mitarbeiterin der Firma Micrima gebeten, das untersuchte Kollektiv zu evaluieren. Diese Auswertung erfolgte durch Jennifer (**Reader 4**), die die vorausgegangenen Studien mit dem MARIA-System, z.B. in London, betreut und dort die Bildanalyse mit durchgeführt hatte. Im Vorgespräch, das hierzu geführt wurde mit der Bitte, sich bei der Auswertung der MARIA-Untersuchungen schlussendlich auf eine BI-RADS Kategorie oder zumindest auf die Termini „suspicious“ oder „unsuspicious“ festzulegen wurde mitgeteilt, dass dies zum derzeitigen Zeitpunkt der Systementwicklung noch nicht möglich sei. Das Ergebnis dieser Evaluation war in der Folge eine ausführliche Deskription der kodierten Markerpunkte ohne konkrete Festlegung auf eine Diagnose oder Verdachtsdiagnose. Es erfolgte daraufhin eine Analyse der von ihr erhobenen Befundberichte unter dem Gesichtspunkt, ob Formulierungen vorkommen, die unter forensischen Gesichtspunkten zu einer histologischen Abklärung des Befundes zwingen. Hierbei ergaben sich schlussendlich mit einer Sensitivität um 52 % und einer Spezifität von 32 % ebenso unbefriedigende Ergebnisse, wie sie vorher Reader 1-3 erzielt hatten. Letztendlich zeigte die Auswertung für Reader 2-4, dass nicht einmal Ergebnisse mit Ratewahrscheinlichkeit erzielt wurden.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der verschiedenen Auswerter und mit Blick auf die Vorinformationen der Fa. Micrima stellt sich die Frage, warum das MARIA-System so schlecht abschnitt, zumal Vorgängerversionen nach Studienlage durchaus zufriedenstellende Resultate erbracht hatten. Die Herstellerfirma hatte außerdem vor der Installation angedeutet, dass es sich bei der aktuellen Version M6 um ein verbessertes System handle, das für den klinischen Einsatz als geeignet erachtet werde. Eine Antwort auf diese Frage ergibt sich bei der genaueren Analyse der bisherigen wissenschaftlichen Mitteilungen und Publikationen zu den MARIA Vorgängerversionen zumindest in Ansätzen.

4.7 Analyse der Publikation über die Version MARIA M 4

Allen W. Preece et al. veröffentlichten 2016 in dem Journal of Medical Imaging eine Studie, bei der 86 symptomatische Patienten mit einem Prototypen eines Radiowellen-Untersuchungsgerätes untersucht wurden (Preece et al. 2016). Dieses System beinhaltete 60 Antennen, die hemisphärisch angeordnet wurden. Diese Antennen arbeiteten in einem Frequenzbereich von 3-8 GHz. Das System lief unter dem Namen Maria M4.

Innerhalb des Kollektivs der 86 symptomatischen Patientinnen befanden sich hauptsächlich Frauen mit einem Mammakarzinom (31 %), Frauen mit Mammazysten (57 %) und weitere Frauen mit gutartigen Mammabefunden (Hämatom, Lipom, Fibroadenom) (12 %). Zielgröße dieser Studie war es offensichtlich, die Nachweisbarkeit der oben beschriebenen Symptome mit dem MARIA-System im Sinne einer Machbarkeitsstudie zu evaluieren. Bei der Auswertung ging es offensichtlich nicht darum, zwischen den verschiedenen Tumorentitäten, also insbesondere zwischen gut- und bösartigen Brustveränderungen zu differenzieren. Insofern ist dieser Studie im Ergebnisteil lediglich zu entnehmen, dass insgesamt 64 der 86 Läsionen (74 %) ein bildgebendes Korrelat mit dem MARIA-System fanden. Diese Größenordnung wird letztendlich in dieser Studie als Sensitivität des MARIA-Verfahrens deklariert.

Weiterhin wird in der Studie differenziert zwischen prä-/peri und postmenopausalen Frauen, wobei sich keine signifikanten Unterschiede ergeben (75 % vs. 73 %). Hinsichtlich der Parenchymdichte konnte gezeigt werden, dass bei hohem Parenchymanteil (ACR C und D, 42 Befunde) mit 86 % eine höhere Sensitivität vorlag als bei hoher Transparenz der Bruststrukturen (ACR A und B, 24) mit 54 %.

Auffällig ist das präsentierte Bildmaterial dieser Publikation, das für die Version M4 lediglich einen Hotspot im Bereich der klinischen Auffälligkeit zeigt. Dies steht im deutlichen Gegensatz zu bildgebenden Resultaten der Version M6, bei der annähernd ausnahmslos multiple Hotspots kodiert werden.

Bei kritischer Betrachtung des Studiendesigns und der daraus abgeleiteten Ergebnisse liegt der Gedanke nahe, dass hier erste Ergebnisse mit der Radiowellentechnologie in dieser Arbeitsgruppe geschönt werden sollten. Immerhin werden die erhobenen Ergebnisse in Form einer Sensitivität von 74 % für das MARIA-System, das Karzinome, Zysten und andere gutartige Befunde in einer Gruppe subsummiert, mit den Ergebnissen der DMIST Studie von Edda Pisano et al. bei Frauen mit dichten Gewebestrukturen verglichen. Hierzu sei angemerkt, dass sich die DMIST-Studie mit dem Stellenwert der digitalen Mammographie im Screening beschäftigt und die Sensitivität hier – wie üblich - für den Nachweis von Brustkrebs definiert

wurde (Pisano et al. 2005; Preece et al. 2016). Die Formulierung „A detection rate of 74 % in all 86 breasts scanned compares very well to the 78 % score in digital MMG reported in the digital mammographic imaging screening trial (DMIST) study” (Preece et al. 2016) mutet insofern sehr befremdlich an. Gefährlich wird es, wenn folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: “This suggests it has value in a routine diagnostic breast care clinic, where x-ray MMG is known to perform suboptimally in dense tissue” (Preece et al. 2016).

Letztendlich bleiben beim Studium dieser Publikation mehr offene Fragen als Antworten gegeben werden. Es bleibt unklar, ob die besseren Ergebnisse bei hoher Gewebedichte eventuell darauf zurückzuführen sind, dass bei Frauen mit Dichtetyp ACR C und D viele Zysten vorlagen. Tatsächlich ist es so, dass Frauen mit geringer Gewebedichte weniger oder kaum Zysten haben. Offenbleiben muss auch, um welche Größen es sich bei den bösartigen Tumoren handelte. Immerhin waren alle untersuchten Frauen symptomatisch, so dass hier von einer Tumorgöße ab 2-3 cm auszugehen ist. Letztendlich fehlen natürlich auch die Angaben dazu, wie viele der Tumoren überhaupt durch das MARIA-System nachgewiesen wurden. Zusammenfassend kann diese Publikation somit wohlwollend tatsächlich allenfalls als „Machbarkeitsstudie“ angesehen werden, in der gezeigt werden sollte, dass Befunde in der weiblichen Brust mit diesem MARIA-System überhaupt nachzuweisen sind.

4.8 Analyse der Publikation über die Version MARIA M 5

Mike Shere et al. veröffentlichten 2019 eine umfassende Studie zur Version M5, einer Weiterentwicklung der Vorgängerversion M4, im *European Journal of Radiology* (Shere et al. 2019b). Für diese Multicenter-Studie wurden insgesamt 225 Frauen mit gut- und bösartigen Mammabefunden an drei Zentren in England rekrutiert. Insgesamt wurden in dieser Studie 85 bösartige Tumoren und 140 gutartige Läsionen evaluiert.

Das Studiendesign war derart angelegt, dass unterschieden wurde zwischen MARIA HIT (Marker im MARIA Bild bis 2 cm Umfeld zum Befund) und MARIA MISS (keine Markierungen im näheren Umfeld des Befundes). Unter diesen Voraussetzungen wurden 76 % der gutartigen Befunde und 74 % der bösartigen Befunde mit dem MARIA System detektiert. Hieraus resultierte eine gesamte „Sensitivität“ von 76 %. Angaben zu den Tumorentitäten und der Größe der jeweiligen Tumoren finden sich in der Publikation ebenfalls nicht. Es erfolgen lediglich Vergleiche zwischen dem Menopause-Status, der Gewebedichte und den unterschiedlichen Altersgruppen (<30 Jahre, 31-50 Jahre, >50 Jahre), die insgesamt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Befunddetektion ergeben.

Auch in dieser Studie fällt auf, dass die präsentierten MARIA-Aufnahmen jeweils einen Hotspot als Auffälligkeit zeigen, während die hier erprobte M6 Version hiermit überhaupt nicht übereinstimmt.

Bei dem Vergleich der bisherigen Publikationen zwischen den Vorgängerversionen und den Ergebnissen der aktuellen Version MARIA M6, die innerhalb einer intraindividuellen Vergleichsstudie bei Frauen und Patientinnen mit einem Mamma-MRT erhoben wurden, fallen verschiedene Punkte auf:

Die aktuelle Version MARIA 6 zeigt bei allen Untersuchungen zentral eine zylinderförmige Aussparung, die über das System nicht kodiert wird. Hier liegt im Zentrum der Brust zwischen Brustwarzenhinterfläche und Pektoralisvorderfläche eine Art „Niemandland“ vor, innerhalb dessen keine Bildinformation vorliegt und ein möglicher Tumor somit gar nicht markiert werden würde. Allein dieser Aspekt disqualifiziert ein Untersuchungssystem für den routinemäßigen Einsatz in der Brustkrebsfrüherkennung.

- In einem hohen Prozentsatz führen Lufteinschlüsse, sog. Air gaps, zu störenden Hotspots auf dem MARIA Bild. Es gibt in diesem Zusammenhang keine klaren Vorstellungen oder Definitionen, wann ein Hotspot im Randbereich der Brust als potentiell suspekt beachtet werden muss oder aber als air gap ignoriert werden kann.
- Die Version MARIA 6 zeigt in fast allen Untersuchungen eine Kodierung mit multiplen Markern. Dies steht im unmittelbaren Widerspruch zu den Abbildungen in den Publikationen der Vorgängerversionen. Dort imponiert pro Brust und Brustkrebs jeweils nur ein tumorhinweisender Spot. Der Versuch, die multiplen Spots in der Version 6 einem diagnoseweisenden Muster zuzuordnen, ist definitiv gescheitert. Eine solche Zuordnung ist nicht möglich.
- Bisherige Studien beschäftigen sich ausnahmslos mit symptomatischen Patienten. Hier muss also vom Vorliegen vergleichsweise großer Befunde ausgegangen werden. Als Vergleichsmethode diene hierbei ausschließlich die Röntgenmammographie mit den weiter oben ausführlich dargelegten Limitationen bei Vorliegen dichter Brustdrüsenstrukturen. Dies könnte die angegebenen Größen zur Sensitivität der Methode bedingt erklären. Die eigene Vergleichsuntersuchung belegt allerdings, dass die Version MARIA 6 nicht nur beim Nachweis kleiner Tumoren versagt, sondern auch große Prozesse im Zentimeterbereich nicht kodiert.

4.9 Weitere Publikationen zur Radiowellentechnologie

Auch unabhängig von den verschiedenen MARIA Versionen haben sich andere Arbeitsgruppen weltweit mit der Thematik der Radiowellentechnologie für die Brustkrebsdiagnostik beschäftigt. Zu erwähnen ist hier die Arbeitsgruppe um Song, die 2017 ein mobiles „Hand held“ System vorstellte (Song et al. 2017). In deren Publikation wird auf die physikalischen und technischen Grundlagen der entsprechenden Technologie sehr ausführlich eingegangen. Relevante klinische Daten zum Einsatz des Systems in der Diagnostik werden nicht präsentiert. Es findet sich lediglich der Hinweis, dass bisher fünf Patienten untersucht wurden. Darüber hinaus werden Vergleichsuntersuchungen an Mastektomie-Präparaten vorgestellt. Diese zeigten eine gute Korrelation zwischen Tumor und Radiowellen-Technologie. Das präsentierte Bildmaterial weist allerdings ebenfalls eine deutliche Diskrepanz zwischen der hohen Tumorgroße im Präparat und der punktförmigen Kodierung im Bild auf. Letztendlich muss diese Publikation auch im Sinne einer Vorstellung eines neuen Systems in Form einer „Machbarkeitsstudie“ eingestuft werden.

Bereits einige Jahre zuvor setzte sich am Dartmouth College of Engineering ebenfalls eine Forschergruppe um Neil Epstein und Paul Meaney mit dem Einsatz von Mikrowellen-Bildgebung zur Früherkennung von Brustkrebs auseinander (Epstein et al. 2014). Das dort verwendete Gerät nutzt 16 Antennen und ebenfalls ein Kopplungsmedium, hier jedoch aus Glycerin. Die Antennen werden in einer Bandbreite von 500 MHz bis 3 GHz betrieben und sind auf einer Montageplatte befestigt, die durch einen Linearantrieb bewegt werden kann. Die Position des Antennenträgers kann hierdurch sowohl in der Ebene als auch innerhalb der Beleuchtungskammer bewegt werden. Diese Konstruktion ermöglicht es, Mikrowellensignale in unterschiedlichen Höhen der Beleuchtungskammer abzugeben und zu empfangen. Eine unabhängige Transceiver-Einheit ermöglicht es den Antennen entweder im Sende- oder Empfangsmodus zu arbeiten. Zu jedem Zeitpunkt befindet sich jedoch nur eine der 16 Antennen im Sendemodus, während die übrigen 15 Antennen im Empfangsmodus verweilen. Durch die Beweglichkeit der Antennen fährt das System insgesamt sieben verschiedene Ebenen ab. Der Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungsebenen ist maßgeblich abhängig von der Brustgröße des Patienten und wird vom Untersucher so gewählt, dass eine bestmögliche Abdeckung der gesamten Brust innerhalb der Beleuchtungskammer gewährleistet ist. Das Generieren eines vollständigen Datensatzes dauert etwa 5,8 Sekunden. Das Design besteht auch hier aus einer Untersuchungsliege mit integrierter Elektronik, Datenerfassungskomponente und Netzteil. Ein einzelner PC außerhalb des Untersuchungsraumes - zur Wahrung der Privatsphäre - steuert die gesamte Technik. Die Brustöffnung der Untersuchungs-

liege enthält verschiedene Inlays, um in Kombination mit dem Kopplungsmedium eine gute Bildqualität bei unterschiedlichen Brustgrößen zu garantieren und die Streuung an der Brustgrenze zu minimieren. Eine Besonderheit dieses Systems ist ein automatisiertes Flüssigkeitspumpensystem, das die Applikation der Kopplungsflüssigkeit in das Inlay innerhalb der Beleuchtungskammer steuert. Hydraulikventile ermöglichen das Ablassen und das Befüllen des Tanks in Echtzeit. Ein optischer Flüssigkeitssensor beendet den Pumpvorgang automatisch bei Erreichen eines optimalen Spiegels. Dieses System befindet sich noch in der Entwicklung und belastbare Datensätze, die Rückschlüsse auf die klinische Eignung liefern, sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar.

Im Vergleich hierzu klingen die vorgestellten Ergebnisse der türkischen Arbeitsgruppe um Janjic dem Jahre 2021 wesentlich konsistenter (Janjic et al. 2021). Das von ihnen vorgestellte Radiowellensystem, das sie SAFE (scan and find early) nennen, wurde bereits an 115 Patienten erprobt. Hierbei wird eine Sensitivität für den Nachweis von intramammären Läsionen von 63 % beschrieben, aufgeschlüsselt in 64 % für gutartige Befunde, 88 % für Hochrisikoläsionen und 59 % für bösartige Tumoren. Bei den 66 gutartigen Befunden handelte es sich in erster Linie um Adenosen und inflammatorische Veränderungen. In der Gruppe der acht Risikobefunde befanden sich überwiegend papilläre Läsionen. Bei den insgesamt 41 bösartigen Prozessen dominierte das IDC gefolgt von ILC. Die Tumorgrößen reichten von 6 mm bis 120 mm mit einer durchschnittlichen Größe um 25 mm. Die kleinste detektierte Läsion betrug 6 mm, wobei offenbleiben muss, ob es sich hierbei um einen gut- oder einen bösartigen Befund handelte. Diese Daten stimmen letztendlich grob überein mit den Ergebnissen der hier präsentierten Studie zur MARIA Version M6. Auch in der türkischen Studie rangieren die Sensitivitäten für den Nachweis von Brustkrebs in einer Größenordnung um 50 %. In der eigenen Studie betrug die Größe des kleinsten kodierten Karzinoms 7 mm, in der Studie von Janjic et al. waren es 6 mm bei nicht benannter Histologie.

In der Auswertung der Abhängigkeit der Sensitivität vom Dichtewert der Brust zeigte sich, dass die besten Ergebnisse bei hoher Transparenz der Brust erzielt werden konnten (86 %) und über die Dichtestufen ACR B und ACR C bis auf 48 % für die Stufe ACR D fielen. Diese Beobachtungen stimmen nur bedingt mit den Ergebnissen der eigenen Studie und gar nicht mit den Ergebnissen der MARIA M5 Studie überein. Geschuldet ist dies eventuell der Tatsache, dass im eigenen Kollektiv lediglich bösartige Tumoren zur Frage der Sensitivität kodiert wurden.

Das eingesetzte System hat sehr viel Ähnlichkeit mit der Konstruktion von MARIA. Auch hier wurden in einer hemisphärischen Einheit Antennen mit Sende- und Empfangsfunktion implementiert. Jeder Sendeimpuls wird von 36 Antennen empfangen, so dass insgesamt 1.296 kodierte Positionen in dem untersuchten Messvolumen resultieren. Die verwendeten Frequenzen reichen hierbei von 1,4 bis 9 GHz in Abstufungen von 200 MHz.

In der Zusammenschau aller Literaturdaten kann resümiert werden, dass sich seit mehr als zehn Jahren mindestens vier Arbeitsgruppen intensiv mit dem Einsatz der Radiowellendiagnostik im Bereich der weiblichen Brust beschäftigt haben. Von allen Arbeitsgruppen wurden eigene Prototypen konzipiert und in mindestens zwei Fällen im klinischen Einsatz erprobt. Die klinischen Vergleichsstudien, die zum Teil nur ein Machbarkeitsdesign aufweisen, belegen, dass mit der entsprechenden Technik letztendlich nur Sensitivitäten für den Nachweis von Brustkrebs in einer Größenordnung von 50 bis maximal 60 % zu erreichen sind. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen am M6 System. Wesentlich relevanter ist jedoch die sehr niedrige Spezifität dieser Technologie, die sich in einer Größenordnung um 30 – 60 % bewegt. Dies bedeutet bei einem potentiellen Einsatz zur Früherkennung von Brustkrebs, dass bei sehr vielen gesunden Frauen letztendlich eine weiterführende Diagnostik zur endgültigen Abklärung suspekter Befunde veranlasst wird.

Damit stellt sich schlussendlich die Frage, ob eine zuverlässigere Diagnostik mit Radiowellen prinzipiell in der Lage ist, bösartige Tumoren in der Brust gegenüber den unterschiedlichsten Umgebungsgeweben besser zu differenzieren bzw. innerhalb der Vielfalt an gutartigen intramammären Gewebestrukturen weniger falsch positive Befunde zu erzielen. Die Grundlagenarbeiten zu dieser Thematik beschäftigen sich in starkem Maße mit den unterschiedlichen Gewebeeigenschaften von Fettgewebe und Wasser (Gabriel S et al. 1996a). In diesem Zusammenhang wird an mehreren Stellen darauf hingewiesen, dass Brustkrebs einen hohen interstitiellen Wassergehalt aufweist, während dies bei Fettgewebe nicht der Fall ist. Hierauf basieren im Wesentlichen die theoretischen Grundlagen zur Differenzierung von bösartigen und gutartigen Prozessen in der Radiowellendiagnostik. Insbesondere durch die seit mehreren Jahrzehnten etablierten MR-Untersuchungen der weiblichen Brust ist allerdings bestens bekannt, dass eine Unterscheidung der Bruststrukturen in fetthaltig und wasserhaltig der Bestimmung der tatsächlichen Gewebezusammensetzung bei weitem nicht genügt. So gibt es Arbeiten darüber, dass der Wassergehalt in bösartigen Tumoren sowohl sehr hoch (mucinöses Karzinom), im Vergleich zum umgebenden Drüsengewebe aber auch deutlich geringer sein kann (IDC) (Kuhl und Schild 2000). Darüber hinaus zeigen sehr frühe MR-Arbeiten zur Mamma-diagnostik, dass insbesondere myxoide Fibroadenome einen sehr viel höheren

Wassergehalt aufweisen als übliche Mammakarzinome. Auch hier ist eine Differenzierung der Tumorentitäten aufgrund des endotumoralen Wassergehaltes nur sehr eingeschränkt möglich. Hinzu kommt, dass die Brust nicht nur interindividuell, sondern auch intraindividuell sehr starken Schwankungen unterlegen ist. So gibt es innerhalb vergleichbarer Altersgruppen massive Schwankungen hinsichtlich der Binnentextur der Brust, die hinsichtlich der Dichte einerseits von Typ ACR A bis D reichen, andererseits Spektren von zystenfrei bis zu multiplen Makrozysten aufweisen kann. Intraindividuell schwankt die Binnentextur der Brust zudem nicht nur im Verlauf der zunehmenden Altersdekaden, sondern auch monatlich im Rahmen der physiologischen Hormonveränderungen. So weist die Brust einer menstruierenden Frau unmittelbar vor ihrer Regel einen massiv erhöhten Flüssigkeitsgehalt des Drüsengewebes im Vergleich zur zweiten oder dritten Zykluswoche auf. Diese physiologischen Veränderungen gehen zusätzlich einher mit drastischen Schwankungen der intramammären Durchblutung (Ramakrishnan et al. 2002). Alle diese Phänomene zeigen, dass die Brust per se unter dem Gesichtspunkt der Tumorsuche ein extrem variables Organ darstellt, innerhalb dessen das Umgebungsgewebe eines Karzinoms ständigen Wandlungen hinsichtlich Gewebedichte, Wassergehalt und Durchblutung unterlegen ist. Die Tatsache, dass unabhängig hiervon Brustkrebs selbst eine hohe Variabilität hinsichtlich Morphologie, Flüssigkeitsgehalt und Vaskularisation aufweist, erleichtert die Suche nach entsprechenden Befunden aus naheliegenden Gründen nicht.

Mit Blick auf Technik und Methodik der Radiowellendiagnostik und die in der eigenen Auswertung erhobenen Ergebnisse macht zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein Einsatz dieses Verfahrens in der klinischen Routine keinen Sinn. In der derzeitigen Entwicklungsstufe kommt dieser Technik innerhalb der Palette an etablierten Untersuchungsverfahren (Mammographie, Ultraschall, MRT) keine Bedeutung zu. Die oben aufgeführte Komplexität hinsichtlich der Vielfalt von Brustkrebs, insbesondere aber die große Variabilität hinsichtlich der gesunden Umgebungsstrukturen lässt vermuten, dass auch zukünftige Weiterentwicklungen der Radiowellendiagnostik im Bereich der weiblichen Brust keinen wirklichen Durchbruch zu dieser Thematik erzielen werden.

5 Zusammenfassung

MARIA stellt ein seit Jahren in der Erprobungs- und Optimierungsphase befindliches Untersuchungsverfahren zur Erkennung von Brustkrebs da. Es basiert auf der Hypothese, dass sich Brustkrebs gegenüber den umgebenden gesunden Gewebestrukturen hinsichtlich verschiedener physikalischer Größen wie Permittivität, Permeabilität, Konduktivität und daraus zu berechnender Impedanz unterscheidet. Auf dieser Grundlage soll durch den Einsatz hochfrequenter Radiowellen Krebs in der weiblichen Brust diagnostiziert werden.

In einer intraindividuellen Vergleichsstudie wurden im Zeitraum von Juli bis Dezember 2020 konsekutiv 109 Frauen, bei denen eine Mamma MRT aus medizinischer Indikation vorgesehen war, vorab mit dem MARIA-System untersucht. In die Auswertung gingen 100 Frauen (200 Brüste), die mit beiden Verfahren untersucht wurden, ein. Bei den restlichen 9 Frauen lag ein Dropout vor. Im Kollektiv befanden sich 171 Brüste ohne und 29 Brüste mit einem histologisch gesicherten Mammakarzinom (3 DCIS, 26 invasive Karzinome in einer Größe von 5 mm bis 100 mm). Die durchschnittliche Tumorgöße betrug 27 mm.

Der Komfort auf dem MARIA-System wurde als sehr angenehm empfunden. Auf einer Punkteskala von 1-10 wurde er mit 8,5 bewertet. Im Vergleich zur Mammographie fanden 100 % den Komfort besser oder deutlich besser. Im Vergleich zur Mamma MRT fanden 58 % den Komfort deutlich besser, 34 % besser und 7 % vergleichbar.

Die Auswertung der 200 Brüste erfolgte unabhängig voneinander durch 4 Reader mit unterschiedlichen Auswertungsansätzen: Reader 1 (Ziel: maximale Sensitivität), Reader 2 (Ziel: maximale Spezifität), Reader 3 (Ziel: Mustererkennung) und Reader 4 (Ziel: Auswertung durch erfahrene Mitarbeiterin der Entwicklerfirma).

Unter Beachtung der verschiedenen Zielsetzungen ergaben sich für Reader 2 bis 4 Sensitivitäten von 10, 38 und 52 % und korrespondierend hierzu Spezifitäten von 85, 60 und 31 %. Reader 1 erzielte eine Sensitivität von 100 %, nach topographischer Befundkorrelation 41 %. Die korrespondierenden Ergebnisse lagen jeweils im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit.

Eine wesentliche Ursache zur Erklärung der unbefriedigenden Ergebnisse des MARIA-Systems liegt offensichtlich darin, dass das Verfahren auf der unterschiedlichen Impedanz zwischen Karzinom und umgebenden Gewebe beruht, wobei von Fett als Umgebungsgewebe und hohem Wassergehalt bösartiger Tumoren ausgegangen wird. Diese Voraussetzungen sind offensichtlich aufgrund der hohen Variabilität sowohl vom Karzinom im Gewebe, aber

auch vom gesunden Umgebungsgewebe nicht erfüllt. Zudem lag im Kollektiv eine vergleichsweise hohe Parenchymdichte von 3.3 nach ACR vor, so dass der Fettgehalt in den Brüsten eher gering war.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass das MARIA-System in der derzeitigen Version M6 nicht für die Früherkennung von Brustkrebs geeignet ist. Dies gilt insbesondere für Frauen mit hoher Gewebedichte (ACR C und D) und damit für jüngere Frauen bis zum 50. Lebensjahr. Mit Blick auf die in der Literatur präsentierten Ergebnisse sowie die eigenen Resultate kommen Zweifel auf, ob der Impedanzunterschied zwischen Karzinom- und dichtem Drüsengewebe überhaupt in einer Größenordnung liegt, die mit einem radiowellen-basierten Verfahren zuverlässig differenzierbar ist.

6 Literaturverzeichnis

- Abdolell M, Payne JI, Caines J, Tsuruda K, Barnes PJ, Talbot PJ, Tong O, Brown P, Rivers-Bowerman M, Iles S (2020): Assessing breast cancer risk within the general screening population: developing a breast cancer risk model to identify higher risk women at mammographic screening. *Eur Radiol* 30, 5417–5426
- American College of Radiology, BI-RADS Committee: ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system. 2013
- Berg WA, Blume JD, Adams AM, Jong RA, Barr RG, Lehrer DE, Pisano ED, Evans WP, Mahoney MC, Hovanessian Larsen L, et al. (2010): Reasons Women at Elevated Risk of Breast Cancer Refuse Breast MR Imaging Screening: ACRIN 6666. *Radiology* 254, 79–87
- Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, Lockwood GA, Tritchler DL, Yaffe MJ (1995): Quantitative Classification of Mammographic Densities and Breast Cancer Risk: Results From the Canadian National Breast Screening Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 87, 670–675
- Campbell AM: Measurements and analysis of the microwave dielectric properties of tissues. PhD. 1990
- Campbell AM, Land DV (1992): Dielectric properties of female human breast tissue measured in vitro at 3.2 GHz. *Phys Med Biol* 37, 193–210
- Chaudhary SS, Mishra RK, Swarup A, Thomas JM (1984): Dielectric properties of normal & malignant human breast tissues at radiowave & microwave frequencies. *Indian J Biochem Biophys* 21, 76–79
- Chung SH, Cerussi AE, Klifa C, Baek HM, Birgul O, Gulsen G, Merritt SI, Hsiang D, Tromberg BJ (2008): In vivo water state measurements in breast cancer using broadband diffuse optical spectroscopy. *Phys Med Biol* 53, 6713–6727
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2021): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am 20.06.2022).
- Ding H, Klopfer MJ, Ducote JL, Masaki F, Molloy S (2014): Breast Tissue Characterization with Photon-counting Spectral CT Imaging: A Postmortem Breast Study. *Radiology* 272, 731–738
- Duck FA: Physical Properties of Tissue: A Comprehensive Reference Book. Institution of Physics & Engineering in Medicine & Biology, York 2012
- Ellis IO (2010): Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 23 Suppl 2, S1-7

- Epstein NR, Meaney PM, Paulsen KD (2014): 3D parallel-detection microwave tomography for clinical breast imaging. *Rev Sci Instrum* 85, 124704
- Fischer U (2019): HR-MRI of the Breast at Intervals of Maximum 24 Months: Influence on Tumor Stage at the Time of Diagnosis. *Int J Womens Health Wellness* 5
- Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Diagnostische Interventionen der Mamma*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008
- Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014
- Fischer U, Baum F, Hermann K-P: *Mammadiagnostik für MTRA/RT (Edition Radiopraxis)*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014
- Folkman J (1971): Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285, 1182–1186
- Freer PE (2015): Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 35, 302–315
- Gabriel C, Gabriel S, Corthout E (1996): The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. *Phys Med Biol* 41, 2231–2249
- Gabriel S, Lau RW, Gabriel C (1996a): The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys Med Biol* 41, 2251–2269
- Gabriel S, Lau RW, Gabriel C (1996b): The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. *Phys Med Biol* 41, 2271–2293
- Gros CM, Gautherie M: *Thermographie und Brustkrebs: Diagnose, Prognose, Überwachung; Der aktuelle Platz der Thermographie in der Senologie*. S. Karger AG, Basel 1980
- Halloran M, Conceicao RC, Byrne D, Glavin M, Jones E (2009): FDTD modeling of the breast: A review. *Prog Electromagn Res B* 18, 1–24
- Heindel W, Bock K, Hecht G, Heywang-Köbrunner S, Kääb-Sanyal V, Siegmann-Luz K, Weigel S (2021): Systematische und qualitätsgesicherte Früherkennung des sporadischen Mammakarzinoms. *Radiol* 61, 126–136
- Hoeffken W: Diagnostische Maßnahmen zur Früherkennung des Mammakarzinoms. In: Kubli F, von Fournier F (Hrsg.): *Neue Konzepte der Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. Springer, Berlin, Heidelberg 1984, 29–32
- Hurt W, Zirix J, Mason P (2000): Variability in EMF permittivity values: Implications for SAR calculations. *IEEE Trans Biomed Eng* 47, 396–401
- Janjic A, Cayoren M, Akduman I, Yilmaz T, Onemli E, Bugdayci O, Aribal ME (2021): SAFE: A Novel Microwave Imaging System Design for Breast Cancer Screening and Early Detection-Clinical Evaluation. *Diagn Basel Switz* 11, 533

- Joines WT, Zhang Y, Li C, Jirtle RL (1994): The measured electrical properties of normal and malignant human tissues from 50 to 900 MHz. *Med Phys* 21, 547–550
- Katalinic A, Eisemann N, Noftz M (2016): 10 Jahre Mammographie-Screening in Deutschland – Eine Modellierung der Zahl von Teilnehmerinnen und Tumorbefunden. Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universität zu Lübeck.
- Kettritz U: Komplexe Mammadiagnostik. UNI-MED Verlag, Bremen 2007
- Khil L, Heidrich J, Wellmann I, Käab-Sanyal V, Weigel S, Heindel W, Hense H-W, Heidinger O (2020): Incidence of advanced-stage breast cancer in regular participants of a mammography screening program: a prospective register-based study. *BMC Cancer* 20, 174
- Klemm M, Leendertz J, Gibbins D, Craddock IJ, Preece A, Benjamin R (2010): Microwave Radar-Based Differential Breast Cancer Imaging: Imaging in Homogeneous Breast Phantoms and Low Contrast Scenarios. *Antennas Propag IEEE Trans On* 58, 2337–2344
- Kolb T, Lichy J, Newhouse J (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 Evaluations¹. *Radiology* 225, 165–75
- Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, et al. (2010): Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28, 1450–1457
- Kuhl CK, Schild HH (2000): Dynamic image interpretation of MRI of the breast. *J Magn Reson Imaging* 12, 965–974
- Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH (2007): MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *The Lancet* 370, 485–492
- Lazebnik M, Popovic D, McCartney L, Watkins CB, Lindstrom MJ, Harter J, Sewall S, Ogilvie T, Magliocco A, Breslin TM, et al. (2007a): A large-scale study of the ultrawideband microwave dielectric properties of normal, benign and malignant breast tissues obtained from cancer surgeries. *Phys Med Biol* 52, 6093–6115
- Lazebnik M, McCartney L, Popovic D, Watkins CB, Lindstrom MJ, Harter J, Sewall S, Magliocco A, Booske JH, Okoniewski M, Hagness SC (2007b): A large-scale study of the ultrawideband microwave dielectric properties of normal breast tissue obtained from reduction surgeries. *Phys Med Biol* 52, 2637–2656
- McIntyre GI (2007): Increased cell hydration promotes both tumor growth and metastasis: A biochemical mechanism consistent with genetic signatures. *Med Hypotheses* 69, 1127–1130

- Meaney PM, Fanning MW, Raynolds T, Fox CJ, Fang Q, Kogel CA, Poplack SP, Paulsen KD (2007): Initial clinical experience with microwave breast imaging in women with normal mammography. *Acad Radiol* 14, 207–218
- Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, Lee CI, van Ravesteijn NT, Ritley D, Kerlikowske K, Fenton JJ, Melnikow J, de Koning HJ, Hubbard RA (2016): Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Ann Intern Med* 164, 205–214
- Mitus JW, Blecharz P, Jakubowicz J, Reinfuss M, Walasek T, Wysocki W (2019): Phyllodes tumors of the breast. The treatment results for 340 patients from a single cancer centre. *Breast Edinb Scotl* 43, 85–90
- Molloi S, Ducote JL, Ding H, Feig SA (2014): Postmortem validation of breast density using dual-energy mammography. *Med Phys* 41, 081917
- Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker J-P, Peock S, et al. (2012): Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ* 345, e5660
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D’Orsi C, et al. (2005): Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 353, 1773–1783
- Preece AW, Craddock I, Shere M, Jones L, Winton HL (2016): MARIA M4: clinical evaluation of a prototype ultrawideband radar scanner for breast cancer detection. *J Med Imaging Bellingham Wash* 3, 033502
- Ramakrishnan R, Khan SA, Badve S (2002): Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 15, 1348–1356
- Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea M-KM, Rudas M, Singer CF, Helbich TH (2015): Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 33, 1128–1135
- Robert Koch-Institut G der epidemiologischen K in D e.V. (Hrsg.) (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. 172
- Román M, Louro J, Posso M, Alcántara R, Peñalva L, Sala M, del Riego J, Prieto M, Vidal C, Sánchez M, et al. (2021): Breast density, benign breast disease, and risk of breast cancer over time. *Eur Radiol* 31, 4839–4847
- Rüschoff J (Hrsg.): Grundlagen der klinischen Medizin. 7: Weibliches Genitale / von J. Rüschoff. Schattauer, Stuttgart 1993
- Sardanelli F, Podo F, D’Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, Trecate G, Manoukian S, Morassut S, de Giacomi C, et al. (2007): Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 242, 698–715

- Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, et al. (2011): Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol* 46, 94–105
- Schöckel L, Balzer T, Pietsch H (2019): Erhöhte Signalintensitäten und Gadolinium-Werte im Gehirn nach Gabe Gadolinium-haltiger MR-Kontrastmittel. *Radiol* 59, 359–368
- Sha L, Ward ER, Stroy B: A review of dielectric properties of normal and malignant breast tissue. In: *Proceedings IEEE SoutheastCon 2002 (Cat. No.02CH37283)*. 2002, 457–462
- Shere M, Lyburn I, Sidebottom R, Massey H, Gillett C, Jones L (2019a): MARIA® M5: A multicentre clinical study to evaluate the ability of the Micrima radio-wave radar breast imaging system (MARIA®) to detect lesions in the symptomatic breast. *Eur J Radiol* 116, 61–67
- Shere M, Lyburn I, Sidebottom R, Massey H, Gillett C, Jones L (2019b): MARIA® M5: A multicentre clinical study to evaluate the ability of the Micrima radio-wave radar breast imaging system (MARIA®) to detect lesions in the symptomatic breast. *Eur J Radiol* 116, 61–67
- Sill JM, Fear EC (2005): Tissue Sensing Adaptive Radar for Breast Cancer Detection—Experimental Investigation of Simple Tumor Models. *IEEE Trans Microw Theory Tech* 53, 3312–3319
- Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S (2006): Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie. *Pathol* 27, 373–380
- Song H, Sasada S, Kadoya T, Okada M, Arihiro K, Xiao X, Kikkawa T (2017): Detectability of Breast Tumor by a Hand-held Impulse-Radar Detector: Performance Evaluation and Pilot Clinical Study. *Sci Rep* 7
- Sugitani T, Kubota S, Kuroki S-I, Sogo K, Arihiro K, Okada M, Kadoya T, Hide M, Oda M, Kikkawa T (2014): Complex permittivities of breast tumor tissues obtained from cancer surgeries. *Appl Phys Lett* 104, 253702–253702
- Surowiec AJ, Stuchly SS, Barr JB, Swarup A (1988): Dielectric properties of breast carcinoma and the surrounding tissues. *IEEE Trans Biomed Eng* 35, 257–263
- Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, et al. (2020): The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 77, 181–185
- Trocchi P, Kuss O, Käab-Sanyal V, Heidinger O, Stang A (2019): Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. *Eur J Epidemiol* 34, 1143–1150
- van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R (1998): Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 52, 267–271

- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J (1991): Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324, 1–8
- Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G (1992): Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84, 1875–1887
- Weiß C: Basiswissen medizinische Statistik (Lehrbuch). 7., vollständige und überarbeitete Auflage; Springer, Berlin [Heidelberg] 2019
- Wikipedia (2022) <https://de.wikipedia.org/wiki/Permittivität> abgerufen am 05.10.2022

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Uwe Fischer für die Überlassung des Themas und die engagierte und freundliche Betreuung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.