

## Quo vadis digitale Mammographie? Sind Hybridsysteme die Zukunft?

R. Schulz-Wendtland (1), T. Wacker (2), K.-P. Hermann (3);  
(1) Universitätsklinikum Erlangen, Radiologisches Institut,  
Gynäkologische Radiologie, Erlangen; (2) Universität Erlangen-  
Nürnberg, Erlangen; (3) Universitätsmedizin Göttingen,  
Abteilung Diagnostische Radiologie, Göttingen

Die digitale Mammographie gilt heute weitgehend als Standard in der röntgenologischen Untersuchung der Mammae, d.h. sowohl in der kurativen/Früherkennungsmammographie als auch im Mammographie-Screening. Wissenschaftliche Studien haben die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit der digitalen Mammographie im Vergleich zur analogen Film-Folien-Mammographie nachgewiesen.

Hierbei zeigten sich insbesondere bei dichten Mammae sowie für prä-/perimenopausale Frauen und Frauen unter 50 Jahren signifikante Vorteile. Das gesamte Bildmanagement und damit auch der Befundungsprozess, der am Monitor erfolgt, wurde durch die digitale Mammographie verlässlicher und effizienter [1,2,3,4,5].

Das tatsächliche innovative Potential der digitalen Mammographie zum Nutzen der Patientinnen wird jedoch erst durch die Weiterentwicklungen auf der jetzt digitalen Systembasis erschlossen. Am weitesten fortgeschritten von diesen Neuentwicklungen und zum Teil bereits in die Praxis eingeführt ist die computerunterstützte Befundung der digitalen Mammogramme [6]. Diese so genannten CAD-Systeme haben heute bereits einen Entwicklungsstand erreicht, dass der erfahrene Mammadiagnostiker durch den Einsatz von CAD als Zweitbefunder seine eigene Spezifität verbessern kann. Der weniger Erfahrene hat jedoch in der Regel noch keinen Gewinn durch den CAD-Einsatz – bei ihm geht eine Erhöhung der Sensitivität mit einer gleichzeitigen Senkung der Spezifität einher, d.h. seine falsch-positiven und falsch-negativen Befunde nehmen zu [6]. Neuartige CAD-Systeme auf der Basis neuronaler Netze können ihre Spezifität permanent dadurch erhöhen, dass sie automatisiert die histologische Verifikation der detektierten Befunde in ihre Datenbasis zum Abgleich neuer Mammographien mit aufnehmen. Solche lernfähigen CAD-Systeme werden zurzeit wissenschaftlich erprobt [7].

Die digitale Tomosynthese (DBT) [8,9] (Abb. 1) der Brust scheint momentan die wichtigste Neuerung im Bereich der

Röntgenmammographie darzustellen. DBT ist in der Lage das „strukturelle Rauschen“ des normalen Brustgewebes zu überwinden und so die Zahl der falsch-negativen wie auch die Zahl der falsch-positiven Befunde zu reduzieren. Die Tomosynthese ist der Einstieg in die dreidimensionale Mammographie und eröffnet neue Möglichkeiten zu einer verbesserten Größen- und Volumenbestimmung von Befunden, die zunehmende Bedeutung für therapeutische Fragestellungen gewinnen (Abb. 2 a, b, c). Ob die DBT in der Abklärungsdiagnostik angesiedelt oder das Verfahren der Primärdiagnostik sein wird, kann aus heutiger Sicht noch nicht abschließend beurteilt werden.

Die verschiedenen Ansätze zur digitalen Kontrastmittel-Mammographie [10] sind interessante Untersuchungsmethoden insbesondere für Befunde im dichten Drüsenparenchym und die Abklärung von Multifokalität und -zentrität. Zum standardisierten Einsatz fehlen jedoch u.a. noch klare Indikationsstellungen. Da eine solche Untersuchung außerdem immer mit einer zusätzlichen Strahlenexposition verbunden ist, wird sie sich nur schwer gegen die weltweit anerkannte kontrastmittelgestützte MR-Mammographie durchsetzen können, die ohne ionisierende Strahlung auskommt. Prinzipiell könnte auch die Röntgen-Computertomographie (CT) eine 3D-Bildgebung der Brust liefern. Entsprechende Untersuchungen wurden bereits Ende der 70er Jahre durchgeführt, die Me-

thode fand jedoch aufgrund der hohen Strahlenexposition und der zu geringen Auflösung keinen Eingang in den klinischen Alltag. Jetzt wurde erstmals ein speziell für die Mammadiagnostik entwickeltes CT-System klinisch erprobt und mit einem konventionellen Mammographiesystem verglichen [11]. Bei der Detektion von Rundherden (Masse) war das CT dem konventionellen Mammographiesystem überlegen. Die Darstellung von Mikrokalzifikationen gelang jedoch besser mit der Film-Folien-Mammographie. Dass das CT von vielen Patientinnen wegen der nicht erforderlichen Kompression als angenehm empfunden wurde, macht diese Methode zur Zeit noch nicht zu einem ernsthaften Konkurrenten der digitalen Mammographie oder gar der DBT. Ein digitales Mammographiesystem bietet in idealer Weise die Plattform zur Ankoppelung anderer Untersuchungstechniken, wie z.B. Ultraschall einschließlich Elastographie, aber auch alternativer Methoden wie optische Bildgebung und elektrische Impedanz. Die Untersuchungen könnten nahezu zeitgleich erfolgen, lieferten dreidimensionale Datensätze

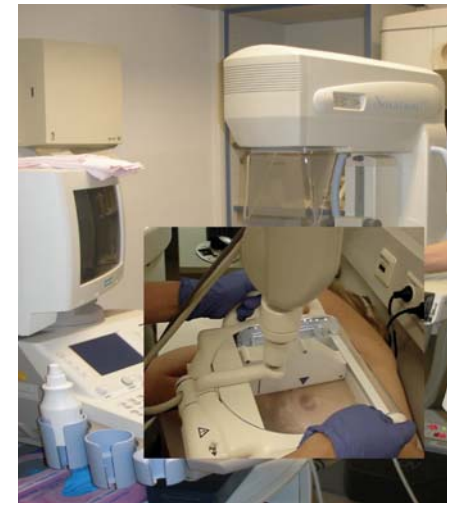


Abb. 3 a: Experimentelle Untersuchungen (Schweinefleisch mit Olive und Keramikmarkierung) zur Durchführung standardisierter digitaler Mammographie und digitaler Sonographie in einem Untersuchungsvorgang (B. Adamietz, R. Schulz-Wendtland, Erlangen)

und damit die Grundlage für eine Erfolg versprechende Bildfusion.

Ansätze zu einer Systemkoppelung von digitaler Mammographie und Ultraschall werden bereits seit einigen Jahren von verschiedenen Herstellern verfolgt [12]. Man erhofft dadurch die hohe Sensitivität der Röntgenmammographie mit der hohen Spezifität der Sonographie zu vereinigen. Gleichzeitig wird dabei eine Automatisierung der Ultraschalluntersuchung angestrebt, um sie weitgehend untersucherunabhängig zu machen (Hybridsysteme) [13].

Ein System zur digitalen Tomosynthese der Brust wird mit großer Wahrscheinlichkeit die Basis für das digitale Mammographiegerät der Zukunft bilden.

An die Stelle der planaren Mammogramme wird in absehbarer Zeit auch in der Mammadiagnostik eine Volumenbildung (Volumetrie) – Tumor Targeting – treten, die die Möglichkeit zur Fusion von Bildern aus unterschiedli-

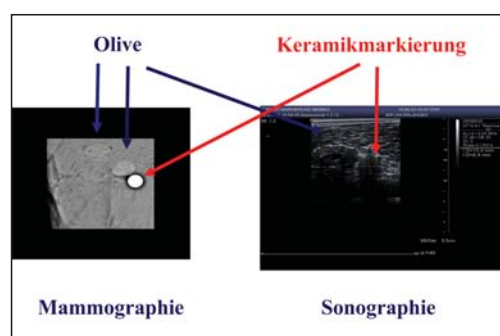


Abb. 3 b: Separate digitale Mammographie und digitale Sonographie des Untersuchungsobjektes aus Abb. 3 a (B. Adamietz, R. Schulz-Wendtland, Erlangen)



Abb. 3 c: Fusion von digitaler Mammographie und digitaler Sonographie (Hybridtechnik) mit markiertem Tumolvolumen (gelb), Tumor Targeting (B. Adamietz, R. Schulz-Wendtland, Erlangen)

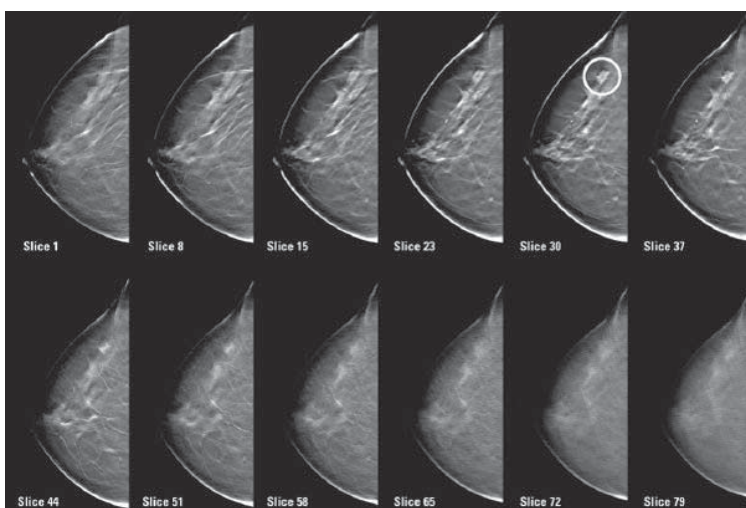


Abb. 1: 3D-digitale Mammographie, Tomosynthese (Selenia, Fa. Lorad)

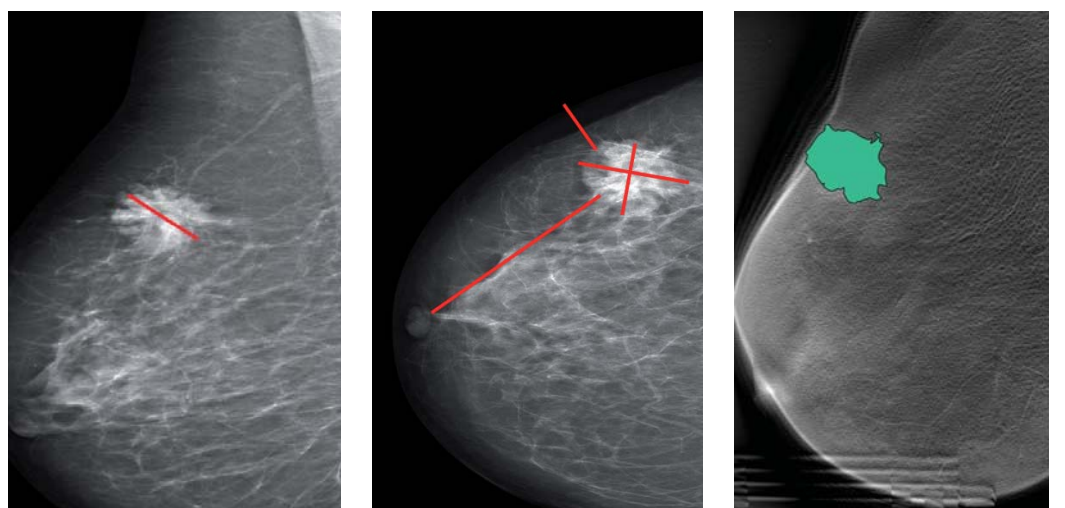


Abb. 2 a und b: Digitale Mammographie rechts (Novation, Fa. Siemens) mit Größenbestimmung des Tumors in 3 Ebenen, Abstand von der Mamille und der Hautoberfläche (rote Markierungen)

Abb. 2 c: Tomosynthese (Novation, Fa. Siemens), 3D-Volumetrie (grüne Markierungsfläche)

chen medizinischen Modalitäten nutzt (Abb. 3, a, b, c). Gleichzeitig wird sich die computerunterstützte Befundung auf der Basis dieser dann dreidimensionalen Bilddatensätze weiter verbessern. Die digitale Mammographie hat diese Perspektive eröffnet.

#### Literatur

- Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR* 2002; 179: 671-677.
- Skaane P, Skjennald A. Screen-Film Mammography versus Full-Field Digital Mammography with Soft-Copy Reading: Randomized Trial in a Population-based Screening Program - The Oslo II Study. *Radiology* 2004; 232: 197-204.
- Schulz-Wendtlund R, Hermann KP, Bautz W. Digitale Mammographie: Klinische Ergebnisse. *Radiologe* 2005; 45: 255-263.
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2006; 353: 1773-83.
- Schulz-Wendtlund R, Becker N, Bock K et al. Mammographie-Screening. *Radiologe* 2007; 47: 359-69.
- Skaane P, Kshirsagar A, Stapleton S et al. Effect of computer-aided detection on independent double reading of paired screen-film and full-field digital screening mammograms. *AJR* 2007; 188: 377-84.
- Elter M, Schulz-Wendtlund R, Wittenberg T. The prediction of breast cancer biopsy outcomes using two CAD approaches that both emphasize an intelligible decision process. *Med Phys* 2007; 23: 4164-72.
- Schulz-Wendtlund R, Wenkel E, Lell M et al. Experimental Phantom Lesions Detectability Study using a digital Breast Tomosynthesis Prototype System. *Fortschr Röntgenstr* 2006; 178: 1219-1223.
- Diekmann F, Bick U. Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography. *EJR* 2007; 17: 3086-3092.
- Schulz-Wendtlund R, Wenkel E, Wacker T et al. Contrast-enhanced digital mammography versus MR imaging: Initial clinical experience. *EJR* 2006; 16: 209.
- Lindfors KK, Boone JM, Nelson TR et al. Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience. *Radiology* 2008; 246: 725-733.
- Rafferty EA. Digital Mammography: Novel Applications. *Radiologic Clinics of North America* 2007; 5: 831-843.
- Schulz-Wendtlund R. Mammakarzinom 2008 - State of the Art, Trends, Kontroversen: Aus der Sicht des Diagnostikers. *Gebfra* 2008; 68: 708-716.

#### PROGRAMM

Donnerstag, 11. Juni 2009  
17.30-19.00, Saal X

**Digitale Mammadiagnostik: Neue Systeme - neue Klassifikation?**

*Quo vadis digitale Mammographie? Sind Hybridsysteme die Zukunft?*  
R. Schulz-Wendtlund (Erlangen)

## KAM bei systemischer Therapie: Was ist zu beachten?

Dr. med. Jutta Hübner, Habichtswaldklinik, Kassel

Die Frage „Doktor, was kann ich sonst noch tun?“ kennen alle in der Onkologie Tätigen. Sie eröffnet eine Diskussion in einem breiten Spannungsfeld, das gekennzeichnet ist durch eine uneingeschränkte Befürwortung auf der einen Seite und eine ebenso strikte Ablehnung auf der anderen Seite.

Beide Seiten haben ihre Argumente, zu denen Patientenorientierung und der Wunsch einer guten Begleittherapie auf der einen Seite, die Sorge vor Interaktionen und Wirkungsabschwächung auf der anderen Seite im Vordergrund stehen.

Die Sorge vor einer Wirkungsabschwächung ist berechtigt. Einfache Beispiele sind der Einsatz von Antioxidanzien während einer Anthracyclin-haltigen Therapie. Die Daten zu Ascorbinsäure z. B. sind widersprüchlich.

Eine aktuelle Arbeit beschreibt, dass Vitamin C in vitro die Zytotoxizität von Doxorubicin abschwächt, und zwar nicht nur in einer antioxidativen Wirkung, sondern indem die Depolarisation der Mitochondrienmembran inhibiert wird [1]. Umgekehrt scheint Vitamin C die Wirkung von Paclitaxel bei Tumorzellen zu verstärken [2]. Und Kurbacher zeigte 1996, dass sowohl die Wirkung von Doxorubicin als auch die von Paclitaxel verstärkt wird [3].

Synergistisch mit den Taxanen wirken auch sekundäre Pflanzenstoffe wie Curcumin [4] und Resveratrol [5] und auch für Vitamin D3 liegen Daten für eine synergistische Wirkung mit verschiedenen Zytostatika vor [6].

Nicht alle Interaktionen müssen also negativ sein. Während Genistein als Phytoöstrogen bei Patientinnen mit rezeptorpositivem Mammakarzinom grundsätzlich kontraindiziert ist, gibt es interessante Untersuchungen, die in vitro zeigen, dass Genistein die Sensitivität von östrogenrezeptornegativen Zellen gegenüber Doxorubicin und Paclitaxel erhöht [7]. Auch für Omega-3-Fettsäuren konnte ein synergistischer Effekt gezeigt werden [8].

Selen hat bisher, obwohl es als Antioxidanz eingestuft wird, in den experimentellen Untersuchungen durchgehend eine Wirkungsverstärkung von Zytostatika sowohl zum Beispiel der Taxane als auch der Anthracycline gezeigt [9-11].

Welche Schlussfolgerung können wir hieraus ziehen - insbesondere angesichts der Tatsache, dass wir keine klinischen Studien mit ausreichender Evidenz haben? Für Vitamin C kann derzeit in der Anwendung während einer Chemotherapie nur eine Warnung ausgesprochen werden. Dies dürfte bis auf Weiteres auch für die anderen Antioxidanzien gelten. Im Bereich der sekundären Pflanzenstoffe gibt es interessante Kandidaten, die in Studien weiterentwickelt werden können, um die Wirkung einer Chemotherapie zu verstärken. Auch sie sollten derzeit außerhalb von Studien nicht empfohlen werden.

Ein komplettes Verbot aller komplementären Medikationen während aktiver Therapiephasen scheint trotz aller Bedenken nicht sinnvoll. Eine gute Beratung zur komplementären Medizin kann die Patientencompliance erhöhen und ist erfahrungsgemäß für manche Patientin der entscheidende Faktor, um sich überhaupt auf eine Chemotherapie einzulassen. Außerdem gibt es Nebenwirkungen, für die die konventionelle Medizin keine Antworten hat. Hierzu gehören Fatigue und Polyneuropathie, zunehmende Probleme sowohl bei adjuvant wie auch bei palliativ behandelten Patientinnen. Die komplementäre Onkologie weist mögliche Antworten auf, so z. B. zur Behandlung der Fatigue mit Carnitin oder Ginseng [12]. Möglicherweise lässt sich eine Polyneuropathie durch Carnitin oder Glutamin vermindern [13, 14].

Der „Nebenhergebrauch“ durch Patientinnen in Studien dürfte, da bisher in der Vergangenheit wenig beachtet, Einfluss auf Studienergebnisse und damit Therapieentscheidungen, vielleicht sogar Leitlinienempfehlungen gehabt haben. Aus einer amerikanischen Untersuchung wissen wir, dass auch in Studien ein hoher Anteil der Patienten (in dieser Publikation 40 % in Phase-1-Studien trotz ausdrücklichem Verbot) Nahrungsergänzungsmittel etc. einnehmen. Ein Einfluss auf eine Phase-3-Studie randomisiert mit zwei unterschiedlichen Therapiearmen, ist denkbar, wenn eine häufig genutzte Substanz wie z. B. Vitaminpräparate selektiv den Therapieerfolg in einem Arm beeinflussen sollten. Es ist denkbar, dass Studienvergleiche Zwischen Taxan- und Anthracyclin-haltigen Regimen eine Unterlegenheit des Anthracyclinarmes ergeben, wenn ein höherer Anteil an Patienten Antioxidanzien genutzt haben sollte.

Das Fazit kann nur sein: Wir brauchen die Einbeziehung von komplementären Fragestellungen in klinische Studien und die gezielte Weiterentwicklung von in-vitro-Daten über tierexperimentelle Ansätze in die klinische Forschung.

#### Literatur

- Heaney ML et al., Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs, *Cancer Res*, 2008 Oct 1;68 (19): 8031-8.
- Pathak AK et al., Potentiation of the Effect of Paclitaxel and Carboplatin by Antioxidant Mixture on Human Lung Cancer H520 Cells, *Journal of the American College of Nutrition*, 2002; 21 (5): 416-21.
- Kurbacher CM et al., Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and

paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro, *Cancer Lett*, 1996; 103 (2): 183-9.

- Kamat AM et al., Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappaB and nuclear factor-kappaB-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells, *Mol Cancer Ther*, 2007 Mar, 6 (3), 1022-30.
- Kubota T et al., Combined effects of resveratrol and paclitaxel on lung cancer cells, *Anticancer Res*. 2003 Sep-Oct, 23 (5A): 4039-46.
- Pelczynska M et al., Antiproliferative activity of vitamin D compounds in combination with cytostatics, *Anticancer Res*, 2006 Jul-Aug, 26 (4a), 2701-5.
- Li Y et al., Inactivation of nuclear factor kappaB by soy isoflavone genistein contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells, *Cancer Res*. 2005 Aug 1; 65 (15): 6934-42.
- Kinsella JE et al., Effects of polyunsaturated fatty acids on the efficacy of antineoplastic agent toward L5178Y lymphoma cells, *Biochem Pharmacol*, 1993 May 5, 45 (9): 1881-7.
- Schroeder CP et al., Effect of selenite combined with chemotherapeutic agent on the proliferation of human carcinoma cell lines, *Biol. Trace Elem Res*, 2004 Summer, 99 (1-3): 17-25.
- Li GX et al., Differential involvement of reactive oxygen species in apoptosis induced by two classes of selenium compounds in human prostate cancer cells, *Int J Cancer*, 2007 May 1, 120 (9), 2034-43.
- Li S et al., Doxorubicin and selenium cooperatively induce fas signaling in the absence of Fas/Fas ligand interaction, *Anticancer Res*. 2007 Sep-Oct, 27 (5a) 3075-82.
- Barton DL et al., A pilot, multi-dose-placebo-controlled evaluation of American ginseng (*panax quinquefolius*) to improve cancer related fatigue, Poster 9001, ASCO 2007.
- Xiao WH et al., Chemotherapy-evoked neuropathic pain: Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine, *Pain*, 2008 Apr; 135 (3): 262-70.
- Wang WS et al., Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients, *Oncologist*, 2007 Mar, 12 (3), 312-9.



#### PROGRAMM

Samstag, 13. Juni 2009  
09.00-10.30, Raum 3

**Komplementärmedizin**

*KAM bei systemischer Therapie: Was ist zu beachten?*  
J. Hübner (Kassel)