

Claudia Thiel
Dr. med.

Die sonographische Blutflußmessung bei malignen Brusttumoren - ein neuer Prognosefaktor ?

Geboren am 14.04.1970 in Osnabrück
Reifeprüfung am 08.05.1989 in Uelzen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1996
Physikum am 13.03.1992 an der Universität Hamburg
Klinisches Studium in Hamburg und Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg, Universitätsklinik
Staatsexamen am 12.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Christof Sohn

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau mit weiterhin steigender Tendenz. Die Aggressivität des Mammakarzinoms beruht auf der frühen hämatogenen Streuung der Tumorzellen; bei der Mehrzahl der Patientinnen liegt daher bei Diagnosestellung bereits eine klinisch okkulte, systemische Erkrankung vor. Die Therapieauswahl orientiert sich an Prognosefaktoren, die eine individuelle Risikoeinschätzung ermöglichen. Für die Optimierung eines prognoseadaptierten Therapiemanagements wird die Suche nach neuen Prognoseparametern, die eine zuverlässigere Beurteilung des Malignitätspotentials eines Mammakarzinoms ermöglichen, immer dringender. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die prognostische Aussagekraft der sonographischen Durchblutungsdiagnostik unter Verwendung der Maximum-Entropy-Method (MEM)-Technik zu beurteilen.

Das wesentliche Merkmal eines Karzinoms ist seine Fähigkeit zur Neovaskularisation. Histopathologische Untersuchungen belegen, daß die Tumorangiogenese ein hochsignifikanter, unabhängiger Prognosefaktor für das Mammakarzinom ist: die unterschiedlich hohe Gefäßdichte korreliert eng mit dem Auftreten von Metastasen, dem rezidivfreien Intervall und dem Gesamtüberleben. Da die Gefäßwand der durch Neovaskularisation entstandenen Blutgefäße keine Lamina muscularis mehr enthält, kommt es zu außergewöhnlich niedrigen Strömungswiderständen mit der Folge extrem langsamer Flußgeschwindigkeiten, die für die sonographische Durchblutungsdiagnostik das wesentliche Charakteristikum eines Karzinoms darstellen. Die neuartige Farbtechnik MEM der Firma Acoustic Imaging (AI 7200/Dornier), die als ein modernes Non-Doppler-Verfahren die Bewegung des fließenden Blutes direkt als Farbsignal wiedergibt, ermöglicht eine Detektion von langsamen Geschwindigkeiten im Bereich von Millimetern pro Sekunde (minimal 0,1 mm/sec). Im Gegensatz zu herkömmlichen Farbdopplermethoden, die für eine Prognoseeinschätzung zu grob sind, erfüllt die MEM-Technik die Voraussetzung zur Darstellung der Neovaskularisation. Eine Quantifizierung der im Farbmode dargestellten Blutflüsse gelingt derzeit nur mit Hilfe des deutlich weniger sensitiven Dopplerprinzips, das jedoch in der Darstellung von sehr langsamen Fließgeschwindigkeiten versagt. Deshalb wurde der mit der hochempfindlichen MEM-Technik erfaßte Blutfluß dem optischen Eindruck des Untersuchers zufolge in drei Durchblutungsklassen eingeteilt:

- Klasse 1: es lassen sich nur einzelne Farbpixel darstellen.
- Klasse 2: eine zusammenhängende Farbfläche ist darstellbar.

Klasse 3: es lassen sich mehrere, z. T. konfluierende Farbflächen registrieren.

Diese Einteilung in drei Durchblutungsstufen in Abhängigkeit von der Höhe der Karzinomdurchblutung erwies sich im klinischen Routinebetrieb als praktikabel und reproduzierbar. 130 Patientinnen mit einem sonographisch abgrenzbaren Herdbefund wurden am präoperativen Tag ergänzend mit der MEM-Farbtechnik untersucht und in eine der drei beschriebenen Klassen eingeordnet. Die Auswertung erfolgte durch den Vergleich der drei Durchblutungsklassen mit klinisch relevanten Prognosefaktoren.

Die Ergebnisse zeigen kein einheitliches Bild: Alter, Menopausenstatus, axillärer Lymphknotenstatus, Progesteronrezeptor, Fernmetastasierung und Knochenmarkszytologie zeigen keinen Zusammenhang zur Durchblutungsstärke eines Mammakarzinoms. Dagegen zeigen Tumorgröße, Grading, Ploidie, S-Phase und Steroidhormonrezeptorstatus eine Verbindung zur Vaskularisationshöhe, wobei sich die Ploidie als einziger Prädiktor für den Durchblutungsgrad erweist. Die Resultate deuten eine Tendenz an: eine hohe Karzinomdurchblutung kann auf eine ungünstige Prognose hinweisen, während eine niedrige Vaskularisation mit günstigen Prognosekriterien korreliert. Unter Ausgrenzung der 65 nodal-positiven Patientinnen veränderten sich die Ergebnisse in der nodal-negative Subgruppe nicht wesentlich. Das Zusammenfassen der Klassen 2 und 3 erbrachte für eine zweistufige Durchblutung keinen Zugewinn an Information.

Die vorgestellten Ergebnisse belegen, daß sich die sonographische Durchblutungsmessung mit Hilfe der MEM-Farbtechnik zur prätherapeutischen Prognoseeinschätzung des Mammakarzinoms eignet: erstmals können bereits präoperativ mittels einer leicht anwendbaren sonographischen Untersuchungsmethode Aussagen zum biologischen Verhalten eines malignen Brusttumors gemacht werden. Eine Beeinflussung des therapeutischen Vorgehens kann damit möglicherweise in Zukunft zur Optimierung eines individuellen Behandlungskonzeptes beitragen. Die sonographische Darstellung der Tumordurchblutung stellt keinen Ersatz für die etablierten Prognosefaktoren dar, aber sie kann das Repertoire der bewährten Vorhersageindikatoren sinnvoll ergänzen: im Gegensatz zu zahlreichen anderen neuen Prognoseparametern bietet die sonographische Gefäßdichte einen Einblick in tumorbiologische Vorgänge der Neovaskularisation eines Mammakarzinoms. Weiterführende Langzeitstudien müssen zeigen, ob die sonographische Blutflußmessung ein klinisch etablierter Prognosefaktor zu werden verspricht.