

Diplomarbeit

**Die digitale Tomosynthese der Brust als  
alternative Screeningmethode zur  
Mammographie**

Eingereicht von

**Geerten Rembertus van Meel**

Geburtsdatum: 25. März 1986

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für  
Allgemeine Radiologische Diagnostik**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Michael Fuchsjäger**

und

**Dr. med. univ. Emina Talakič**

Graz, am 2. Oktober 2013

(Unterschrift)

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 2. Oktober 2013

Geerten Rembertus van Meel

## **Vorwort**

Im Interesse der besseren Lesbarkeit dieser Arbeit werden der deutschen Sprache entsprechend und entgegen tagespolitischer Bewegungen alle geschlechtsbezogenen Bezeichnungen von Menschen nur in eingeschlechtlicher Form – in der Regel die männliche – verwendet. Entsprechende Bezeichnungen gelten im Zusammenhang selbstverständlich für beide Geschlechter.

Des Weiteren wird in der nachfolgenden Arbeit häufig auf die Mammographie Bezug genommen, mit welcher die Brusttomosynthese verglichen wird. Bei der Mammographie werden zwei unterschiedliche Aufnahmetechniken unterschieden, nämlich die ältere Film-Folien-Mammographie und die neuere digitale Vollfeldmammographie. Während sich diese verschiedenen Methoden naturgemäß unterscheiden, sind deren erzeugten Aufnahmen in Bezug auf die Aussagekraft jedoch miteinander vergleichbar und werden, sofern nicht genauer festgelegt, unter dem Begriff „konventionelle Mammographie“ zusammengefasst, da im englischsprachigen Raum die Brusttomosynthese gelegentlich auch als 3D-Mammographie bezeichnet wird und von dieser üblichen, auch 2D-Mammographie genannten, klar zu unterscheiden ist.

## **Danksagungen**

Ich möchte mich für die fachliche und persönliche Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Arbeit durch Univ.-Prof. Dr. Michael Fuchsjäger und Dr. med. univ. Emina Talakič bedanken, welche trotz ihren vielzähligen Verpflichtungen die Bürde auf sich genommen haben, mich zu begleiten.

Besonders dankbar bin ich auch meinen Eltern Jacques und Sophie welche mich in jeder Lebenslage bedingungslos unterstützt und mir diesen Bildungsweg ermöglicht haben.

Auch meinen Freunden möchte ich an dieser Stelle danken, dass sie mit mir den Weg durch diesen Bildungsabschnitt gegangen sind und mich dabei nicht zu viel, besonders aber auch nicht zu wenig vom Studium abgelenkt haben.

## **Zusammenfassung**

Hintergrund: Brustkrebs stellt bei Frauen die häufigste Krebserkrankung mit Todesfolge dar. Wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass die Früherkennung der wichtigste Faktor für Überleben bzw. Mortalitätsreduktion beim Mammakarzinom ist. Im Lauf der vorangegangenen Jahrzehnte hat sich die Mammographie als geeignetes Verfahren für Früherkennung und diagnostische Abklärung etabliert, doch diese unterliegt Limitationen, weshalb neue Ansätze für das Brustkrebsscreening erforscht werden. Die digitale Brusttomosynthese stellt eine technologische Weiterentwicklung der digitalen Mammographie dar und verspricht Potential für Screening Diagnostik.

Methoden: Für diese Arbeit wurden radiologische Fachliteratur und wissenschaftliche Publikationen herangezogen, welche die technischen Grundlagen, die unterschiedlichen Aspekte und klinische Ergebnisse der digitalen Brusttomosynthese beschreiben, um daraus einen Überblick über die aktuelle Lage dieses Verfahrens und zu erwartende Entwicklungen zu erlangen.

Ergebnisse: Die digitale Brusttomosynthese ist ausreichend entwickelt um in Screening und Diagnostik einsetzbar zu sein. Erste Geräte sind in Europa und den Vereinigten Staaten hierfür bereits zugelassen. Eine deutliche Überlegenheit dieser Technik gegenüber den Standardmethoden konnte noch nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Unter Berücksichtigung der weiteren Entwicklungen ist nicht auszuschließen, dass die Brusttomosynthese auf längere Sicht Aspekte entwickelt, die sie als Screeningverfahren medizinisch attraktiver machen könnte als die Mammographie. Zum aktuellen Zeitpunkt lässt sich vom wissenschaftlichen Standpunkt aus aber weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit gegenüber den etablierten Methoden beweisen. Der Einsatz der digitalen Brusttomosynthese im Routinebetrieb ist gerechtfertigt.

Schlüsselwörter: Brustkrebs, Screening, Mammographie, digitale Tomosynthese

## **Abstract**

**Background:** Breast cancer poses the most common female neoplastic disease with fatal outcome. Studies have shown that early diagnosis and treatment of breast cancer is the most important factor for survival. Over the past decades mammography screening has been developed for this purpose, but this technique suffers from limitations, so new concepts for breast cancer screening are being developed. Digital breast tomosynthesis is a novel technology based on digital mammography which may improve breast cancer screening.

**Methods:** For this study technical literature and scientific publications, which elaborate on the technical principles, different aspects, and results of clinical trials haven been taken into consideration in order to provide an overview of the current state of this technology and further development that is to be expected.

**Results:** Digital breast tomosynthesis is sufficiently matured to challenge 2D-mammography as a method for breast cancer screening. Early commercial tomosynthesis systems have already been approved in Europe and the United States. However, significant superiority over conventional mammography has yet to be proven.

**Conclusion:** Currently the performance of digital breast tomosynthesis is comparable to digital mammography, but since this technology is quite novel, superior results have yet to be proven. This may hinder the widespread adoption for breast cancer screening in favor of cheaper digital mammography units.

**Keywords:** breast cancer, screening, mammography, digital breast tomosynthesis

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ablauf von Screening und Diagnosesicherung.....	3
1.2	Limitationen der Mammographie als Screeningverfahren .....	5
1.3	Digitale Brusttomosynthese als alternatives Screeningverfahren.....	8
2	Hauptteil.....	10
2.1	Technische Grundlagen .....	10
2.2	Signalverarbeitung .....	13
2.3	Durchführung und Zeitaufwand .....	16
2.4	Strahlenexposition.....	18
2.5	Beurteilung der Aufnahmen.....	21
2.6	Geräte und Hersteller .....	23
2.7	Klinische Ergebnisse .....	26
2.8	Einschränkungen und Nachteile gegenüber der digitalen Vollfeldmammographie .....	30
2.9	Weitere Entwicklungen .....	33
3	Diskussion .....	37
4	Literaturverzeichnis.....	40

## **Glossar und Abkürzungen**

Film-Folien-Mammographie (FFM): Röntgenaufnahmen der Brust in zwei Ebenen, kraniokaudal und mediolateral-oblique, welche als erste auf Röntgenstrahlen basierende radiologische Diagnosemethode im Screening angewendet wurde.

Digitale Vollfeldmammographie (DVFM): Weiterentwicklung der Film-Folien-Mammographie, welche anstelle von Röntgenfilmen beziehungsweise Filmkassetten eine digitale Sensorplatte nutzt.

Digitale Brusttomosynthese (DBT): Auf Röntgenstrahlung basiertes bildgebendes Verfahren, das aus einer diskreten Anzahl an Röntgenaufnahmen hochauflösende Schichtbilder der Brust erzeugt.

Computertomographie (CT): Auf Röntgenstrahlung basierendes bildgebendes Verfahren, das Schichtbilder erzeugt. Aufgrund der relativ hohen Strahlenexpositionsdosis und der mitunter eingeschränkten Beurteilbarkeit von Läsionen im Brustgewebe wird dieses nicht für Brustkrebsscreening angewendet.

Magnetresonanztomographie (MRT): Auf durch ein starkes Magnetfeld ermöglichte Messung von Elektronenspins basiertes, bildgebendes Verfahren, welches hochauflösende Schichtbilder erzeugt, aber aufgrund von ökonomischen Faktoren nicht für das Brustkrebsscreening geeignet ist.

Brustultraschall (US): Auf Ultraschallwellen basiertes bildgebendes Verfahren, das besonders für die nähere Beurteilung oder Biopsie von Läsionen eingesetzt wird, aufgrund des relativ hohen Zeitaufwandes aber im primären Screening nicht.

Gray (Gy): Eine SI-Einheit, welche ein Maß für die durch ionisierende Strahlung absorbierte Energiedosis pro Masse darstellt.  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ .



Milligray (mGy): Ein Tausendstel der Energie eines Gray. Diese Einheit beziehungsweise Größenordnung wird üblicherweise in der Beschreibung der Strahlenexpositionsdosis durch eine Mammographieaufnahme verwendet.

Kranio-kaudale (cranio-caudal, CC) Projektion: Im Mammographiescreening verwendete standardisierte Röntgenprojektion, welche die Brust entlang der Körperachse darstellt.

Mediolateral-oblique (MLO) Projektion: Zweite im Mammographiescreening verwendete standardisierte Röntgenprojektion, welche die Brust in einem schrägen Strahlengang darstellt.

Wiedereinbestellungsrate (Recall-Rate): Ein Maß zur Qualitätssicherung in der Mammographie, das beschreibt wie viele Patienten nach erfolgter Mammographie aufgrund einer Befundunklarheit oder zur genaueren diagnostischen Abklärung wieder einbestellt werden.

Spot-Views: Spezielle Röntgenaufnahmen eines Brustbereichs, welche durch zusätzliche Aufnahmen aus unterschiedlichen Winkeln, mit stärkerer Vergrößerung oder mit gezielter Gewebekompression einen Gewebebereich besser darstellen sollen.

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schema des Österreichischen Screeningprogramms [7]	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Aufnahmenerzeugung bei der Brusttomosynthese, nach Sechopoulos I. 2013 [14]	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Entstehung von „out-of-plane“ Artefakten nach Sechopoulos I. 2013 [15]	15
Abbildung 4: „Mammomat Inspiration®“ (Siemens) als Beispiel eines Mammographiesystems mit Tomosynthesefunktion, mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG	17

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Todesfälle durch maligne Brustneoplasien in Europa 2009 [4] und den Vereinigten Staaten 2004-2008 [6]	2
Tabelle 2: Empfohlene Einschlusskriterien für Frauen, an	3
Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität von Mammographiescreening [5]	6
Tabelle 4: Wahrscheinlichkeiten eines falsch-positiven Recalls nach Empfehlung durch Mammographiescreening [8]	6
Tabelle 5: Wahrscheinlichkeiten einer falsch-positiven Biopsie nach Empfehlung durch Mammographiescreening [8]	7
Tabelle 6: Mittlere Parenchymdosis für Mammographieaufnahmen [16]	20
Tabelle 7: Mittlere Parenchymdosis für Tomosyntheseaufnahmen [16]	20
Tabelle 8: BI-RADS Kategorien für die Befundung in der Mammographie [32]	23
Tabelle 9: Vergleich des Zeitaufwandes der Durchführung und Beurteilung von DVFM und DBT mit DVFM [29]	23
Tabelle 10: Übersicht über die physikalischen Eigenschaften der Tomosynthesysteme [11]	25

# 1 Einleitung

Brustkrebs stellt bei Frauen in Österreich die mit 28.7 Prozent die häufigste bösartige Neubildung dar und ist für die Mehrzahl der weiblichen Todesfälle durch Krebserkrankungen verantwortlich [1]; Etwa zwölf Prozent der Frauen wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken [2]. Während die wissenschaftlichen Erkenntnisse um die Entstehung und Behandlung von Brustkrebs stetig gewachsen sind, geht nach wie vor die frühzeitige Erkennung und Behandlung mit der höchsten Heilungswahrscheinlichkeit einher.

Es wurde daher nachgewiesen, dass regelmäßige Screeninguntersuchungen in Form der Film-Folien-Mammographie und der digitalen Vollfeldmammographie die Brustkrebsmortalität signifikant senken kann [3]. Auf dieser Erkenntnis aufbauend wurden in zahlreichen Staaten Screeningprogramme implementiert und eingeschlossene Frauen werden regelmäßig zur Mammographie eingeladen [2,4].

Allerdings hat die Mammographie als Screeningverfahren verschiedene Limitationen. Aufgrund der Aufnahmetechnik stehen für die Beurteilung ausschließlich zweidimensionale Projektionsaufnahmen zur Verfügung, welche durch Überlagerungseffekte schwierig zu beurteilen sein können. Dementsprechend liegt die Sensitivität der Mammographie für die Detektion eines Karzinoms abhängig von der Brustgewebedichte lediglich zwischen 62.9% und 87.0% [5]. Die Spezifität von 89.9% für dichtes Brustgewebe gegenüber 95.5% für wenig dichtes Brustgewebe variiert damit ebenfalls stark [5]. Hierdurch werden zahlreiche Folgeuntersuchungen veranlasst, was mit erhöhter Strahlenexposition, mögliche Komplikationen durch invasive und diagnostische Zusatzuntersuchungen und psychischer Belastung verbunden ist sowie höhere Kosten mit sich bringt. All das könnte möglicherweise durch ein besseres Screeningverfahren vermieden werden.

Zwar existieren alternative bildgebende Verfahren, welche eine höhere diagnostische Aussagekraft vorweisen können - beispielsweise die Brustsonographie und die Magnetresonanztomographie der Brust -, aber diese

sind für den Einsatz in einem breiten Screeningprogramm aufgrund von hauptsächlich ökonomischen Faktoren weniger geeignet. Erst in zweiter Instanz, zur Abklärung von in der Mammographie nicht eindeutig beurteilbaren Befunden oder für die Planung von weiterführenden Eingriffen, kommen diese Techniken zum Einsatz. Dementsprechend wird nach Möglichkeiten gesucht, die bestehenden Techniken zu verbessern oder neuartige Screeningmethoden zu etablieren.

<b>Staat</b>	<b>Todesfälle pro 100.000 Einwohner</b>
<b>Bulgarien</b>	21,3
<b>Tschechien</b>	20
<b>Dänemark</b>	28,9
<b>Deutschland</b>	24
<b>Estland</b>	22,1
<b>Irland</b>	28,1
<b>Griechenland</b>	21,1
<b>Spanien</b>	16,6
<b>Frankreich</b>	23,6
<b>Italien</b>	23
<b>Zypern</b>	21,5
<b>Lettland</b>	25,2
<b>Litauen</b>	24,2
<b>Luxemburg</b>	24,5
<b>Ungarn</b>	28,1
<b>Malta</b>	34,4
<b>Niederlande</b>	26,8
<b>Österreich</b>	22,8
<b>Polen</b>	20,3
<b>Portugal</b>	20,2
<b>Rumänien</b>	22,6
<b>Slowenien</b>	25,5
<b>Slowakei</b>	21,3
<b>Finnland</b>	19,4
<b>Schweden</b>	19,1
<b>Vereinigtes Königreich</b>	25,4
<b>Vereinigte Staaten</b>	23,5

Tabelle 1: Todesfälle durch maligne Brustneoplasien in Europa 2009 [4] und den Vereinigten Staaten 2004-2008 [6]

## 1.1 Ablauf von Screening und Diagnosesicherung

Um die Brustkrebsmortalität zu senken, wurden in vielen Ländern Screeningprogramme zur Früherkennung von Brustkrebs eingeführt. Die Modalitäten der jeweiligen Programme unterscheiden sich länderabhängig geringfügig, im Wesentlichen sind die Einschlusskriterien aber ähnlich.

<b>Land/Staat</b>	<b>Altersgruppe</b>
<b>Belgien</b>	50-69
<b>Bulgarien</b>	45-69
<b>Canada</b>	40-69
<b>Dänemark</b>	50-69
<b>Deutschland</b>	50-69
<b>Estland Estonia</b>	50-69
<b>Frankreich</b>	50-74
<b>Griechenland</b>	40+
<b>Italien</b>	50-69
<b>Lettland</b>	50-69
<b>Malta</b>	50-60
<b>Österreich</b>	45-69 <sup>1</sup>
<b>Polen</b>	50-69
<b>Rumänien</b>	50-69
<b>Schweden</b>	50-69
<b>Slowenien</b>	50-69
<b>Slowakei</b>	40+
<b>Spanien</b>	45-69
<b>Tschechien</b>	45-69
<b>Türkei</b>	50-69
<b>Ungarn</b>	45-64
<b>Vereinigte Staaten</b>	50-74
<b>Vereinigtes Königreich</b>	50-64
<b>Zypern</b>	50-69

Tabelle 2: Empfohlene Einschlusskriterien für Frauen, an Brustkrebsscreening teilzunehmen in Europa [4] und Nordamerika [2]

Genetisch und familiär in Bezug auf Brustkrebs unauffällige Frauen im Alter zwischen 40/50 und 69/75 Jahren und aufwärts (siehe Tabelle 2) werden in regelmäßigen Abständen von 12 bis 24 Monaten eingeladen [2,4], Brustkrebsscreening mit Mammographie in zwei Ebenen durchzuführen. Wenn die Zugehörigkeit zu einer Hochrisikogruppe (z.B. BRCA 1 oder BRCA 2 positiv)

<sup>1</sup> Das Österreichische Brustkrebsscreeningprogramm startet mit September 2013 [7]

vorliegt, kann mit dem Screening ab dem 30. Lebensjahr begonnen werden und gegebenenfalls können zusätzlich andere bildgebende Verfahren als die Mammographie (MRT, jährlich; US, halbjährlich) zum Einsatz kommen [2].

Die angefertigten Mammographieaufnahmen werden in vielen Ländern in der Regel von zwei Radiologen voneinander unabhängig begutachtet („Doblereading“) und, sofern unterschiedliche Meinungen bestehen, noch von weiteren Radiologen beurteilt um die weitere Abklärung zu bekräftigen.

Wenn die Beurteilung eine oder mehrere Läsionen aufweist, welche sich als neoplasieverdächtig oder nicht eindeutig klassifizierbar darstellen, folgt eine Wiedereinbestellung zur Diagnosesicherung mittels einer wiederholten Aufnahme, mammographischer Spot-Views, weiterführender bildgebender Verfahren wie Brustultraschall oder der Magnetresonanztomographie der Brust.

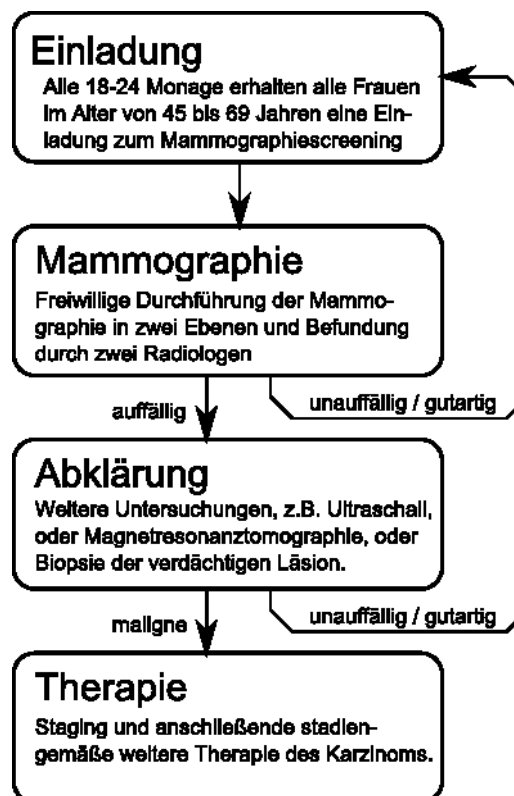


Abbildung 1: Schema des Österreichischen Screeningprogramms [7]

Bei hochgradigem Malignitätsverdacht aufgrund der Mammographieaufnahmen alleine, oder bei persistierender Unschlüssigkeit nach erfolgter weiterführender

Bildgebung, wird eine Gewebeprobe entnommen und histologisch aufgearbeitet. Sobald der Malignitätsverdacht histologisch bestätigt und die histologische Differenzierung erhoben wurde, wird die örtliche Ausbreitung des Karzinoms lokal, entlang der Lymphknoten sowie im gesamten Organismus erhoben. Anschließend werden die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen eingeleitet.

## **1.2 Limitationen der Mammographie als Screeningverfahren**

Auch wenn die konventionelle Mammographie als Screeningmethode insgesamt die Brustkrebsmortalität signifikant senkt [3], ist diese dennoch mit Einschränkungen verbunden.

Die negativen Einflüsse von dichtem Brustgewebe auf die Sensitivität der Mammographie wurden in der Vergangenheit bereits beschrieben [5]. So unterscheiden sich diese deutlich bei Frauen mit hauptsächlich fetthaltigen und weniger dichtem Brustgewebe von jenen bei Frauen mit dichtem oder sehr dichtem Brustgewebe [5]. Jene Gruppe mit dichtem oder sehr dichtem Brustgewebe ist mit einer geringeren Krebserkennungsrate verbunden und schränkt insgesamt die Aussagekraft von Mammographiescreening in dieser Gruppe ein.

Die geringere diagnostische Aussagekraft ist mit einer höheren Zahl von falsch-positiven Befunden und damit einer höheren Zahl von Wiedereinbestellungen verbunden. Die Wiedereinbestellungsrate („Recall-Rate“) ist ein Maß der Qualitätssicherung in der Mammographie das die Anzahl jener Untersuchungen beschreibt, welche ein Ergebnis erzeugen, das aufgrund von Befundunklarheit oder einem einer Neoplasie verdächtigen Ergebnis weiterer diagnostischer Abklärung in der Form weiterer Bildgebung oder einer Biopsie bedürfen. Höhere Wiedereinbestellungsraten sind ein negatives Zeichen dafür, dass das bildgebende Verfahren beziehungsweise der beurteilende Radiologe Befunde nicht eindeutig beurteilen kann.



Breast density group	Adjusted Cancer Rate per 1000 Screening Examinations	Adjusted True-Positives per 1000 Screening Examinations	Adjusted False-Negatives per 1000 Screening Examinations	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Almost entirely fatty	2.2	1.9	0.2	88.2	96.5
Scattered fibroglandular tissue	4.2	3.5	0.8	82.1	93.0
Heterogeneously dense	5.8	4.1	1.8	68.9	90.8
Extremely dense	6.1	3.9	2.2	62.2	89.9

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität von Mammographiescreening [5]

Mehr als die Hälfte der Frauen, die über zehn Jahre hinweg jährlich bis zweijährlich am Mammographiescreening teilnehmen werden zumindest einmal als Folge eines falsch-positiven Ergebnisses eine Wiedereinbestellung mit Nachfolgeuntersuchungen erleben. Weitere sieben bis neun Prozent werden eine Biopsie mit negativem Ergebnis nach Empfehlung durch den Radiologen erfahren [8].

Adjusted False-Positive Recall Probabilities at First and Subsequent Examinations, Stratified by Associated Characteristics [8]		
	False-Positive Recall Probabilities, %	
Age at mammogram	First examination	Subsequent examination
40-44y	16.4	8.9
45-49y	19.9	9.4
50-54y	21.4	8.7
55-60y	19.7	8.0
60-64y	-	8.3
>= 65y	-	9.6

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeiten eines falsch-positiven Recalls nach Empfehlung durch Mammographiescreening [8]

<b>Adjusted Probabilities of False-Positive Biopsy Recommendation at First and Subsequent Examinations, Stratified by Associated Characteristics [8]</b>		
False-Positive Biopsy Recommendations, %		
<b>Age at mammogram</b>	First examination	Subsequent examination
<b>40-44y</b>	2.0	0.8
<b>45-49y</b>	2.8	0.9
<b>50-54y</b>	3.5	1.0
<b>55-60y</b>	3.0	1.0
<b>60-64y</b>	-	0.8
<b>&gt;= 65y</b>	-	1.5

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeiten einer falsch-positiven Biopsie nach Empfehlung durch Mammographiescreening [8]

Wiedereinbestellungen für nachfolgende Mammographieaufnahmen sind mit einer erhöhten psychischen Belastung für die Betroffenen, einer vermehrten Strahlenexposition und letztlich für das Gesundheitssystem mit zusätzlichem finanziellen Aufwand verbunden. Ähnliches trifft naturgemäß für die Durchführung von negativen Gewebebiopsien zu.

Eine weitere Einschränkung von konventionellen Mammographieaufnahmen ist, dass diese Projektionen in zwei Ebenen nur eine eingeschränkte Aussage über die dreidimensionale Zuordnung einer Läsion zulassen, welches die weitere Abklärung der Morphologie eines suspekten Befundes durch nachfolgende Spot-Views oder eine Gewebebiopsie erschweren könnte.

Letztlich muss erwähnt werden, dass nicht nur sowohl die diagnostische Aussagekraft der Mammographie als auch die Wiedereinbestellungsrate zur genaueren Abklärung von unschlüssigen oder verdächtigen Mammographiebefunden stark abhängig ist von der Ausbildungsdauer und der Berufserfahrung der beurteilenden Radiologen [9], sondern es auch deutliche interindividuelle Unterschiede in der Beurteilung der Mammogramme gibt. Als Folge hiervon sind Standards für die notwendige Qualifikation von Radiologen sowie, dass die Mammogramme von zwei Radiologen begutachtet werden müssen, in den Screeningempfehlungen in Europa [10] und den Vereinigten Staaten [2] verankert.

Zusammenfassend kann also angenommen werden, dass die Mammographie als Screeningverfahren, auch wenn dieses breit in Screeningprogrammen etabliert ist, Einschränkungen aufweist und es daher noch Raum für Verbesserungen oder Alternativen gibt.

### **1.3 Digitale Brusttomosynthese als alternatives**

#### **Screeningverfahren**

Ein neuartiges bildgebendes Verfahren, welches für die Brustkrebsdiagnostik und besonders als Screeningverfahren entwickelt wurde, stellt die digitale Brusttomosynthese dar. Darin werden auf der Basis von einer Serie von Röntgenprojektionen Schnittbilder von einem Zielvolumen, also der zu untersuchenden Brust, erzeugt [11-15].

Die Tomosynthese ermöglicht durch die Erzeugung von Schichtbildern eine Reduktion von Überlagerungsartefakten und damit genauere Aussagen über Strukturen im Brustgewebe gegenüber zweidimensionalen Projektionsaufnahmen [11-15]. Die notwendige Gesamtstrahlendosis (1.64-3.60 mGy je Projektion [16]) liegt dabei in der Größenordnung von digitalen Mammographieaufnahmen (1.26-2.54 mGy je Projektion [16]), weshalb die Tomosynthese als Alternative zur Mammographie im Screening diskutiert wird [11-13].

Aufbauend auf zahlreichen technischen Fortschritten im Bereich der Röntgentechnik und der Datenverarbeitung durch gesteigerte Rechenkapazitäten ist dieses bildgebende Verfahren erstmals 1997 von Niklason et al [17] durchgeführt worden. Seitdem wird dieses Verfahren stetig weiterentwickelt und ist Materie zahlreicher Studien, welche deren Einsetzbarkeit im Routinescreening untersuchen [13,18-27].

In dieser Arbeit werden die technischen Aspekte der Brusttomosynthese sowie ihre positiven und negativen Aspekte im Vergleich mit der Film-Folien-

Mammographie und der digitalen Vollfeldmammographie als Screeningverfahren anhand der aktuellen Studienlage für einen tiefergehenden Überblick näher erörtert.

## **2 Hauptteil**

### **2.1 Technische Grundlagen**

Wie bereits erwähnt werden bei der Tomosynthese aus einer Serie von zweidimensionalen Projektionsbildern aus verschiedenen Perspektiven um ein Zielvolumen herum durch Computeralgorithmen Schichtbilder von diesem Volumen erzeugt [11-15].

Eine essentielle Anforderung an ein Tomosynthesesystem ist, dass der verwendete Digitaldetektor eine schnelle Bildauslesung von aufeinander folgenden Aufnahmen ermöglicht [11,14], um somit nicht nur die Gesamtuntersuchungszeit zu verringern sondern auch eventuelle durch eine Bewegung zwischen zwei Projektionsaufnahmen bedingte Artefakte zu verhindern. Weiters muss die Kontrastübertragung und der Quantenwirkungsgrad für niedrige Expositionsdosen optimiert werden, um ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen [11]. Für diese Ansprüche werden bei der Mehrheit der Hersteller auf amorphes Selen basierende Flachdetektoren eingesetzt, aber auch auf anderen Materialien basierende Detektoren kommen zum Einsatz [11,13].

Der konventionellen Mammographie ähnlich wird die zu untersuchende Brust zwischen zwei Kompressionsplatten fixiert, wobei im Gegensatz zur Mammographie die Fixierung zur Vorbeugung von Bewegungsartefakten und nicht die Kompression und damit das Ausspreizen zur Vergrößerung der dargestellten Fläche im Vordergrund steht [12,14]. Der Strahlengang beziehungsweise die Projektionsrichtung kann wie bei der konventionellen Mammographie als Schrägaufnahme im mediolateral-obliquen Strahlengang oder kraniokaudal erfolgen [11,12].

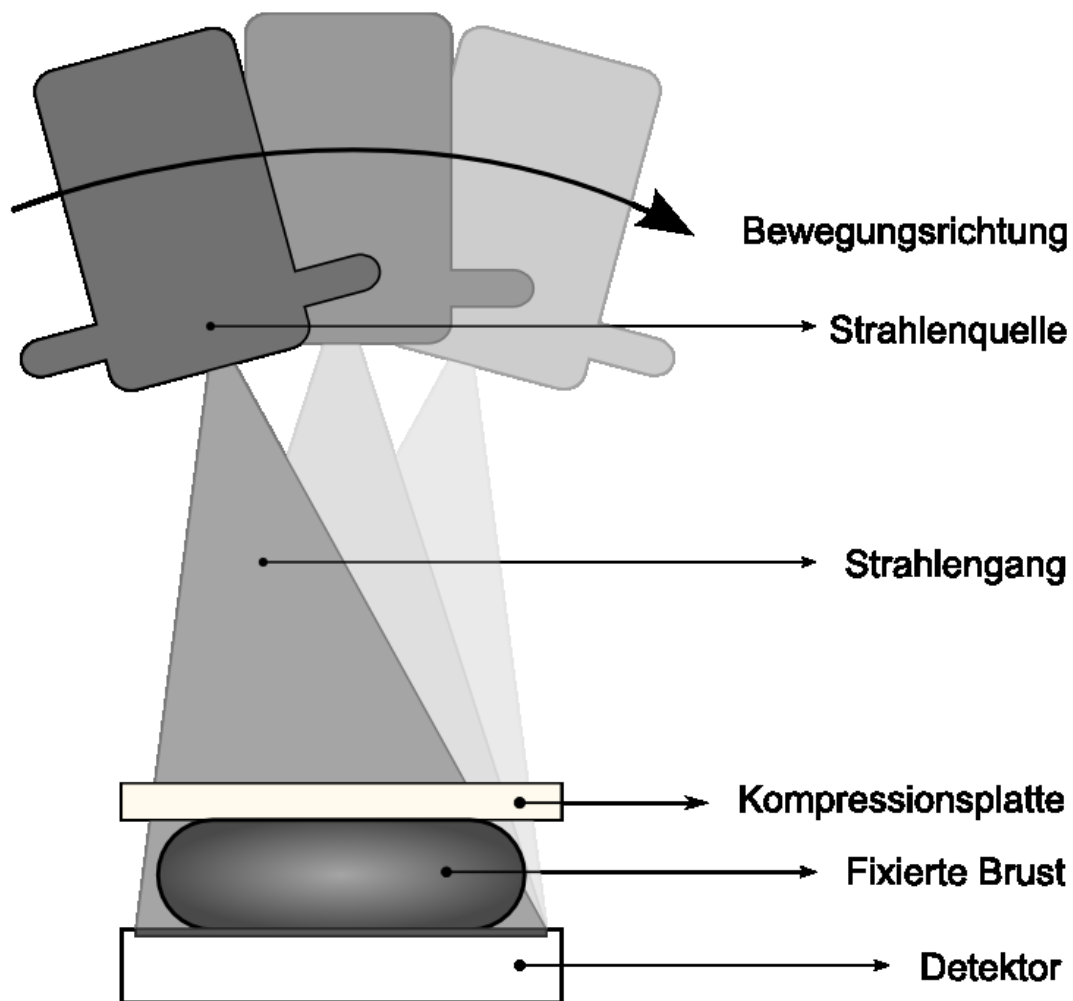


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Aufnahmenerzeugung bei der Brusttomosynthese, nach Sechopoulos I. 2013 [14]

Es wird folglich eine Serie von hochauflösenden zweidimensionalen Projektionen aus verschiedenen Perspektiven mit einer Strahlenquelle und einem digitalen Detektor erzeugt, indem die Strahlenquelle und/oder der Detektor eine Bewegung umschreibt [11]. Die möglichen Bewegungsmuster sind unterschiedlich und bedingen in erster Linie die technische Realisierung des Tomosynthesystems. Es gibt aber auch Einflüsse auf die horizontale Auflösung, die Tiefenauflösung, das Signal-Rausch-Verhältnis und damit auf die für die Bilderzeugung erforderliche Strahlendosis (siehe unten) [11].

Hellerhoff [12] bot einen Überblick über die praktischen Bewegungsmuster von Röntgenröhre und Detektor: Eine voll isozentrische bogenförmige Bewegung von sowohl Strahlenquelle auf der einen als auch Detektorplatte auf der gegenüberliegenden Seite kann Rauschartefakte durch die Verwendung eines Streustrahlenrasters senken. Ebenso möglich ist eine gegengleiche Parallelbewegung von Röntgenröhre und Detektor auf zwei Geraden mit dem Zielvolumen dazwischen. Hierbei kann Streustrahlung nicht durch Raster verhindert werden, da das Signal zum Teil quer einfällt. Schließlich besteht die Möglichkeit eines stationären Detektors als Bewegungszentrum um den die Strahlenquelle bogenförmig rotiert, während das Zielvolumen zwischen dem umschriebenen Bogen und Detektor liegt. Dies bietet Vorteile für die technische Realisierung.

Weiters wird unterschieden, ob die Bewegung der Komponenten zwischen verschiedenen Aufnahmen anhält („stop and shoot“) und damit eine scharfe Röntgenaufnahme ermöglicht, aber durch mechanisches Rütteln das zu untersuchende Brustgewebe zwischen den Aufnahmen verschieben kann und so Artefakte erzeugen kann, oder ob die Apparatbewegung kontinuierlich verläuft und während der Bewegung Einzelaufnahmen erzeugt, wodurch trotz minimaler Belichtungszeit etwas weniger scharfe Projektionsbilder entstehen [12,14].

Es ist wichtig herauszustreichen, dass es sich in jedem Fall um eine diskrete Zahl von Einzelaufnahmen handelt, zwischen denen der Detektor bewegt wird, und nicht um eine durchgehende Aufnahme über die gesamte Untersuchungsdauer, wie dies beispielsweise bei der Computertomographie zur Anwendung kommt [12].

Während die Bewegung der Röntgenröhre für die Aufnahmeerzeugung naheliegt, werden auch Ansätze entwickelt, der Anzahl der Projektionen entsprechend mehrere nebeneinanderliegende Röntgenröhren so in einem System unterzubringen, dass eine Bewegung während des Aufnahmeprozesses nicht notwendig ist [13]. Hierdurch würden Bewegungsartefakte, welche durch mechanische Vibrationen im Zuge der Aufnahmebewegung entstehen, ganz

vermieden werden, und möglicherweise die Aufnahmezeit ebenso verringert werden [14].

Die Anzahl der gefertigten Aufnahmen sowie die Weite des umschriebenen Bogenwinkels unterscheiden sich ebenso je nach Hersteller und System [11]. Bei den derzeit in Entwicklung befindlichen Geräten variiert der Aufnahmewinkel zwischen  $11^\circ$  und  $60^\circ$  und die Zahl der Aufnahmen liegt zwischen 9 und 25. Weite Winkel, von denen Aufnahmen angefertigt werden, bieten den Vorteil einer hohen Tiefenauflösung und geringere Artefakte durch überlagernde Strukturen, sind aber mit einer schlechteren horizontalen Auflösung verbunden, welche durch eine höhere Zahl an Aufnahmen korrigiert werden muss [11,12]. Engere Aufnahmewinkel bieten eine schärfere horizontale Auflösung bei eingeschränkterer Tiefenauflösung, generell erhöht sich aber der Kontrast. Vorteilhaft bei engeren Aufnahmen ist zudem, dass durch das Zurücklegen einer kürzeren Strecke die Aufnahmedauer verringert ist [11,12].

Erforscht werden derzeit zusätzlich Tomosynthesesysteme bei denen unterschiedliche Strahlungsstärken von Einzelaufnahmen innerhalb eines Untersuchungsvorgangs zur Anwendung kommen um die Bildqualität weiter zu verbessern [28]. Bei den derzeit vorgestellten Systemen kommt dies teilweise bereits zur Anwendung [11].

Da die derzeit verfügbaren Geräte auf Mammographiesystemen aufbauen, ist eine Kombination einer Tomosyntheseaufnahme mit einer anschließenden Mammographieaufnahme innerhalb eines Untersuchungsvorgangs möglich und kam bei einigen Studien [21] zur Beurteilung der Brusttomosynthese zur Anwendung.

## **2.2 Signalverarbeitung**

Die wie im vorigen Kapitel beschrieben werden die erzeugten einzelnen hochauflösenden Projektionsaufnahmen in weiterer Folge für die Berechnung der Schichtbilder herangezogen. Die theoretische Grundlage bei der Berechnung besteht darin, dass nur Daten innerhalb der zu rekonstruierenden Ebene über alle



Projektionen hinweg scharf dargestellt werden, während die Signale außerhalb dieser Ebene unscharf ausfallen.

Es kommen für die Erzeugung der Schichtbilder linearanalytische Verfahren, wie beispielsweise die „filtered back projection“, das derzeit am häufigsten verwendete [11] iterative „shift-and-add“ Verfahren, sowie neuere experimentelle Verfahren, zum Einsatz. Die Berechnungsdauer ist in erster Linie von der zur Verfügung stehenden Rechenleistung, der Anzahl der verfügbaren Projektionsaufnahmen und dem verwendeten Algorithmus abhängig. Neuere iterative Verfahren versprechen eine Steigerung der Bildqualität, sind aber mit mehr Rechenaufwand verbunden [11].

Alle verwendeten Verfahren bedürfen einer exakten Kenntnis über den Aufbau des Tomosynthesystems, insbesondere der räumlichen Zuordnung der Projektionsaufnahmen. Abweichungen zwischen den angenommenen geometrischen Daten und den tatsächlich vorliegenden Verhältnissen sind zumindest mit einem Kontrastverlust oder einer Abweichung der Lokalisation von Läsionen verbunden [15]. Daher ist eine sorgfältige Kalibrierung von Tomosynthesystemen für eine Maximierung der Auflösung notwendig.

Die Gesamtdauer der Berechnung und Nachbearbeitung liegt zurzeit im Bereich einer Minute [13], neuere Computerhardware verspricht allerdings eine Verringerung der Rekonstruktionsdauer. Es fallen im Rahmen der Berechnung Datenmengen im Gigabytebereich [11] an, eine Selektion der für die Beurteilung tatsächlich benötigten Daten kann die letztliche Datensatzgröße deutlich reduzieren. Es wurden bereits DICOM-Standards für den Austausch von Tomosyntheseaufnahmen zwischen verschiedenen Herstellern spezifiziert, sodass eine Beurteilung durch unterschiedliche Software bereits möglich ist [11,13]. Die Rohdaten in Form der Projektionsaufnahmen verbleiben in der Regel innerhalb des erzeugenden Systems und sind nicht für den Austausch bestimmt [11].

Bei derzeitigen Rekonstruktionsalgorithmen können in den rekonstruierten Schichtbildern Artefakte auftreten [12]. Die problematischsten Artefakte entstehen

einerseits durch besonders signalintensive Elemente in der Brust, wie beispielsweise größere Mikrokalkcluster oder Metallclips, sowie sogenannte „out-of-plane Artefakte“, deren Entstehung darauf beruht, dass das ganze Volumen der Brust nicht auf jeder Projektion abgebildet ist [15]. Neuartige Rekonstruktions- und Korrekturalgorithmen versprechen zwar eine Verringerung dieser Artefakte, finden sich aber noch nicht in kommerziell verfügbaren Tomosynthesesystemen [11,15].

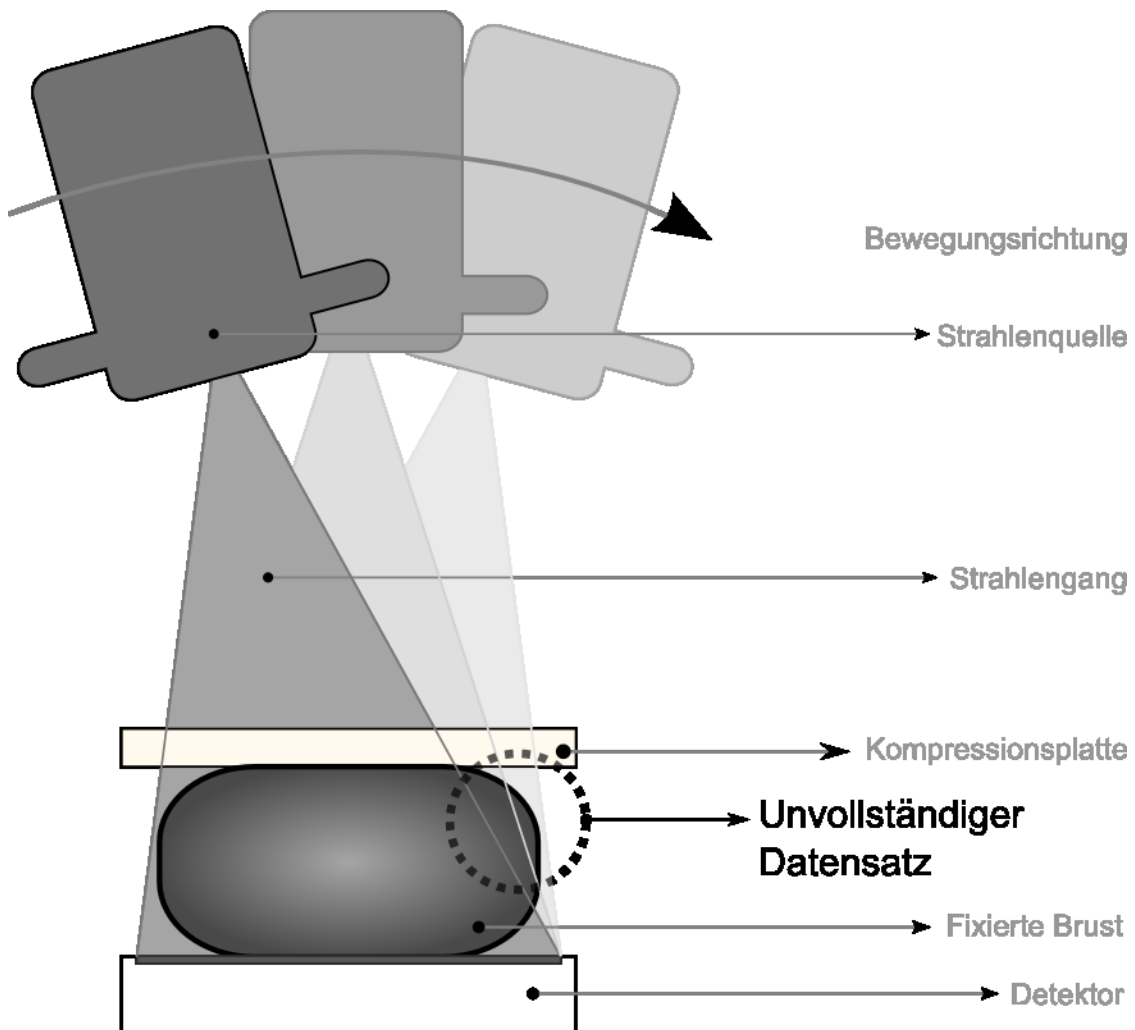


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Entstehung von „out-of-plane“ Artefakten nach Sechopoulos I. 2013 [15]

Die Dicke der erzeugten Schichtbilder beträgt in der Regel 1.0 mm, wobei einzelne Geräte Schichtdicken zwischen 0.5 mm (z.B. Senographe Essential, GE) und 3.0 mm (z.B. Sectra-MDM-L30) erzeugen können. Ebenso können sogenannte „maximum intensity projections“ (MIP, sogenannte „slabs“) berechnet werden,

welche die Beurteilung von besonders Mikrokalkclustern erleichtern soll [11]. Die dabei entstehenden Schichtaufnahmen sind dabei immer parallel zur Detektorfläche, beziehungsweise normal zum Strahlengang der 0° Projektion.

Die erzeugten Schichtaufnahmen können durch gängige Software, wie sie beispielsweise für die Darstellung von Computertomographieaufnahmen verwendet wird, typischerweise einzeln aufeinanderfolgend oder in einer filmähnlichen Ansicht auf Arbeitsstationen [11,13] direkt nach der Berechnung oder zu einem späteren Zeitpunkt beurteilt werden.

### **2.3 Durchführung und Zeitaufwand**

Die Erzeugung der Tomosyntheseaufnahmen ist in ihrer Durchführung stark an jene einer digitalen Mammographieaufnahme angelehnt. Entsprechend den mammographischen Standardprojektionen werden Aufnahmen im kraniokaudalen und mediolateral-obliquen Strahlengang angefertigt. Die zu untersuchende Brust wird dafür zwischen zwei Platten komprimiert um in erster Linie Bewegungsartefakte zu reduzieren [12].

Für die Erzeugung der einzelnen Rohprojektionen ist eine Bewegung des Tomosynthesystems notwendig, wodurch sich im Vergleich zur Mammographie die Aufnahmedauer geringfügig verlängert. Die Strahlenquelle und gegebenenfalls die Detektorplatte umfahren eine bogenförmige Bewegung um die Brust während mehrere niedrig dosierte Röntgenaufnahmen gemacht werden. Dies nimmt abhängig von der umfahrenen Strecke, dem Aufnahmemodus (kontinuierlich gegenüber „step-and-shoot“) und der Anzahl der Aufnahmen unterschiedlich viel Zeit in Anspruch und liegt im Bereich weniger Sekunden bis hin zu etwas unter einer Minute [11].



Abbildung 4: „Mammomat Inspiration®“ (Siemens) als Beispiel eines Mammographiesystems mit Tomosynthesefunktion, mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG

Anschließend besteht die Möglichkeit zu weiteren Aufnahmen in einer anderen Projektionsebene oder zu zusätzlichen herkömmlichen Mammographieprojektionen. Die Fixierung der Brust ist für die weitere Aufarbeitung und Beurteilung der Daten nicht mehr notwendig.

Im Anschluss an die Erzeugung der Projektionsaufnahmen werden die Schichtbilder in einem aufwändigen Berechnungsvorgang, welcher mit modernen Computern etwa eine Minute in Anspruch nimmt, rekonstruiert [13]. Im Vergleich zur klassischen digitalen Mammographie dauert es also vergleichsweise länger, bis der Radiologe auf den Datensatz zugreifen kann. Hierzu tragen auch größere Datenvolumina bei, welche vom Tomosynthesesystem an die benutzte Arbeitsstation übertragen werden müssen. Erst im Anschluss hieran kann der Datensatz durch den Radiologen beurteilt werden. Die Beurteilungsdauer fällt aufgrund des größeren Datensatzes etwas länger im Vergleich zur digitalen Mammographie aus [29].

In einer 2012 durchgeführten Studie von D. Bernardi et al [29] wurde die Durchführungs- und Auslesezeit eines digitalen Mammographiescreenings in zwei Ebenen mit und ohne zusätzlicher digitaler Brusttomosynthese in zwei Projektionsebenen verglichen [29]. Hierbei ergab sich, dass die Aufnahmenerstellung durch die technischen Assistenten für das kombinierte Screening mit durchschnittlich 4 min 3 s gegenüber 3 min 13 s um 49s länger in Anspruch nahm, während sich die Beurteilungsdauer von durchschnittlich 33s auf 77s um 44s erhöhte [29]. Wallis et al [24] bemaßen die Beurteilungsdauer 2010 für die digitale Vollfeldmammographie in zwei Ebenen mit durchschnittlich 67 s, jener einer Tomosyntheseaufnahme in einer Ebene mit durchschnittlich 97 s und jene von zwei Tomosyntheseaufnahmen in zwei Ebenen mit 124 s [24].

Die Durchführung einer digitalen Brusttomosyntheseaufnahme ist also zwar mit einem zeitlichen Mehraufwand verbunden, die Gesamtdauer befindet sich aber in einem Rahmen, der für die Anwendung im Rahmen eines Screeningprogramms tolerierbar ist.

## **2.4 Strahlenexposition**

Wie bei jedem bildgebenden Verfahren, das auf Röntgenstrahlung basiert, muss die Strahlenexposition kritisch bewertet werden, da das Risiko der Begünstigung von malignen Neoplasien durch ionisierende Strahlen besteht. Speziell im Fall der Brusttomosynthese, die als Ergänzung oder als Ersatz für die Film-Folien-Mammographie und die digitale Vollfeldmammographie im Brustkrebsscreening diskutiert wird, wird eine geringere, oder zumindest in derselben Größenordnung liegende Strahlenexpositionsdosis angestrebt.

Die Messgröße der Strahlenexposition wird in Form der "average glandular dose" (AGD) für das Brustgewebe festgelegt [2,10] und wird abhängig von den zulassenden Stellen durch das American College of Radiology mit unter 3.0 mGy [2] und durch die EUREF mit unter 2.5 mGy [10] als tolerierbare Dosis für eine Mammographieeinzelaufnahme beziffert. Die durchschnittliche tatsächliche Strahlendosis liegt bei derzeitig verfügbaren Geräten für eine Ebene durchschnittlich bei 2.37 mGy für die Film-Folien-Mammographie und bei

1.86 mGy für die digitale Vollfeldmammographie [30]. Im Zusammenhang mit Brustkrebsscreening, für welches zwei Mammographieprojektionen sowie eventuell weitere abklärende Zusatzprojektionen angefertigt werden, ergibt sich pro Screeninguntersuchung pro Person eine Strahlenexposition von 3.9 - 5.2 mGy.

Die Gesamtdosis einer Tomosyntheseaufnahme ergibt sich aus der Summe der Strahlendosis der Einzelprojektionsaufnahmen. Einzeln liegt deren Strahlenintensität weit unter jener einer konventionellen Mammographieaufnahme, doch aufsummiert liegt die Gesamtdosis im Bereich von 120-250% einer Mammographieeinzelprojektion [11]. Da es derzeit keine einheitliche Aufnahmetechnik gibt, unterscheiden sich die Strahlendosen nicht nur zwischen den verschiedenen Tomosynthesystemen sondern auch in den gewählten Untersuchungsparametern am jeweiligen Gerät untereinander [11].

So sind beispielsweise beim Mammomat Inspiration (Siemens) verschiedene Dosisvarianten wählbar, welche bei 150/200/250% der Dosis einer üblichen Mammographieeinzelprojektion liegen [11]. Höhere Dosen sollen mit einer Verbesserung des Bildkontrasts einhergehen [11]. Das Selenia Dimensions (Hologic) System ermöglicht einen „enhanced contrast mode“ zur Erhöhung der Bildqualität, welcher von 120-150% die doppelte Dosis zur Erzeugung der Aufnahmen verwendet [11].

In einer Studie, welche die mittlere Parenchymdosis für Projektionen durch digitale Vollfeldmammographie direkt mit jener von Tomosyntheseaufnahmen anhand des Geräts Selenia Dimensions (Hologic) verglich, wurde unter Berücksichtigung des tatsächlichen Drüsenparenchymgehalts mit Werten von 1.81-1.97 mGy für die digitale Vollfeldmammographie gegenüber Werten zwischen 2.42-2.64 mGy einer Tomosyntheseaufnahme eine um im Schnitt 34% erhöhte mittlere Parenchymdosis gemessen [16].

**Average glandular dose (AGD) for each projection in 2D imaging mode after correction off he actual breast composition. Data are presented as mean  $\pm$  SD.**

Projection	Mean percentage of the glandularity (%)	Average glandular dose (mGy)
RCC	18.0 $\pm$ 7.1	1.84 $\pm$ 0.60
LCC	17.4 $\pm$ 6.8	1.81 $\pm$ 0.55
RMLO	18.0 $\pm$ 7.1	1.97 $\pm$ 0.57
LMLO	17.4 $\pm$ 6.8	1.91 $\pm$ 0.57

Tabelle 6: Mittlere Parenchymdosis für Mammographieaufnahmen [16]

**Average glandular dose (AGD) for each projection in 3D imaging mode after correction off he actual breast composition. Data are presented as mean  $\pm$  SD.**

Projection	Mean percentage of the glandularity (%)	Average glandular dose (mGy)
RCC	16.6 $\pm$ 6.2	2.62 $\pm$ 0.95
LCC	16.4 $\pm$ 6.6	2.45 $\pm$ 0.81
RMLO	19.4 $\pm$ 7.4	2.62 $\pm$ 0.98
LMLO	18.5 $\pm$ 7.0	2.64 $\pm$ 0.96

Tabelle 7: Mittlere Parenchymdosis für Tomosyntheseaufnahmen [16]

Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass die erforderliche Dosis einer Tomosyntheseaufnahme - wenn diese auch in der Größenordnung einer digitalen Mammographieaufnahme liegt - an die für die Mammographie erlaubten Höchstwerte heranreicht oder bisweilen überschreitet. Wenn man allerdings bedenkt, dass die Notwendigkeit mehrerer Aufnahmen im Gegensatz zur Mammographie aufgrund des umfangreicheren Datensatzes nicht unbedingt besteht [23], so wäre sogar eine doppelt so hohe Dosis für eine Tomosyntheseaufnahme im Screening durchaus akzeptierbar, besonders wenn dadurch die Recall-Rate und damit die Gesamtzahl der angefertigten Aufnahmen sinken sollte. Damit stellt die gegenüber Einzelaufnahmen höhere Dosis keinen limitierenden Faktor für den Einsatz der Brusttomosynthese als Screeningverfahren dar.

## **2.5 Beurteilung der Aufnahmen**

Die Beurteilung der Tomosyntheseaufnahmen besteht aus der Suche nach pathologischen beziehungsweise benignen Mustern in den einzelnen erzeugten Schichtbildern. Wie bereits beschrieben hängt die Schichtdicke von den bei der Rekonstruktion verwendeten Parametern ab und liegt in der Regel im Millimeterbereich, kann aber auch im Zentimeterbereich bei sogenannten „maximum-intensity-slabs“ liegen, welche beispielsweise für die Beurteilung von Mikrokalkgruppen herangezogen werden.

Die Bilder können an Arbeitsstationen mit für Radiologen handelsüblicher Software nacheinander einzeln oder in einem Film angesehen, ähnlich wie dies beispielsweise bei der Beurteilung von Aufnahmen mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zur Anwendung kommt. Das Format der Datensätze der rekonstruierten Schichtbilder ist nicht herstelleregebunden sondern standardisiert nach DICOM wodurch die Daten leicht ausgetauscht und durch verschiedenartige Software gelesen werden kann. Um die Visualisierung der einzelnen Schichtbilder zu verbessern stehen im Rahmen der Befundung in der Regel Werkzeuge zur Kontrast- und Helligkeitsanpassung sowie andere Bildbearbeitungsfilter zur Verfügung, welche vom Nutzer eingestellt werden können, ohne dass die Rohdaten verändert werden.

Im Gegensatz zu den Projektionsaufnahmen in zwei Ebenen, wie sie in der konventionellen Mammographie erzeugt werden, bietet ein Tomosynthesedatensatz nun Schichtbilder, die - abgesehen von Artefakten - keine überlagerten Strukturen enthalten und daher in dieser Hinsicht anders beurteilt werden können. Dementsprechend erlauben die Schichtbilder eine genauere dreidimensionale Zuordnung zur Lokalisierung von Befunden als dies beispielsweise durch zwei Mammographieaufnahmen in unterschiedlichen Ebenen möglich ist.

Die Schulung und Ausbildung von Radiologen zur Beurteilung von Tomosyntheseaufnahmen erfolgt in den Vereinigten Staaten im Rahmen des Mammography Quality Standards Act (MQSA). Dieser setzt voraus, dass



Radiologen mindestens acht Stunden an Einschulung am jeweiligen Tomosynthesegerät erhalten, was in der Regel durch den jeweiligen Hersteller angeboten wird [31]. Da die derzeitig verfügbaren Tomosynthesysteme auf digitalen Vollfeldmammographiegeräten aufbauen, müssen zusätzlich hierzu gesondert acht Stunden Schulung für die Mammographieeinheit erfolgen [31]. Die Schulung beinhaltet die Einführung in die Nutzung der Geräte sowie die Beurteilung von Tomosyntheseaufnahmen im Zusammenhang mit typischen Befundmustern und soll so das selbstständige Arbeiten ermöglichen [31].

Die typischen Erscheinungsformen von benignen und malignen Befunden sind bereits aus der Mammographie bekannt. Typischerweise werden Tomosyntheschnittbilder auf fokale Asymmetrien, Strukturstörungen, Herdbefunde und Mikrokalk untersucht - Veränderungen, die unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten auf Malignitätsverdacht aufweisen. Des Weiteren kann die Tomosynthesetechnik selbst Artefakte erzeugen, welche als solche erkannt und entsprechend gedeutet werden müssen. Artefakte durch besonders röntgendichte Objekte wie Kalk oder Metallobjekte können sich auch auf darunterliegenden Schichten widerspiegeln [13] und jene Bildbereiche in den Schichtbildern, welche nicht durch alle Projektionen erfasst werden können sogenannte „out-of-plane“-Artefakte [12] erzeugen.

Erhobene Befunde werden wie bei der konventionellen Mammographie nach dem Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) eingeordnet [32] und können gegebenenfalls eine weitere Bildgebung, eine Biopsie oder eine kurative Intervention veranlassen.

<b>BI-RADS Assessment Categories</b>	
<b>0</b>	Incomplete, further diagnostics required
<b>1</b>	Negative
<b>2</b>	Benign
<b>3</b>	Probably benign
<b>4</b>	Suspicious abnormality  <b>4a:</b> Low suspicion for malignancy  <b>4b:</b> Intermediate suspicion for malignancy  <b>4c:</b> Moderate concern, but not classic for malignancy
<b>5</b>	Highly suggestive of malignancy
<b>6</b>	Known biopsy – proven malignancy

Tabelle 8: BI-RADS Kategorien für die Befundung in der Mammographie [32]

Die Beurteilungsdauer liegt aufgrund des größeren Datensatzes mit durchschnittlich 77s für die Evaluierung von einer Mammographie in zwei Ebenen mit zusätzlicher Brusttomosynthese in zwei Ansichten um etwa 133% über der Beurteilungsdauer der zwei-Ebenen-Mammographie (33s) alleine [29].

	<b>Aufnahmenerzeugung</b>	<b>Beurteilungsdauer</b>
<b>Mammographie alleine</b>	3min 13s	33s
<b>Mammographie mit Brusttomosynthese</b>	4min 3s (+26%)	77s (+133%)

Tabelle 9: Vergleich des Zeitaufwandes der Durchführung und Beurteilung von DVFM und DBT mit DVFM [29]

## 2.6 Geräte und Hersteller

Bei der Verfassung dieser Arbeit waren die Daten zu den nachfolgenden Tomosynthesystemen beziehungsweise Prototypen verfügbar. Die Daten beziehen sich im Wesentlichen auf einer von Semturs et al 2010 [11] publizierten Arbeit mit aktuellen Ergänzungen aus Publikationen und Pressemitteilungen.

Hologic konnte 2011 [33] das Tomosynthesystem Selenia Dimensions erfolgreich in den Vereinigten Staaten durch die Food and Drug Administration (FDA) zulassen und war damit das erste in den USA verfügbare Tomosynthesystem. In Europa darf dieses System ebenfalls unter dem CE-Zertifikat vertrieben werden. Es ist charakterisiert durch einen auf amorphen Selen basierten Detektor und eine Wolfram/Aluminium-Strahlenquelle, welche über einen Bogen von  $15^\circ$  insgesamt 15 Projektionen über 4 Sekunden kontinuierlich aufnimmt und über einen „filtered back projection“ Algorithmus die Schnittbilder erzeugt [11].

Siemens vertreibt weltweit mit dem Mammomat Inspiration ebenfalls ein kommerziell verfügbares Tomosynthesystem. Der Detektor basiert ebenso auf amorphen Selen, die Strahlenquelle ist eine Wolfram/Rhodium-Anode welche über einen deutlich weiteren Scanwinkel von  $50^\circ$  mit 25 über 25 Sekunden kontinuierlich erzeugten Projektionsaufnahmen die Schnittbilder ebenfalls über einen „filtered back projection“ Algorithmus berechnet.

Beide Geräte basieren auf von den Herstellern erzeugten Mammographiesystemen. Siemens hat angekündigt, dass Vorgängersysteme zukünftig mit der Brusttomosynthesefunktionalität aufgerüstet werden können [34], was sich aufgrund niedrigerer Kosten im Vergleich zu einer Neuanschaffung positiv auf die Verbreitung der Brusttomosynthese auswirken könnte. Von Hologic lagen diesbezüglich noch keine Hinweise vor.

I.M.S bietet mit dem Giotto Tomo ebenso ein Tomosynthesystem, welches CE-zertifiziert in Europa vertrieben wird. Mit einem auf amorphen Selen basierten Detektor und einer Wolfram/Rhodium Kathode werden 13 Projektionen über einen Winkel von  $40^\circ$  in einer „stop-and-shoot“-Bewegung erzeugt, wobei die verwendete Strahlenhärte zwischen den Aufnahmen variabel ist und im selben Untersuchungsvorgang eine konventionelle digitale Mammographieaufnahme erzeugt wird. Die Schichtbilder werden über einen iterativen Rechenalgorithmus berechnet. Zusätzlich wird für dasselbe System eine stereotaktische Biopsieeinheit angeboten [35].

Planmed hat auf der digitalen Vollfeldmammographieeinheit Nuance Excel aufbauend einen Prototyp einer Tomosyntheseeinheit vorgestellt. Aus einem Datenblatt von 2005 [36] und den Informationen von Semturs et al [11] wird die Einheit mit einem amorphen Selen Detektor in Kombination mit einer Wolfram/Rhodium beziehungsweise Wolfram/Silber Strahlenquelle beschrieben, welche 15 Projektionen in 16-17 Sekunden über einen verhältnismäßig weiten Winkel von 60° in einer kontinuierlichen Bewegung erzeugt. Informationen zu einer kommerziellen Version des Systems sind zum gegebenen Zeitpunkt nicht verfügbar.

In einer Pressemitteilung vom 30. Juli 2013 gibt GE Healthcare an, dass ein Zulassungsverfahren für eine Tomosyntheseerweiterung des bereits bestehenden Senographe Essential Mammographiesystems bereits läuft und das letzte Gerätemodul zur Zulassung eingereicht wurde [37]. Genaue Informationen zu einer europäischen Zulassung sind nicht verfügbar. Der Detektor basiert auf amorphem Silizium mit Cäsiumjodid gegenüber einer Rhodium/Rhodium-Strahlenquelle. Über etwa 7 Sekunden werden 9 Projektionen über 25° in einer „stop-and-shoot“ Bewegung angefertigt, welche über einen iterativen Algorithmus zu Schichtbildern berechnet werden [11].

<b>Hersteller</b>	<b>GE</b>	<b>Hologic</b>	<b>I.M.S.</b>	<b>Planmed</b>	<b>Siemens</b>
<b>Gerätename</b>	<i>Senographe Essential</i>	<i>Selenia Dimensions</i>	<i>Giotto Tomo</i>	<i>Nuance Excel</i>	<i>Mammomat Inspiration</i>
<b>Detektortyp</b>	<i>Amorphes Silizium + Caesiumjodid</i>	<i>Amorphes Selen</i>	<i>Amorphes Selen</i>	<i>Amorphes Selen</i>	<i>Amorphes Selen</i>
<b>Anode / Filter</b>	<i>Rhodium / Rhodium</i>	<i>Wolfram / Aluminium</i>	<i>Wolfram / Rhodium</i>	<i>Wolfram / Rhodium, Wolfram / Silber</i>	<i>Wolfram / Rhodium</i>
<b>Scanwinkel</b>	25°	15°	40° [35]	60°	50°
<b>Projektionen</b>	9	15	13	15	25
<b>Scanzeit</b>	~7s	~4s	~10s	16-17s	~25s
<b>Röhrenbewegung</b>	<i>„stop and shoot“</i>	<i>kontinuierlich</i>	<i>„stop and shoot“</i>	<i>kontinuierlich</i>	<i>kontinuierlich</i>
<b>Detektorbewegung</b>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
<b>Rekonstruktion</b>	<i>iterativ</i>	<i>„filtered back projection“</i>	<i>iterativ</i>	<i>iterativ</i>	<i>„filtered back projection“</i>

Tabelle 10: Übersicht über die physikalischen Eigenschaften der Tomosynthesysteme [11]

Wie aus der Eigenschaften der verschiedenen Tomosynthesysteme abzuleiten ist, unterscheiden sich die verschiedenen Systeme wesentlich nicht nur in den technischen Parametern der Strahlenquellen und Detektoren, sondern besonders auch in der Anzahl der Aufnahmen sowie dem Winkel in welchem diese Aufgenommen werden.

Wie in obigen Kapiteln bereits erwähnt wurden, haben unterschiedlich weite Winkel, über welche die Projektionsaufnahmen erzeugt werden, Einflüsse auf den Kontrast der rekonstruierten Winkel. Es haben sich zu diesem Zeitpunkt aber noch keine optimalen oder standardisierten Parameter für die Aufnahmeerzeugung etabliert.

Die meisten Tomosynthesysteme basieren auf einer bestehenden, bereits zugelassenen Mammographieeinheit, da prinzipiell nur geringe Modifikationen notwendig sind um Tomosyntheseaufnahmen an einer digitalen Mammographieeinheit durchzuführen [11].

## **2.7 Klinische Ergebnisse**

Naturgemäß wurden mit der Verfügbarkeit von ersten Prototypen und bereits kommerziell verfügbaren Tomosynthesystemen erste Studien durchgeführt, um die diagnostische Aussagekraft der digitalen Brusttomosynthese beurteilen zu können. Da die Brusttomosynthese besonders für die Anwendung im Brustkrebsscreening oder als eine Ergänzung zu diesem gehandelt wird [18,20], verglichen erste Studien in erster Linie die Sensitivität und Spezifität der Brustkrebserkennung im Vergleich mit der digitalen Vollfeldmammographie [18,21]. Im Zusammenhang mit der experimentellen Natur der frühen Tomosynthesysteme und deren geringe Verbreitung unterlagen diese Studien der Einschränkung einer geringen Fallzahl und ließen deshalb nur bedingt statistisch signifikante Schlussfolgerungen zu. Nichtsdestotrotz wurden verschiedenste klinische Aspekte untersucht, wie die erforderliche Strahlenexposition [16], die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch mehrere beurteilende Radiologen [18-20], der Einfluss auf den Zeitaufwand pro Untersuchung und deren Beurteilung [13], die Stärken und Schwächen in der

Beurteilung von verschiedenen benignen und malignen Veränderungen im Brustgewebe [19,20] sowie den Einfluss auf das Screening in Bezug auf die Wiedereinbestellungsrate bei Befundunklarheit [18,19,21].

Diverse Studien legten trotz statistisch geringer Aussagekraft die Hoffnung nahe, dass der Einsatz der digitalen Brusttomosynthese die Sensitivität in Bezug auf die Brustkrebserkennung erhöhen könnte. Bei zusätzlich gesteigerter Spezifität [26] könnte die Wiedereinbestellungsrate (Recall-Rate, die Einberufung zur Anfertigung von weiteren Aufnahmen oder zur genaueren diagnostischen Abklärung) deutlich gesenkt werden [23]. Aufgrund der unterschiedlichen Studiengestaltung lassen sich die Ergebnisse aber nur bedingt miteinander vergleichen. Größer angelegte prospektive Studien sind notwendig, um diese Hypothesen zu unterstützen.

In diesem Zusammenhang verglich lediglich eine deutlich größer angelegte prospektive Studie mit 12.631 Studienteilnehmerinnen im Zeitraum von November 2010 bis Dezember 2011 in einem nicht vorselektierten Screeningsetting die digitale Vollfeldmammographie alleine mit digitaler Vollfeldmammographie und zusätzlicher Brusttomosynthese in zwei Ebenen [21]. Die Ergebnisse erreichten statistische Signifikanz und zeigen, dass die kombinierte Durchführung von Brusttomosynthese und digitaler Vollfeldmammographie in jeweils zwei Ebenen die Krebserkennungsrate je 1.000 Untersuchungen um 27% erhöht (6.1 gegenüber 8.0) und die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse pro 1.000 Untersuchungen um 15% sank (61.1 gegenüber 53.1) [21].

Ebenso signifikante Ergebnisse lieferte eine etwas ältere 2006 bis 2007 durchgeführte Studie von Rafferty et al [22]. Im selben Setting der kombinierten Durchführung von digitaler Vollfeldmammographie mit digitaler Brusttomosynthese zeigte sich hier eine um 10.7%/16.0% signifikant bessere Sensitivität. Folglich stellt die digitale Brusttomosynthese zumindest in Kombination mit der digitalen Vollfeldmammographie eine Verbesserung des Screenings dar. Es muss allerdings herausgestrichen werden, dass die Patienten in diesem Setting gegenüber einer konventionellen Screeninguntersuchung (Mammographie in zwei

Ebenen) in ersterer Studie durchschnittlich der 2.24-fachen Strahlendosis (Mammographie und Brusttomosynthese in zwei Ebenen) exponiert waren [21], was diese Anwendung im Routinescreening möglicherweise erschweren könnte.

Ob für diese erhöhte diagnostische Aussagekraft tatsächlich Tomosyntheseaufnahmen in zwei Ebenen in Kombination mit einem konventionellen digitalen Mammographiescreening in zwei Ebenen notwendig sind, ist eine jedoch noch nicht ausreichend untersuchte Fragestellung. Mit dem Ziel, die Gesamtstrahlenexposition zu senken, muss dementsprechend geklärt werden ob die Erstellung einer geringeren Zahl an Projektionen, sprich entweder nur eine kraniokaudale oder mediolateral-oblique Projektion statt beider Projektionen in sowohl der Tomosynthese als auch der Mammographie vergleichbare Verbesserungen in Bezug auf Sensitivität und Spezifität bringen können.

T. Svahn et al [26] zeigten in einer Studie, dass die Beurteilung mittels einer Kombination von einer Tomosyntheseaufnahme in einer Ebene zusammen mit einer digitalen Vollfeldmammographieaufnahme in der jeweils anderen Ebene (kraniokaudal und mediolateral-oblique) gegenüber der digitalen Vollfeldmammographie in zwei Ebenen deutlich bessere Ergebnisse liefert [26].

Wallis et al [24] verglichen die Aussagekraft der Tomosynthese in zwei Ebenen, der Tomosynthese in nur einer Ebene und die digitale Vollfeldmammographie in zwei Ebenen. Sie konnten nur für die erstere Variante eine signifikante Verbesserung gegenüber der digitalen Vollfeldmammographie feststellen [24], welche besondere Aussagekraft für jene teilnehmenden Radiologen aufwies, welche weniger als 10 Jahre Erfahrung in der Beurteilung von Mammogrammen hatten. Erwähnenswert hierbei ist, dass die Tomosynthese in einer Ebene wenn auch nicht signifikant bessere, doch zumindest gleich gute Ergebnisse wie die digitale Vollfeldmammographie bei geringerer Strahlenexposition lieferte [24].

Waldherr et al [23] stellten eine deutliche Überlegenheit der digitalen Brusttomosynthese in einer Ebene gegenüber der digitalen Vollfeldmammographie

in zwei Ebenen fest, welche mit einer Senkung der Recall-Rate von 23% auf 11% durch alleinigen Einsatz der Tomosynthese in einer Ebene einherging [23]. Diese Ergebnisse treffen auf Frauen mit sowohl eher fetthaltigem als auch jene mit eher dichtem Brustgewebe zu. Die Autoren legen damit einhergehend den Einsatz der Brusttomosynthese in einer Ebene im Routinescreening nahe [23].

Zuley et al untersuchten die Aussagekraft von zusätzlichen mammographischen Spot-Views verglichen mit der digitalen Brusttomosynthese in zwei Ebenen bei Patienten, für welche in Folge eines herkömmlichen Routinescreenings durch Mammographie weitere Spot-Views angefordert worden waren, ausgenommen von solchen mit Mikrokalzifizierungen [27]. Die digitale Brusttomosynthese konnte verglichen mit Spot-Views die falsch-positiv-Rate ohne negativen Einfluss auf die Sensitivität deutlich senken und ist damit der weiteren Abklärung mittels Spot-Views in dieser Konstellation überlegen [27].

Eine Frage, die besonders in früheren Studien mehrmals aufgeworfen wurde [12,38], betrifft die Beurteilbarkeit von Mikrokalk in Tomosyntheseaufnahmen ohne Verfügbarkeit von konventionellen Mammographieaufnahmen. Frühere Studien legten nahe, dass die Beurteilbarkeit von Mikrokalk gegenüber der digitalen Vollfeldmammographie unterlegen war, weshalb einige nachfolgende Studien explizit Läsionen im Zusammenhang mit Mikrokalk in der Patientenwahl als Ausschlusskriterium formulierten [18,20,27]. Um diese Hypothese zu testen führten Spangler et al [38] eine eigene Studie durch, die tatsächlich eine geringe Unterlegenheit der Brusttomosynthese in der Beurteilung von Mikrokalk gegenüber der digitalen Vollfeldmammographie nahelegt, wenn auch eine statistische Signifikanz nicht erreicht werden konnte. Die Autoren erwähnten aber, dass die Unterschiede absolut gesehen gering sind und mit weiteren Entwicklungen in der Aufnahmetechnik möglicherweise schwinden [38]. Diese Ansicht unterstützen Studien über neuere Techniken, welche die Darstellung von Mikrokalk durch verschiedenste Ansätze verbessern sollen [39]. Wallis et al [24] stellten demgegenüber jedoch fest, dass nicht nur solide Läsionen sondern auch Mikrokalk durch Tomosyntheseaufnahmen besser zu beurteilen sei.



Ein Faktor, der bei den angeführten Studien berücksichtigt werden muss, ist, dass die meisten Studien, welche die digitale Brusttomosynthese mit der digitalen Vollfeldmammographie vergleichen, die Patienten häufig anhand bereits durch andere bildgebende Verfahren - besonders der Mammographie - ermittelten Läsionen auswählen, da die Zahl der Läsionen in einem Bevölkerungsquerschnitt keine statistisch signifikante Aussage zum Vergleich von Sensitivität und Spezifität zulässt; Dieser Auswahlfehler begünstigt die Ergebnisse der Mammographie in diesen Studien und schließt jene Fälle aus, welche nicht durch die Mammographie, aber potenziell von der Brusttomosynthese erfasst werden würden [22].

## **2.8 Einschränkungen und Nachteile gegenüber der digitalen Vollfeldmammographie**

Wie bereits erwähnt, haben einzelne Studien Zweifel aufgeworfen [11], ob die Sensitivität und die Beurteilbarkeit von Mikrokalzifizierungen jener der konventionellen Mammographie ebenbürtig ist. Mehrere Studien haben daher die diagnostische Genauigkeit nur unter Ausschluss des Vorliegens von Mikrokalzifizierungen untersucht. Nachdem bestimmte Mikrokalkmuster allerdings mit einer nachgewiesenen hohen, beziehungsweise mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer malignen Läsion einhergehen [5], stellt sich eine eingeschränkte Detektionssensitivität zumindest dann als problematisch dar, wenn dadurch mit Mikrokalk verbundene maligne Läsionen gar nicht oder weniger häufig erkannt werden.

Studien mit signifikanten Daten bezüglich der Beurteilbarkeit von Mikrokalk in Tomosyntheseaufnahmen lagen zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit noch nicht vor. Allerdings legen Studien mit einer für eine statistische Signifikanz zu geringen Fallzahlen zumindest den Verdacht nahe, dass die Film-Folien-Mammographie und die digitale Vollfeldmammographie Mikrokalk etwas besser erkennen und beurteilen lassen [12].

Es wird allerdings davon ausgegangen, dass sich die Tomosynthesetechnik insofern weiter entwickeln wird, als dass verbesserte Rekonstruktionsalgorithmen und Aufnahmemodalitäten in Zukunft zu einer Verbesserung der Darstellbarkeit von Mikrokalk führen werden [12].

Wie in Kapitel 2.4 erörtert fällt die Strahlenexposition für die Erzeugung eines Tomosynthesedatensatzes in dieselbe Größenordnung wie jene der Aufnahme einer Mammographieaufnahme in zwei Ebenen, auch wenn die Expositions-dosis durchschnittlich etwas höher liegt.

Wenn allerdings die kombinierte Aufnahme von Vollfeldmammographie und Brusttomosynthese durchgeführt wird - was beispielsweise zur besseren Darstellung von Mikrokalzifizierungen nach wie vor notwendig sein kann - liegt die Gesamtstrahlenexposition deutlich über jener einer Mammographie in zwei Ebenen. Zwar sind diese Werte weiterhin im von der EUREF/FDA akzeptablen Bereich von 2.5 mGy [10] bzw. 3.0 mGy [2], dennoch sollte eine derartig hohe Exposition kritisch bewertet werden.

Es liegt nahe, dass sowohl die Erzeugung als auch die Beurteilung von Tomosyntheseaufnahmen gegenüber konventionellen Mammographieaufnahmen mit einem größeren Zeitaufwand verbunden ist. Schließlich bedarf die Bildakquisition bei der Tomosynthese der Erzeugung mehrerer Aufnahmen, für die eine - wenn auch automatische - Repositionierung von Strahlenquelle und gegebenenfalls des Detektor notwendig ist. Des Weiteren werden anschließend keine Projektionsbilder beurteilt, sondern es handelt sich um Schichtbilder die nacheinander auf pathologische Muster untersucht werden müssen. Die zusätzliche Rechendauer zur Erzeugung jener Schichtbilder muss zwar erwähnt werden, spielt aber aufgrund der möglichen organisatorischen Optimierungen im Routinebetrieb eine untergeordnete Rolle [29].

Die Verlängerung der Dauer der Bildakquisition ist stark abhängig von verwendeten Tomosynthesystem und dem jeweiligen Aufnahmemodus. Bernardi et al [29] verwendeten in einer Studie mit dem Ziel, den Zeitaufwand für

Aufnahme und Beurteilung einer digitalen Mammographie in zwei Ebenen mit anschließender Brusttomosynthese in zwei Ebenen zu ermitteln, das Tomosynthesesystem Selenia Dimensions (Hologic), welches für eben diese Aufnahme eine kombinierten Aufnahmemodus (COMBO) bietet. Die Erzeugung der Tomosyntheseprojektionen bedarf bei diesem Aufnahmemodus 4 Sekunden, was deutlich niedriger ist als beispielsweise die Aufnahmedauer des Mammomat Inspiration (Siemens), welcher etwa 25 Sekunden für deren Erzeugung benötigt.

Unter sieben an der Studie teilnehmenden technischen Assistenten wurden durchschnittlich 3:13 Minuten für die Erzeugung der digitalen Vollfeldmammographieaufnahmen in zwei Ebenen gegenüber durchschnittlich 4:03 Minuten gemessen, was einer Zunahme von 49 Sekunden (+26%) für die Durchführung der Mammographieaufnahmen zusammen mit den Tomosyntheseaufnahmen in zwei Ebenen bedeutet.

In derselben Studie wurde weiters die Beurteilungsdauer von Mammographie mit Tomosynthese in zwei Ebenen gegenüber der Zwei-Ebenen-Mammographie alleine durch Radiologen gemessen. Die Verlängerung der Beurteilungszeit ergab mit durchschnittlich 77 Sekunden pro Mammogramm mit Tomosynthesedatensatz gegenüber 33 Sekunden des Mammographiedatensatzes einen Unterschied von 44 Sekunden (+133%), was insofern schlüssig ist, als dass in diesem Setting die Beurteilungsdauer der Mammographie alleine gegenüber der Mammographie mit zusätzlicher Tomosynthese, also einem reinem Mehraufwand, verglichen wurde.

Bernardi et al [29] erwarten auch zukünftig keine signifikante Senkung der Beurteilungsdauer der Tomosyntheseaufnahmen mit steigender Beurteilungserfahrung beziehungsweise besserer Ausbildung der beurteilenden Radiologen.

Zusammenfassend ist also zumindest bei der gemeinsamen Durchführung von Zwei-Ebenen-Mammographie mit Zwei-Ebenen-Brusttomosynthese mit einem

zeitlichen Mehraufwand sowohl durch die Aufnahmenerzeugung als auch durch die Beurteilung durch den Radiologen zu rechnen.

Letztendlich ist zu erwähnen, dass die Brusttomosynthese noch Potential für technische Weiterentwicklungen bietet; dies besonders in Bezug der Aufnahmemodalitäten - Anzahl der verwendeten Projektionen, Projektionswinkel und Schichtbildberechnung. Besonders die Rechenalgorithmen bieten das Potential der Artefaktreduktion welche beispielsweise durch Mikrokalzifizierungen oder Fremdkörper (Nahtmaterial, Klammern, Biopsiemarkierungen und Implantate) verursacht werden können.

Ebenso müssen die höheren Anschaffungskosten für Tomosynthesysteme sowie die Kosten für die Ausbildung des bedienenden und beurteilenden Personals bei der ökonomischen Evaluierung berücksichtigt werden. Diese werden letztlich auch einen entscheidenden Einfluss auf die Verbreitung der Brusttomosynthese haben.

## **2.9 Weitere Entwicklungen**

Wie im vorigen Kapitel erwähnt kann man in Bezug auf die technische Ausführung (Akquisition, Rekonstruktion) von Tomosynthesystemen mit Weiterentwicklungen in naher Zukunft rechnen. Die derzeit zugelassenen Tomosynthesysteme zeigen große Unterschiede der Aufnahmeparameter - wie Bewegungsmodus, Aufnahmezahl und eingeschlossenen Winkel -, sowie der unterschiedlichen Rekonstruktionsalgorithmen. Es ist daher unter Berücksichtigung der gegenwärtig einfließenden klinisch/praktischen Erfahrungen mittelfristig mit einer Weiterentwicklung der Tomosynthesetechnik zu rechnen; möglicherweise verbunden mit einer Verbesserung von Aufnahmequalität und diagnostischer Aussagekraft.

Abgesehen von der Weiterentwicklung der bereits vorgestellten Systeme werden eine Vielzahl anderer Ansätze untersucht um einerseits verschiedenartige Probleme mit der Technik selbst zu lösen und andererseits weitere diagnostische Möglichkeiten mit der Brusttomosynthese zu verknüpfen.

Neben der Möglichkeit, statt einer Repositionierung der eingesetzten Strahlenquellen zwischen den Einzelprojektionsaufnahmen mehrere in definierten Abständen fixierte Strahlenquellen zu verwenden, um so ohne mechanische Bewegung des Geräts während der Aufnahme auszukommen, wurden ebenso andere Bewegungsmuster beziehungsweise Perspektiven vorgestellt, von denen ausgehend eine Tomosyntheseaufnahme erstellt wird [14,40]. So wurden entweder an Prototypen oder in Computermodellen zirkuläre oder sphärische Bewegungsmuster untersucht, die teilweise vielversprechende Ergebnisse lieferten [14,40]. Letztlich stellen kompliziertere und vor allem weiter ausladende Bewegungsmuster Herausforderungen für die technische Implementierung dar, da diese von der Röntgenröhre durchgeführten Bewegungen letztendlich auch mit dem Formfaktor des zu untersuchenden Patienten vereinbar sein müssen.

Ebenso sind prinzipiell technische Ausführungen mit der Anzahl der Projektionsaufnahmen entsprechenden, mehreren Strahlenquellen möglich, sodass eine mechanische Bewegung während der Aufnahme obsolet ist, da jede dieser Strahlenquellen sich bereits an der Aufnahmeposition befindet und für nur eine einzelne Aufnahme verwendet wird [41].

Da die Beurteilbarkeit von Mikrokalk in Tomosyntheseaufnahmen als eingeschränkt angenommen wird, wird der Einsatz der digitalen Brusttomosynthese unter anderem von der Amerikanischen FDA nur in Kombination mit der digitalen Mammographie in zwei Ebenen empfohlen um diese Mikrokalzifizierungen bestmöglich beurteilen zu können. Hiermit ist folglich eine deutliche Erhöhung der Strahlenexposition verbunden. Ein Ansatz mit dem Ziel, konventionelle Mammographieprojektionen in diesem Zusammenhang obsolet zu machen, ist die Rekonstruktion eines synthetischen Mammogramms anhand der durch die Tomosynthese vorliegenden Daten [15]. Während sich erste Versuche in diese Richtung bisweilen als wenig erfolgreich darstellten [42], sind Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet nicht auszuschließen.

Wie bei zahlreichen anderen bildgebenden Verfahren werden auch bei der digitalen Brusttomosynthese Möglichkeiten erforscht, computerunterstützte

Diagnosemittel („CAD“ = computer-assisted diagnosis) anzuwenden. Während diese in der digitalen Vollfeldmammographie aufgrund mäßiger Ergebnisse in der Verbesserung der Sensitivität [43] nicht überall flächendeckend zur Anwendung kommen kann dies bei der Brusttomosynthese unter Umständen in der Zukunft stärker zum Tragen kommen, da der größere Datensatz im Zusammenhang mit deutlicheren Strukturen in den einzelnen Ebenen für Computeralgorithmen möglicherweise Vorteile bietet [15]. Hierdurch stünden den beurteilenden Radiologen noch mehr Informationen zur Verfügung um die Diagnose von Läsionen in der Brust zu erleichtern.

Weitere Forschungsansätze lassen sich im Bereich der kontrastmittelgestützten Brusttomosynthese finden, welche aufgrund der im Gegensatz zum für die vaskuläre Darstellung üblichen Kontrast-Magnetresonanztomographie günstigeren Ausführung und möglicherweise weiteren Verbreitung interessant ist [44]. Dabei werden einerseits die Kontrastmittelanreicherung über eine definierte Zeit direkt gemessen, mit oder ohne Subtraktion der Ausgangsaufnahmen, andererseits erlaubt die simultane Verwendung von verschiedenen Strahlenspektren die gleichzeitige Abbildung der Brust mit und ohne Kontrastmittel in einem oder zwei direkt aufeinander folgenden Untersuchungsvorgängen [11,44].

Die technisch einfachste Variante der Kontrastmittelapplikation - nach einer Ausgangsaufnahme mit Subtraktion der darauffolgenden Aufnahmen - liefert aussagekräftige Ergebnisse. Limitierende Faktoren stellen dabei aber die Strahlenexpositionsdosis mehrerer Tomosyntheseaufnahmen, sowie die durch die Brustkompression bedingte verminderte Kontrastmittelperfusion und letztlich das Auftreten von Bewegungsartefakten durch einen verlängerten Untersuchungsvorgang dar [11,44].

Verwendet man in zwei aufeinanderfolgenden Tomosyntheseaufnahmen zwei unterschiedliche Strahlenspektren, welche unter und über der Absorbtionsstufe des z.B. jodhaltigen Kontrastmittels liegen, so lässt sich die Kontrastmittelanreicherung im Brustgewebe zu einem definierten Zeitpunkt mit deutlich weniger Bewegungsartefakten elegant darstellen [11,44]. Besonders

vielversprechende Ergebnisse werden von jenen Tomosynthesystemen erzielt, welche auf speziellen Slot-Scan-Systemen basieren; deren Detektoren also in der Lage sind Signale von verschiedenen Strahlenspektren simultan aufzuzeichnen und so durch nur einen einzigen Untersuchungsvorgang sowohl Bewegungsartefakte als auch die Strahlenexpositionsdosis zu verringern [11].

### 3 Diskussion

Nach der im Hauptteil ausführlich erfolgten Beschreibung der technischen und klinischen Aspekte der digitalen Brusttomosynthese stellt sich nun die Frage, wie das Verfahren als solches zu bewerten ist und ob es für die Brustkrebsfrüherkennung im Screeningsetting geeignet ist, beziehungsweise ob es in der Lage ist die digitale Vollfeldmammographie in ihrer Domäne abzulösen.

Zuerst muss hierzu der Bereich näher erörtert werden, in welchem sich die Brusttomosynthese zu positionieren versucht: Obwohl die digitale Brusttomosynthese in einer Aufnahme mehr Informationen gegenüber der konventionellen Mammographie liefert, ist die diagnostische Aussagekraft doch anderen Verfahren wie der Magnetresonanztomographie oder dem Brustultraschall, welche zur definitiven Diagnostik von suspekten Läsionen in der Brust angewendet werden, unterlegen. Die im Vergleich zu diesen Verfahren aber relativ einfache Durchführung, die zeitsparende Beurteilung und der letztlich vergleichsweise geringe Kostenfaktor legen den Einsatz in jenem Bereich nahe, den die Mammographie derzeit ausfüllt.

Dementsprechend wird die Brusttomosynthese hauptsächlich kritisch mit der digitalen Vollfeldmammographie verglichen, welche als ebenfalls kostengünstiges Screeningverfahren weltweit etablieren konnte. Wenn die digitale Brusttomosynthese nun aber keine deutlich besseren, sondern „nur“ vergleichbare Ergebnisse liefert, warum sollten dann überhaupt neuere und somit teurere Tomosynthesegeräte die scheinbar vergleichbaren Mammographiegeräte ersetzen? In diesem Zusammenhang setzten sich frühere Studien hauptsächlich mit der Frage auseinander, ob die Brusttomosynthese nun besser in Bezug auf Sensitivität und Spezifität sei als die Mammographie, oder eben nicht.

Derzeit gibt es wenige Studien, mit geringer Zahl von Patientinnen, nicht direkt vergleichbare Versuchsanordnungen, potentiell Selektionsbias zugunsten der Mammographie und zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Zusammengefasst lässt sich aber aus den Studien herauslesen, dass die Brusttomosynthese als



Screeningverfahren in Bezug auf die Sensitivität, wenn derzeit nicht besser, dennoch vergleichbar gut abschneidet.

Aus diesen Studien konnten aber weitere Aspekte ausgeforscht, oder zumindest vermutet werden, welche, sofern diese weiter erforscht und nachgewiesen können, die Tomosynthese letztlich attraktiv genug machen könnten, um die Mammographie abzulösen, obwohl deren Krebserkennungsrate möglicherweise gar nicht besser ist. Die nachfolgenden Aspekte müssen dabei berücksichtigt werden:

Studien haben berichtet [24], dass die Brusttomosynthese bessere Ergebnisse für jene Radiologen liefere, welche weniger Jahre Berufserfahrung mit Mammographie haben, als jene welche schon länger Mammographieaufnahmen beurteilen. Dies legt die Idee nahe, dass der Einsatz der Brusttomosynthese möglicherweise gleich gute Ergebnisse bei einer kürzeren Ausbildungszeit und Berufserfahrung liefern könne.

Die Brusttomosynthese erlaubt im Gegensatz zur Mammographie eine deutlich bessere Befundung von Patienten mit dichtem Brustgewebe, welches besonders bei jüngeren Patientinnen und bei jenen Patientinnen, die eine Hormonersatztherapie untergehen, vorliegt. Dies könnte eventuell Vorteile in der Früherkennung bei Hochrisiko-Patientinnen bringen.

Auch wenn die Tomosynthese nicht unbedingt mit einer höheren Karzinomdetektionsrate einhergeht, zeigen erste Ergebnisse eine hohe Spezifität. Das wirkt sich direkt auf die Recall-Rate aus [27], deren Senkung mit einer geringeren Zahl an Nachfolgeuntersuchungen und damit Strahlenexposition einhergeht. Damit könnte sich nicht nur die physische und psychische Belastung der Patientinnen vermindern, sondern es könnte auch mit Gesamtkostensenkungen des Brustkrebsscreenings zu rechnen sein.

Bereits jetzt ist der Einsatz von computerunterstützter Diagnostik „computer-assisted diagnosis“, CAD) in der Mammographie weit verbreitet. Ein limitierender

Faktor stellt hierbei allerdings der relativ geringe Datensatz dar, aus welchem die Computeralgorithmen ihre Schlüsse ziehen (zwei Projektionen). Die weitaus größeren Datensätze der Brusttomosynthese (dutzende Schichtbilder) bieten die Möglichkeit, noch mehr Informationen bei der Berechnung einzubeziehen und möglicherweise genauere Aussagen zu verdächtigen Läsionen zu ziehen und damit die Leistung der beurteilenden Radiologen noch besser zu unterstützen.

Letztlich muss erwähnt werden, dass obwohl die ersten Brusttomosynthesegeräte bereits in der Praxis eingesetzt werden, die zugrundeliegende Technik noch jung ist. Die Materialwahl, die Aufnahmemodalitäten und letztlich die Berechnungsalgorithmen unterliegen stetiger Veränderung und besonders anhand der Rückmeldungen vom Routineeinsatz der ersten kommerziellen Systeme und der steigenden Studienzahl ist mit einer Weiterentwicklung dieser Technik zu rechnen.

Unter Berücksichtigung der weiteren Entwicklungen ist nicht auszuschließen, dass die Brusttomosynthese auf längere Sicht Aspekte entwickelt, die sie als Screeningverfahren medizinisch attraktiver machen könnte als die Mammographie. Zum aktuellen Zeitpunkt lässt sich vom wissenschaftlichen Standpunkt aus aber weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit gegenüber den etablierten Methoden beweisen. Der Einsatz der digitalen Brusttomosynthese im Routinebetrieb ist gerechtfertigt.

## 4 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2011. [Online].; 2012  
[cited 2013 07 15. Available from: HYPERLINK  
"https://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET\_NATIVE\_  
FILE&dID=131915&dDocName=068646"  
[https://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET\\_NATIVE\\_FILE&dID=131915&dDocName=068646](https://www.statistik.at/dynamic/wcmsprod/idcplg?IdcService=GET_NATIVE_FILE&dID=131915&dDocName=068646) .
2. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2009: p. 716-26, W-236.
3. Tabár L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology. 2011: p. 658-663.
4. European Commission. Eurostat. [Online].; 2009 [cited 2013 03 03. Available from: HYPERLINK  
"http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics\_explained/index.php/Breast\_cancer\_screening\_statistics"  
[http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics\\_explained/index.php/Breast\\_cancer\\_screening\\_statistics](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Breast_cancer_screening_statistics) .
5. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Annals of internal medicine. 2003: p. 168-175.

6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012: p. 10-29.
  
7. Bundesministerium für Gesundheit. Brustkrebs-Früherkennung. [Online].; 2013 [cited 2013 09 17. Available from: HYPERLINK "http://www.bmg.gv.at/home/Gesundheitsleistungen/Brustkrebs\_Fruherkennung/"  
[http://www.bmg.gv.at/home/Gesundheitsleistungen/Brustkrebs\\_Fruherkennung/](http://www.bmg.gv.at/home/Gesundheitsleistungen/Brustkrebs_Fruherkennung/).
  
8. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. Annals of internal medicine. 2011: p. 481-492.
  
9. Rawashdeh MA, Lee WB, Bourne RM, Ryan EA, Pietrzyk MW, Reed WM, et al. Markers of Good Performance in Mammography Depend on Number of Annual Readings. Radiology. 2013.
  
10. Perry N, Puthaar E. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed.. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
  
11. Semturs F, Sturm E, Gruber R, Helbich TH. Physikalische Aspekte der verschiedenen Tomosynthesesysteme. Der Radiologe. 2010: p. 982-990.
  
12. Hellerhoff K. Digitale Brusttomosynthese. Der Radiologe. 2010: p. 991-998.

13. Park JM, Franken EA, Garg M, Fajardo LL, Niklason LT. Breast tomosynthesis: present considerations and future applications. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2007: p. S231-40.
14. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. Medical physics. 2013: p. 014301.
15. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part II. Image reconstruction, processing and analysis, and advanced applications. Medical physics. 2013: p. 014302.
16. Olgar T, Kahn T, Gosch D. Average glandular dose in digital mammography and breast tomosynthesis. RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin. 2012: p. 911-918.
17. Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, Kopans DB, Castleberry DE, Opsahl-Ong BH, et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. Radiology. 1997: p. 399-406.
18. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, Henrichsen TL, Bendel EC, Brandt SR, et al. Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting. AJR. American journal of roentgenology. 2013: p. 291-298.

19. Hakim CM, Chough DM, Ganott MA, Sumkin JH, Zuley ML, Gur D. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic environment: A subjective side-by-side review. *AJR. American journal of roentgenology*. 2010: p. W172-6.
20. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama-Moghadam S, Klein KA, Jeffries DO, Pinsky RW, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology*. 2012: p. 61-68.
21. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013: p. 47-56.
22. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology*. 2013: p. 104-113.
23. Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, Berclaz G, Ciriolo M, Buser K, et al. Value of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and in women recalled from screening. *AJR. American journal of roentgenology*. 2013: p. 226-231.
24. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology*. 2012: p. 788-796.

25. Gennaro G, Hendrick RE, Ruppel P, Chersevani R, Di Maggio C, La Grassa M, et al. Performance comparison of single-view digital breast tomosynthesis plus single-view digital mammography with two-view digital mammography. *European radiology*. 2013: p. 664-672.
26. Svahn T, Andersson I, Chakraborty D, Svensson S, Ikeda D, Förnvik D, et al. The diagnostic accuracy of dual-view digital mammography, single-view breast tomosynthesis and a dual-view combination of breast tomosynthesis and digital mammography in a free-response observer performance study. *Radiation protection dosimetry*. 2010: p. 113-117.
27. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology*. 2013: p. 89-95.
28. Nishikawa RM, Reiser I, Seifi P, Vyborny CJ, Hsieh J, Flynn MJ. A new approach to digital breast tomosynthesis for breast cancer screening. In...: SPIE; 2007. p. 65103C-65103C-8.
29. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Anesi V, Burlon S, Cauli E, et al. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time. *The British journal of radiology*. 2012: p. e1174-8.

30. Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ, et al. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *AJR. American journal of roentgenology*. 2010: p. 362-369.
31. Hologic. Schulungsangebot für die Digitale Brusttomosynthese. [Online].; 2013 [cited 2013 04 15. Available from: HYPERLINK "http://www.hologic.com/en/medical-professionals/online-home/breast-tomosynthesis/training-requirements/radiologist/%20" <http://www.hologic.com/en/medical-professionals/online-home/breast-tomosynthesis/training-requirements/radiologist/>.
32. American College of Radiology. BI-RADS(r) - Mammography, Fourth Edition. [Online].; 2003 [cited 2013 05 29. Available from: HYPERLINK "http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS/Mammography" <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS/Mammography>.
33. U.S. Food and Drug Administration. Selenia Dimensions 3D System - P080003. [Online].; 2011 [cited 2013 09 17. Available from: HYPERLINK "http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm246400.htm" <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm246400.htm>.



34. MD Buyline. U.S. Breast Tomosynthesis Market – Is Change on the Horizon? [Online].; 2013 [cited 2013 09 17. Available from: HYPERLINK "http://www.mdbuyline.com/u-s-breast-tomosynthesis-market-is-change-on-the-horizon" \l "sthash.z7pXnZJs.dpbs" <http://www.mdbuyline.com/u-s-breast-tomosynthesis-market-is-change-on-the-horizon#sthash.z7pXnZJs.dpbs> .
35. I.M.S. DBT (Digital Breast Tomosynthesis) Giotto Tomo. [Online].; 2013 [cited 2013 04 25. Available from: HYPERLINK "http://www.imsitaly.eu/19/dbt" <http://www.imsitaly.eu/19/dbt> .
36. Planmed. Advanced Breast Care Solutions. [Online].; 2005 [cited 2013 04 25. Available from: HYPERLINK "http://www.planmed.com/pdf/Planmed%20Nuance%20Full%20Field%20Digital%20Mammography%20%28FFDM%29.pdf" <http://www.planmed.com/pdf/Planmed%20Nuance%20Full%20Field%20Digital%20Mammography%20%28FFDM%29.pdf> .
37. General Electrics. GE Healthcare submits the final module of its premarket approval application (PMA) for GE Breast Tomosynthesis option. [Online].; 2013 [cited 2013 09 17. Available from: HYPERLINK "http://www.genewscenter.com/Press-Releases/GE-Healthcare-submits-the-final-module-of-its-premarket-approval-application-PMA-for-GE-Breast-Tom-414b.aspx" <http://www.genewscenter.com/Press-Releases/GE-Healthcare-submits-the-final-module-of-its-premarket-approval-application-PMA-for-GE-Breast-Tom-414b.aspx> .

38. Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Abrams G, Ganott MA, Hakim C, et al. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *AJR. American journal of roentgenology*. 2011: p. 320-324.
39. Sidky EY, Pan X, Reiser IS, Nishikawa RM, Moore RH, Kopans DB. Enhanced imaging of microcalcifications in digital breast tomosynthesis through improved image-reconstruction algorithms. *Medical Physics*. 2009: p. 4920.
40. Zhang J, Yu C. A novel solid-angle tomosynthesis (SAT) scanning scheme. *Medical physics*. 2010: p. 4186-4192.
41. Yang G, Qian X, Phan T, Sprenger F, Sultana S, Calderon-Colon X, et al. Design and feasibility studies of a stationary digital breast tomosynthesis system. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2011: p. S220-S223.
42. Gur D, Zuley ML, Anello MI, Rathfon GY, Chough DM, Ganott MA, et al. Dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) screening using synthetically reconstructed projection images: an observer performance study. *Academic radiology*. 2012: p. 166-171.
43. Dromain C, Boyer B, Ferré R, Canale S, Delalogue S, Balleyguier C. Computed-aided diagnosis (CAD) in the detection of breast cancer. *European journal of radiology*. 2013: p. 417-423.

44. Carton AK, Gavenonis SC, Currivan JA, Conant EF, Schnall MD, Maidment ADA. Dual-energy contrast-enhanced digital breast tomosynthesis--a feasibility study. *The British journal of radiology*. 2010: p. 344-350.