

Aus dem Referenzzentrum Mammographie Berlin

DISSERTATION

**Minimal-invasive Biopsieverfahren im Mammographie-
Screening – Stellenwert und Ergebnisse**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annett Götting

aus Stollberg/Erzgebirge

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Kettritz
 2. Prof. Dr. med. U. Bick
 3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Sittek

Datum der Promotion: 23.06.2013

i. Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| i. | Inhaltsverzeichnis..... | I |
| ii. | Abbildungsverzeichnis | III |
| iii. | Tabellenverzeichnis | IV |
| iv. | Abkürzungen..... | VI |
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Das Mammakarzinom..... | 1 |
| 1.1.1 | Epidemiologie | 1 |
| 1.1.2 | Risikofaktoren | 2 |
| 1.1.3 | Mammadiagnostik..... | 4 |
| 1.1.4 | Histologie des Mammakarzinoms | 8 |
| 1.1.5 | Prognosefaktoren..... | 16 |
| 1.1.6 | Therapieoptionen des Mammakarzinoms | 20 |
| 2 | Ziele der Arbeit | 22 |
| 3 | Methodik | 23 |
| 3.1 | Mammographie-Screening in Berlin | 23 |
| 3.1.1 | Klientinnen und Rekrutierung..... | 24 |
| 3.1.2 | Aufnahmeerstellung und Befundung..... | 25 |
| 3.1.3 | Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) | 28 |
| 3.1.4 | Abklärung von auffälligen Befunden | 29 |
| 3.2 | Biopsieverfahren im Mammographie-Screening..... | 30 |
| 3.2.1 | Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (Core-Biopsie)..... | 31 |
| 3.2.2 | Stereotaktische Vakuumbiopsie..... | 32 |
| 3.2.3 | Histologische Begutachtung und B-Klassifikation | 37 |
| 3.3 | Erfassung und Auswertung der Daten..... | 38 |
| 3.3.1 | Biopsien im Mammographie-Screening | 38 |
| 3.3.2 | B3-Läsionen – Grenzfälle der Pathologie..... | 39 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 4 | Ergebnisse | 40 |
| 4.1 | Mammographie-Screening – Leistungs-und Qualitätsparameter..... | 40 |
| 4.2 | Minimal-invasive Biopsien im Rahmen der Screening-Abklärung..... | 42 |
| 4.2.1 | Diagnosegruppe B1 – Läsionen – Normales Drüsengewebe..... | 46 |
| 4.2.2 | Diagnosegruppe B2-Läsionen – Benigne Befunde | 47 |
| 4.2.3 | Diagnosegruppe B3-Läsionen – Befunde mit unsicherem Malignitätspotential | 50 |
| 4.2.4 | Diagnosegruppe B4-Läsionen – Verdächtig..... | 56 |
| 4.2.5 | Diagnosegruppe der B5-Läsionen – Maligne..... | 58 |
| 4.3 | Postoperative Ergebnisse..... | 60 |
| 4.3.1 | Therapieverfahren..... | 60 |
| 4.3.2 | Tumorstadien | 61 |
| 4.3.3 | Lymphknotenstatus..... | 62 |
| 4.3.4 | Grading der Malignome..... | 63 |
| 4.3.5 | Hormonrezeptoren der Malignome | 64 |
| 5 | Diskussion | 66 |
| 5.1 | Screening-Qualitätsparameter im Vergleich zu den Europäischen Empfehlungen | 66 |
| 5.2 | Minimal-invasive Biopsien | 72 |
| 5.2.1 | Verschiedene minimal-invasive Biopsiemethoden und ihre Treffsicherheit..... | 72 |
| 5.2.2 | Histologische Ergebnisse der minimal-invasiven Biopsien..... | 74 |
| 5.3 | Prognosefaktoren der malignen Befunde | 79 |
| 5.3.1 | Tumorgröße | 79 |
| 5.3.2 | Andere Prognosefaktoren | 80 |
| 5.4 | Therapieverfahren | 81 |
| 5.5 | Schlussfolgerungen und Ausblick..... | 82 |
| 6 | Zusammenfassung | 84 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 86 |
| 8 | Erklärung | 100 |
| 9 | Lebenslauf | 101 |
| 10 | Danksagung | 103 |

ii. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Die häufigsten Tumorlokalisationen unter allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008
- Abb. 2: Flussdiagramm der organisatorischen Schritte von der Einladung bis zur Aufnahmeerstellung
- Abb. 3: Untersuchungsschritte von der Aufnahmeerstellung bis zur histologischen Diagnose
- Abb. 4: Mehrwegstanzbiopsiepistole mit 14-Gauge-Einmalbiopsienadel
- Abb. 5: Stereotaxietisch (a) mit computergesteuerter Biopsieeinheit (b), Vakuumeinheit (c) und digitaler Röntgenröhre (d)
- Abb. 6: Technische Anordnung der VSB nach Einschuss der Biopsienadel.
- Abb. 7: Kontrollaufnahmen vor und nach der Biopsie
- Abb. 8: Kontrollaufnahme nach Clipmarkierung (links); Präparatradiographie nach Biopsie (rechts)
- Abb. 9: Übersicht über die Biopsien im Mammographie-Screening von Juli 2006 bis Ende 2009 in relativen und absoluten Häufigkeiten
- Abb. 10: Lokalisation der biopsierten Läsionen im Verhältnis zur betroffenen Seite mit einer deutlichen Präferenz der oberen äußeren Quadranten
- Abb. 11: Übersicht über alle B-Klassifikationen der Biopsien von 2006 bis 2009
- Abb. 12: Prozentuale Häufigkeiten der Therapieempfehlung nach Stanzbiopsie
- Abb. 13: Häufigkeiten der verschiedenen Biopsieverfahren, die zu einer B3-Diagnose führten
- Abb. 14: Häufigkeiten der verschiedenen Mikrokalk-Morphologie, entsprechend der Dokumentation in Mammasoft
- Abb. 15: Anteil der einzelnen Biopsieverfahren an der Diagnosegruppe der B5-Läsionen
- Abb. 16: Primäre operative Therapie nach maligner Diagnose

iii. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: B-Kategorien 1-5 und deren histopathologisches Korrelat
- Tab. 2: WHO-Klassifikation der histologischen Formen des Mammakarzinoms
- Tab. 3: Van-Nuys-Prognostic-Index für DCIS
- Tab. 4: Histologische Merkmale, Häufigkeiten und Tumorrisiko der LIN
- Tab. 5: TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom nach der 7. Edition der UICC
- Tab. 6: Gradingkriterien modifiziert nach Elston und Ellis
- Tab. 7: Nottingham-Prognostic-Index und 15-Jahres-Überleben
- Tab. 8: Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner
- Tab. 9: BI-RADS Kategorien und Handlungsempfehlungen des American College of Radiology
- Tab. 10: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin
- Tab. 11: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin, Tumorstadien
- Tab. 12: Verteilung der B-Klassifikation bei den verschiedenen Biopsieverfahren
- Tab. 13: Häufigkeit der B-Klassifikation in Abhängigkeit von den verschiedenen Biopsieverfahren
- Tab. 14: Unterschiedliche Altersverteilung nach B-Klassifikation
- Tab. 15: Aufstellung der als B1 klassifizierten histologischen Entitäten bei Erst- und Re-Biopsie
- Tab. 16: Verteilung der histologischen B2-Diagnosen in Abhängigkeit von den verschiedenen Biopsieverfahren
- Tab. 17: Die Diagnosen der Exzisionsbiopsien und der Re-Biopsien mit abschließender Histologie
- Tab. 18: Mikrokalzifikationen und ihr Malignitätsanteil
- Tab. 19: Aufstellung der histopathologischen Diagnosen in der Kategorie B3 nach minimal-invasiver Biopsie
- Tab. 20: Handlungsempfehlungen nach Biopsie mit B3-Diagnose
- Tab. 21: Anteil maligner Veränderungen nach Exzisionsbiopsie der unterschiedlichen B3-Läsionen
- Tab. 22: Anteil maligner Veränderungen nach Exzisionsbiopsie der AEPDT
- Tab. 23: Histologische Entitäten nach Resektion auf Grund einer B3-Diagnose

- Tab. 24: Vergleich der prä- und postoperativen Histologien im Hinblick auf Malignitätsrate und Verhältnis zu Prädilektionsläsionen wie der AEPDT
- Tab. 25: Verteilung der malignen Diagnosen unter den Biopsien mit B5-Ergebnis
- Tab. 26: Verteilung der einzelnen Tumorstadien bei 711 Frauen
- Tab. 27: Aufstellung der postoperativen Lymphknotenstadien, insgesamt und nach Sentinel-Node-Biopsie
- Tab. 28: Verteilung der Gradingstufen innerhalb der verschiedenen Histologien
- Tab. 29: Gradingverteilung der invasiven Karzinome in Bezug auf das Tumorstadium
- Tab. 30: Anzahl der positiven und negativen Expression von Hormonrezeptoren bei den einzelnen invasiven Karzinomen
- Tab. 31: Expression von HER2/neu bei den invasiven Karzinomen
- Tab. 32: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin, Vergleich der Qualitätsparameter mit denen der EU-Guidelines
- Tab. 33: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin, Vergleich der Tumorstadien mit denen der EU-Guidelines
- Tab. 34: Verteilung der unterschiedlichen B3-Läsionen und deren Anteil maligner Veränderungen nach Exzisionsbiopsie im Vergleich mit den Ergebnissen der Münsteraner Arbeitsgruppe
- Tab. 35: Malignitätswahrscheinlichkeit nach minimal-invasiver Diagnose einer papillären Läsion mit und ohne Atypie in der Literatur und der vorliegenden Arbeit

iv. Abkürzungen

| | |
|-----------|--|
| ACR | American College of Radiology |
| ADH | Atypische duktale Hyperplasie |
| AEPDT | Atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ |
| ALH | Atypische lobuläre Hyperplasie |
| BET | Brusterhaltende Therapie |
| BIRADS | Breast Imaging Reporting And Data System |
| BMV-Ä | Bundesmantelvertrag für Ärzte |
| BRCA | Breast-Cancer-Susceptibility-Gen |
| CLIS/LCIS | Carcinomalobulare in situ |
| DCIS | Duktales Carcinoma in situ |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| FEA | Flache epitheliale Atypie |
| FISH | Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| LN/LIN | Lobuläre (intraepitheliale) Neoplasie |
| MRM | Magnetresonanztomographie der Mamma |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NHSBSP | NHS-Breast-Screening-Programme |
| PPV | Positiv prädiktiver Wert (positive predictive value) |
| PVÄ | Programmverantwortliche Ärzte |
| TDLE | Terminale duktaulo-lobuläre Einheit |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| VNPI | Van-Nuys-Prognostic-Index |
| VSB | Vakuumbiopsie der Brust |

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau weltweit mit der höchsten Neuerkrankungsrate (Inzidenz) und der höchsten Mortalitätsrate (1). Nach Angaben der IARC (International Agency for Research on Cancer) erkranken jährlich weltweit etwa 1,4 Mio. Frauen an Brustkrebs (23%), ca. 500.000 (14%) sterben daran. Somit ist das Mammakarzinom eine häufige und ernst zu nehmende Erkrankung.

Obwohl das Mammakarzinom heutzutage gute Heilungschancen hat (5-Jahres-Überlebensrate 83-87%), sinkt die Mortalitätsrate in Deutschland nur wenig (die Fallzahlen sind bis 2008 gleichbleibend bei ca. 17.000/Jahr gewesen). Die Inzidenz ist hingegen seit 1998 stetig angestiegen.

Schätzungen des Robert-Koch-Instituts zufolge erkrankten im Jahre 2007 etwa 66.500 Frauen an Brustkrebs, bei 17.000 endete die Krankheit tödlich (2). Im Jahr 2008 wurde bei ca. 72.000 Frauen Brustkrebs diagnostiziert, die Sterberate war gleichgeblieben. (2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, vier Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Brustkrebs ist somit häufiger bei Frauen über 50 Jahren, jedoch sind bei Diagnosestellung ca. 11.000 Frauen jünger als 50 Jahre. Das Risiko, irgendwann im Leben an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 10%, d.h. jede zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs.

Ebenso wie in Deutschland sinken die Mortalitätsraten von Brustkrebs in anderen höher entwickelten Nationen in Nord- und Westeuropa, den U.S.A, Kanada und Australien. Dies wird vor allem auf die Früherkennung durch Mammographiescreening und die stetig verbesserten Therapiekonzepte zurückgeführt (3)(4). In den asiatischen Ländern ist die Inzidenz insgesamt niedriger (aber ansteigend), bei einem mittleren Erkrankungsalter von 40-45 Jahren. Die Mortalität ist jedoch hoch (1).

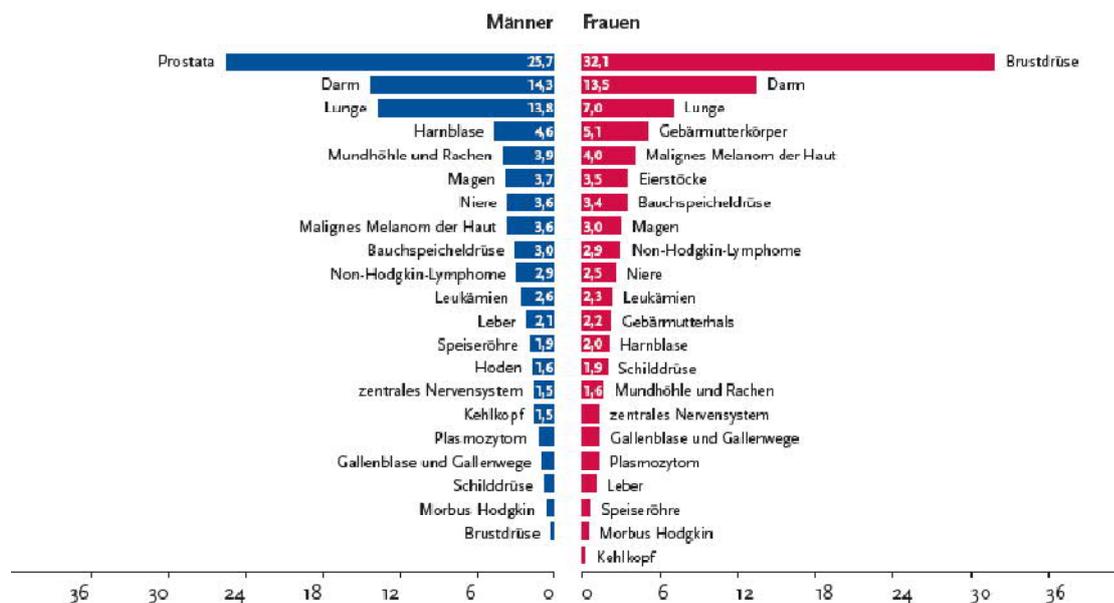


Abbildung 1: Die häufigsten Tumorlokalisationen unter allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008 (2)

1.1.2 Risikofaktoren

Warum und unter welchen Umständen ein Mammakarzinom entsteht, ist nicht bekannt, jedoch weiß man inzwischen, dass sowohl genetische Prädisposition, als auch Umweltfaktoren und Lebensstil bei der Ätiologie eine Rolle spielen.

Bei etwa 5-10% der an Brustkrebs erkrankten Frauen liegt eine Genmutation als Ursache vor (5). Am häufigsten befindet sich diese Mutation auf den 1990 in Berkeley, Carlifornia, entdeckten Breast-Cancer-Susceptibility-Genen BRCA 1 und BRCA 2. Es handelt sich hierbei um sogenannte Tumorsuppressorgene, die auf dem langen Arm von Chromosom 17 lokalisiert sind und deren Aufgabe es ist, Doppelstrangbrüche der DNA zu reparieren (6). Fehlt dieses Gen oder ist es beschädigt, gehen die betroffenen Zellen normalerweise zugrunde. Studien haben jedoch gezeigt, dass sich dieser Mechanismus in den Zellen der Brustdrüse und der Eierstöcke ins Gegenteil verkehrt: hier gehen die Zellen mit dem beschädigten Gen nicht unter, sondern vermehren sich unkontrolliert. Der Grund für diese überschießende Reaktion ist bisher unbekannt. Einige Forschungsgruppen vermuten einen Zusammenhang mit den bei Frauen seit der

Pubertät erhöhten Östrogenspiegeln (7), andere die dann fehlende Interaktion mit dem Tumorsuppressorgen p53, das ebenfalls auf Chromosom 17 lokalisiert ist (8).

Frauen, die von dieser autosomal-dominanten Mutation betroffen sind, haben ein Lebenszeitrisko von nahezu 80%, an Brustkrebs zu erkranken(9). Für ein Ovariakarzinom beträgt das Risiko ca. 60% bei BRCA 1-Mutationen, etwas weniger für BRCA 2 (9). Hier sind regelmäßige Mammographie und Sonographie der Brust, jährliche MRT-Untersuchungen und jährliche gynäkologische Vorsorge von größter Bedeutung, um ein Karzinom früh zu erkennen. Eine genetische Testung ist sinnvoll, wenn unter mütterlichen Verwandten häufiger Brustkrebs auftritt, da das Risiko einer Brustkrebserkrankung hier um 1,2-3% erhöht ist und das Erkrankungsalter tendenziell niedriger ist (10). Das Erkrankungsrisiko bei nicht von der Mutation betroffenen Frauen in solchen Familien entspricht wiederum dem Durchschnitt (11).

Über diese eindeutige genetische Disposition hinaus werden noch einige weitere hereditäre Faktoren vermutet, die eine familiäre Häufung ohne BRCA-Mutation erklären können. Bei den meisten Frauen mit einem invasiven Karzinom liegt jedoch kein bisher nachweisbarer Gendefekt vor.

Die genetische Komponente der Brustkrebserkrankung ist Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten. Man weiß heute, dass die Genetik eines Mammakarzinoms auch im Hinblick auf Prognose, Therapieansatz und Invasivität bzw. Aggressivität von Bedeutung ist. So ist es beispielsweise gelungen, durch Genamplifikation das Ansprechen auf eine Chemotherapie und die Prognose eines Karzinoms schon vor Therapiebeginn festzustellen (12).

Als wichtige ätiologische Komponente werden hormonelle Einflüsse angenommen: Hier spielen vor allem Östrogenexposition und -expression eine Rolle. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass genetische Variationen am Östrogenrezeptor die Entstehung eines Mammakarzinoms begünstigen (13). Die langjährige postmenopausale Hormonersatztherapie wird seit Jahren als Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms diskutiert und ist heute bis auf strenge Indikationsstellungen obsolet (14). Auch frühe Menarche, späte Menopause, späte oder keine Schwangerschaften, Lebensstil, Körpergewicht und Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) haben einen Einfluss auf die Entstehung von Brustkrebs (15)(16)(17). Da asiatische Frauen deutlich seltener von Brustkrebs betroffen sind, die Erkrankung jedoch häufiger

auftritt, wenn sie in westlichen industrialisierten Ländern leben, nimmt man einen Zusammenhang mit Ernährungsgewohnheiten und Zugang zu moderner und schneller medizinischer Hilfe an (18).

Auch bei Männern kann ein Mammakarzinom auftreten (19). Meist handelt es sich um hochmaligne Karzinome mit Mutation von BRCA 2. Dies ist allerdings sehr selten (Verhältnis w:m nahezu 100:1), weshalb ich mich im Folgenden ausschließlich auf das Mammakarzinom der Frau beziehe.

1.1.3 Mammadiagnostik

1.1.3.1 Mammographie-Screening

Die Diagnostik von Brustkrebs als der häufigsten malignen Erkrankung der Frau ist in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert worden. Dies ist vor allem der digitalen Mammographie und der Verbesserung der minimal-invasiven Biopsietechniken geschuldet (20). Zudem wurden in interdisziplinärer und internationaler Zusammenarbeit Qualitätsrichtlinien erarbeitet, die sowohl eine Objektivierung der diagnostischen Ergebnisse, als auch ein standardisiertes Vorgehen zur Qualitätssicherung beinhalten (21).

Seit 2005 wird in Deutschland das Mammographie-Screening als Früherkennungsdiagnostik durchgeführt. Ziel ist eine flächendeckende Früherkennungsuntersuchung aller asymptomatischen Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, da hier die Inzidenzrate am höchsten ist (2) und die digitale Mammographie in dieser Altersgruppe die höchste Sensitivität und Spezifität zeigt (22). Eine Ultraschalluntersuchung der Brust ist im Screening primär nicht vorgesehen, erfolgt aber im Rahmen der Abklärung bei unklaren Herdbefunden, da hier durch Ergänzung der Mammographie durch die Ultraschalluntersuchung die Spezifität gesteigert werden kann.

Die Einladung erfolgt in zweijährigem Abstand und enthält einen Terminvorschlag. Die Teilnahme ist freiwillig. Einladungswesen, Durchführung und Schulung der Mitarbeiter bzw. der beteiligten Ärzte, sowie die Wahrung des Datenschutzes werden gemäß den

Europäischen Leitlinien durchgeführt (21) und im Bundesmantelvertrag für Ärzte (BMV-Ä) geregelt (23).

Die Träger des Programms sind die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Spitzenverbände der Krankenkassen. Beide Träger haben die Kooperationsgemeinschaft Mammographie gegründet, der die Durchführung und organisatorische Leitung des Mammographie-Screening-Programms obliegt. Zur technischen Überwachung, Qualitätssicherung sowie Aus- und Fortbildung der Mitarbeiter der Screening-Einheiten wurden 5 Referenzzentren gegründet, denen regional 15-23 Screening-Einheiten zugeordnet sind. Leiter der Referenzzentren sind in der Mammadiagnostik erfahrene Ärzte und Ärztinnen, die gleichzeitig als Programmverantwortliche Ärzte (PVÄ) einer dem Referenzzentrum zugeordneten Screeningeinheit tätig sind. Deutschlandweit wurden 94 Screeningeinheiten gebildet, die von einem oder zwei PVÄ geleitet werden. Die PVÄ erhalten von den Kassenärztlichen Vereinigungen den Versorgungsauftrag in einer bestimmten Region für durchschnittlich 1 Million Einwohner bzw. 120 Tausend anspruchsberechtigte Frauen. Alle Screeningeinheiten werden zertifiziert und regelmäßig rezertifiziert.

1.1.3.2 Minimal-invasive Biopsieverfahren im Mammographie-Screening

Die Technik der perkutanen Nadelbiopsie der Brust wurde erstmalig in den 1980er Jahren publiziert und erreichte bereits damals bei korrekter Durchführung eine Treffsicherheit von über 80% (24). In den folgenden Jahren haben sich die minimal-invasiven Biopsieverfahren gegenüber der offenen chirurgischen Probeexzision vor allem durch die Zeitersparnis, die rasche und ambulante Durchführbarkeit, sowie die geringe Belastung für die Patientin, insbesondere durch die niedrige Komplikationsrate, etabliert und diese weitgehend abgelöst.

Mit Einführung eines flächendeckenden Mammographie-Screening-Programms in Deutschland 2005 wurden neben der radiologischen Bildgebungs- und Befundungstechnik auch die invasiven diagnostischen Verfahren in ihrer Wertigkeit überprüft und einer strengen Qualitätskontrolle unterworfen. Bei Auswahl des für die Indikationsstellung geeigneten Biopsieverfahrens ist eine hohe Treffsicherheit gegeben, die eine eindeutige maligne Diagnose zuverlässig stellen kann und eine gute

präoperative Therapieplanung erlaubt. Zugleich werden benigne Befunde mit ausreichender Treffsicherheit identifiziert, sodass eine operative Klärung solcher Läsionen vermieden werden kann, was gerade im Hinblick auf die psychische Belastung für die Frau und der mit der Abklärung unklarer Befunde verbundenen Kosten für Screeningprogramme ein wichtiges Kriterium ist.

1.1.3.2.1 Sonographisch gestützte Stanzbiopsie

Die sonographisch gestützte Stanzbiopsie eignet sich besonders für sonographisch darstellbare, palpable oder non-palpable Herdbefunde. Indikationen sind einerseits die Diagnosesicherung eines mammographisch oder sonographisch malignitätsverdächtigen Herdes oder die Abklärung einer suspekten Läsion. Sie wurde Anfang der 1980er Jahre in Anlehnung an die Feinnadelaspirationszytologie entwickelt und hat diese rasch abgelöst. Ausschlaggebend für die breite Anwendung sind vor allem die Möglichkeit einer Aussage über Tumoreigenschaften wie Invasivität und Hormonrezeptoren einer prämaligen oder malignen Veränderung und eine definitive Diagnose benigner Läsionen bei geringem Kostenaufwand. Gegenüber anderen bildassistierten Biopsieverfahren ist dieses das am wenigsten aufwändige, sowohl für den Untersucher als auch für die betroffene Patientin, und es bedeutet keine Belastung durch ionisierende Strahlung (25).

1.1.3.2.2 Mammographisch gestützte Vakuumbiopsie

Mit der Einführung eines flächendeckenden Screening-Programms wurde die Mammadiagnostik zunehmend mit okkulten, nur mammographisch sichtbaren Mikroverkalkungen konfrontiert, die in vielen Fällen einer histologischen Abklärung bedurften, jedoch in über 50% der Fälle benignen Natur waren (26). Durch die Einführung der mammographisch gesteuerten Vakuumbiopsie gelang die repräsentative Entnahme von Mikrokalk-tragendem Gewebe. Diese ist die Voraussetzung für eine exakte histologische Diagnose. Indikationen für die stereotaktische Vakuumbiopsie sind vor allem Mikroverkalkungen, in seltenen Fällen auch Architekturstörungen oder kleine

Herdbefunde, die sonographisch nicht sicher darzustellen sind und sich somit nicht für die sonographisch geführten Stanzbiopsie eignen (27). Die stereotaktische Vakuumbiopsie ist aufwändiger als die sonographische Stanzbiopsie und beinhaltet die Applikation ionisierender Strahlung, wenngleich heutzutage in sehr geringer Dosis. Wie bei der sonographisch gestützten Biopsie ist auch bei diesem Verfahren eine hohe Treffsicherheit mit guter radiologisch-pathologischer Korrelation gegeben (28).

1.1.3.3 B-Klassifikation

Die durch eine Biopsie gewonnenen Gewebezylinder werden histopathologisch begutachtet und durch den Pathologen einer repräsentativen Diagnosegruppe zugeordnet (B-Kategorie 1-5). Die Inhalte dieser Diagnosegruppen wurden vom NHS Breast Screening Programme veröffentlicht (29). Die Gruppe B1 repräsentiert normales Gewebe; Befunde der Gruppe B5 zeigen ein eindeutig malignes Zellmuster (Tabelle 1). Die Einordnung in eine der fünf Diagnosegruppen soll dabei keine endgültige Diagnose darstellen, sondern die Planung des weiteren Procedere lenken und ermöglichen.

Tabelle 1: B-Kategorien 1-5 und deren histopathologisches Korrelat (29)

| B-Kategorie | Beschreibung | Bedeutung |
|--------------------|---|--|
| B1 | Normales Drüsengewebe | Läsion verfehlt; Hamartom, Lipom |
| B2 | Benigne | z.B. Fibroadenome, fibrös-zystische Mastopathie, sklerosierende Adenose, Fettgewebsnekrose, Abszess |
| B3 | Benigne mit unklarem Malignitätspotential | z.B. ADH, Phylloides-Tumor, Papillome, FEA, radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion, LIN 1 und LIN 2 |
| B4 | Malignitätsverdacht | vermutlich maligne Läsion, die aus technischen Gründen nicht eindeutig beurteilbar ist; teilweise in Abgrenzung zu B3. |
| B5 | Maligne | z.B. invasives Karzinom, Carcinoma in situ |

1.1.4 Histologie des Mammakarzinoms

Bei bösartigen Veränderungen der Brust handelt es sich in den meisten Fällen um eine Erkrankung des Epithels, ein Karzinom (*lat. Mamma = Brust, lat. Carcinoma = Krebsgeschwulst*), in über 95 Prozent der Fälle um ein Adenokarzinom.

Darüber hinaus wurden Sarkome der Brust beschrieben, z.B. das Hämangiosarkom, das als der aggressivste bösartige Tumor der Brust gilt(30). Ein weiterer seltener Tumor ist das Cystosarkomaphylloides, die maligne Version des dem Fibroadenom verwandten Phylloides-Tumors, der in über 70% der Fälle gutartig ist (30). Auch Metastasen und Lymphome, sowie eine Reihe weiterer bösartiger Zellveränderungen, können sich in der Brust manifestieren. Da das Karzinom jedoch am häufigsten ist, beziehen sich die gängigen Klassifikationen und Therapieregimes hauptsächlich auf diese histologische Subform.

Die verschiedenen histologischen Subformen des Mammakarzinoms sind 1981 von der WHO in einer überarbeiteten Version klassifiziert (31) und 1992 von Rosen und Oberman erweitert worden (32) (Tab. 2).

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der histologischen Formen des Mammakarzinoms nach Rosen und Oberman 1993 (32)

| Invasive Karzinome | | Nicht invasiv |
|--------------------------------|---|---|
| Invasiv duktales Karzinom | mit Paget-Erkrankung der Brustwarze | Ductales Carcinoma in situ (DCIS) bzw. Carcinoma ductale in situ (CDIS) |
| | mit prädominierender intraduktaler Komponente | Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) bzw. Carcinoma lobulare in situ (CLIS) |
| | nicht weiter spezifiziert | |
| Invasiv lobuläres Karzinom | | |
| Muzinöses Karzinom | | |
| Invasiv papilläres Karzinom | | |
| Medulläres Karzinom | | |
| Tubuläres Karzinom | | |
| Adenoid-zystisches Karzinom | | |
| Invasiv kribriiformes Karzinom | | |
| Apokrines Karzinom | | |
| Lipidreiches Karzinom | | |
| Glykogenreiches Karzinom | | |
| Inflammatorisches Karzinom | | |

In der überarbeiteten Klassifikation wurde insbesondere die Paget-Erkrankung der Brustwarze als histologische Sonderform des duktales Karzinoms berücksichtigt, bei der eine ekzematöse Hautveränderung der Brustwarze mit nässenden Erosionen zusammen mit einem Carcinoma in situ in den großen Ausführungsgängen auftritt, das später in ein invasiv-duktales Karzinom übergehen kann (30-50% der Fälle) (33).

Als weitere wichtige Sonderform des Mammakarzinoms ist das Inflammatorische Karzinom zu nennen, das etwa 2,5% aller Mammakarzinome ausmacht und klinisch als entzündliche Hautrötung und –schwellung imponiert. Histologisch handelt es sich immer um ein fortgeschrittenes Karzinom mit Hautbefall und Lymphangiosiscarcinomatosa.

Diese Tumorform ist gekennzeichnet durch besonders aggressives Wachstumsverhalten, eine rasche Metastasierung und bei Auftreten in frühem Alter mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 5% (34).

1.1.4.1 Das duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das Duktale Carcinoma in situ (DCIS) ist charakterisiert durch eine intraduktale neoplastische Proliferation von Epithelzellen ohne Stromainvasion, die sich segmental im Drüsenbaum ausbreitet und üblicherweise von den terminalen Gangsegmenten (TDLE) und nur selten von den großen Ausführungsgängen (Morbus Paget) ausgeht. Die Basalmembran wird hierbei nicht durchbrochen (35). 5-30% aller Mammakarzinome weisen ein DCIS auf, 95% aller in-situ-Karzinome sind ein DCIS. Die Pathogenese ist bisher weitgehend unbekannt. Man nimmt an, dass sich die Karzinomzellen in den gefäßführenden Anteilen des Gangsystems eines Drüsenläppchens ausbreiten und über Anastomosen benachbarte Drüsenlappen befallen. Anhand des histologischen Erscheinungsbildes lassen sich unterschiedliche Krankheitsbilder und Risikogruppen ableiten, die von klinischer Inapparenz bis zum tastbaren Herdbefund reichen. Die Prognose des DCIS hängt entscheidend von der Tumorausdehnung, der Kernmalignität und dem tumorfreien Exzidatrand ab (35).

In den letzten Jahren ist die Zahl der isoliert diagnostizierten DCIS signifikant angestiegen, sodass nun die in-situ-Karzinome etwa 20-25% aller neudiagnostizierten Mammakarzinome ausmachen (36). Dafür nimmt man vor allem die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten wie digitale hochauflösende Mammographie und

vermehrte Kontrastmittel-MRT-Untersuchungen als Hauptursache an, allerdings steigt die Anzahl der Erstdiagnosen eines in-situ-Karzinoms im Alter unter 50 Jahren, während die Neudiagnosen bei über 50-jährigen seit 2003 stagniert (37). Für die Therapieempfehlungen und das weitere diagnostische Vorgehen, gerade im Hinblick auf Primärprävention, ist die Wahrscheinlichkeit der Transition in ein invasives Karzinom von großer Bedeutung. Ob und wann ein in-situ-Karzinom die Basalmembran überschreitet und somit ein in ein invasives Tumorwachstum übergeht, ist Gegenstand der Forschung. Man geht davon aus, dass dabei Änderungen im Mikromilieu der Tumorzellen von Bedeutung sind (38). Die Risikofaktoren für die Entstehung eines DCIS sind ähnlich wie für ein Mammakarzinom; auch hier hat sich durch den Rückgang der postmenopausalen Hormonersatztherapie ein Rückgang in der Diagnose des DCIS ergeben (39), für Zigarettenrauch oder Alkoholkonsum ließ sich kein Zusammenhang feststellen.

Die heterogene klinische Manifestation sowie das unterschiedliche biologische Potential der duktales in-situ-Karzinome führen zu unterschiedlichen Aussagen hinsichtlich der Malignität des DCIS. Studien haben gezeigt, dass vor allem jüngere Frauen, die von einem DCIS betroffen sind und konservativ behandelt wurden, ein höheres Risiko haben, ein Rezidiv oder sogar ein invasives Karzinom zu entwickeln (40).

Autopsiestudien der 1980er Jahre an Frauen zwischen 20 und 54 Jahren zeigten bei 20% der untersuchten Frauen maligne Läsionen der Brust; bei nahezu der Hälfte der Frauen war die maligne Läsion radiologisch sichtbar. In einigen Fällen waren klinisch Tastbefunde zu erheben, die allerdings mit keiner der gefundenen malignen Läsion übereinstimmten (41). Die Korrelation der radiologischen Befunde mit der endgültigen Histologie in diesen Fällen zeigte bei 50% der radiologisch als auffällig befundenen Frauen ein malignes Geschehen. In ca. 45% der Fälle mit Malignität zeigten sich kontralaterale oder bilaterale Foci. Diese Ergebnisse zeigen sehr anschaulich, dass die Diagnose „Carcinoma ductale in situ“ eine sehr komplexe und in ihrer malignen Potenz im Einzelfall sehr unberechenbare maligne Entität bezeichnet.

Seit den 1990er Jahren hat sich der Van-Nuys-Prognostic-Index (VNPI) zur Risikoabschätzung des DCIS bewährt (Tabelle 3) (42). Durch die Einteilung in Risikogruppen hilft der VNPI, eine Entscheidung zwischen brusterhaltender Therapie oder Mastektomie, Bestrahlung oder keine Bestrahlung zu treffen.

Tabelle 3: Van-Nuys-Prognostic-Index für DCIS nach Silverstein et al. (43)

| Histologische Merkmale | | Score | |
|------------------------|--|----------------------|-----------------------------------|
| Tumorgröße | ≤ 15 mm (1) 16-40 mm (2) > 40 mm (3) | 1-3 | |
| Schnitttrandstatus | ≥ 10 mm (1) 1-9 mm (2) < 1 mm (3) | 1-3 | |
| Tumorgrading | Non high-grade <i>ohne</i> Nekrosen (1) Non high-grade <i>mit</i> Nekrosen (2) High grade, Komedotyp (3) | 1-3 | |
| Alter | < 60 Jahre 40 – 60 Jahre < 40 Jahre | 1-3 | |
| | | Bewertung | Therapievorschlag |
| Score | 4-6 | Geringe Rezidivrate | Lumpektomie |
| | 7-9 | Mittlere Rezidivrate | Lumpektomie + Strahlentherapie |
| | 10-12 | Hohe Rezidivrate | Mastektomie |

Für die Behandlung eines DCIS gibt es keine einheitliche Richtlinie, jedoch gilt der VNPI als gute Richtschnur bei der Therapiewahl. Die University of California führte Studien durch, um die Zuverlässigkeit der Risikoabschätzung mittels des VNPI zu testen. Sie schlug vor allem feinere Abstufungen innerhalb der Gruppe „Schnitttrandstatus“ vor (44)(45). Gerade der „Sicherheitsabstand“ bei der Resektion des DCIS wird lebhaft diskutiert (46). Von einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie verspricht man sich hingegen keinen großen Nutzen, sie wird für das DCIS derzeit nicht empfohlen (27)(47).

Bezieht man den VNPI in die therapeutischen Entscheidungen ein, wird für Frauen der Risikogruppe mit einem Score von 4-6 (low risk) eine Lumpektomie ohne Strahlentherapie empfohlen; Patientinnen der mittleren Risikogruppe (intermediate risk) mit einem Score von 7-10 erhalten eine Lumpektomie mit Strahlentherapie, allerdings kann hier auch je nach Patientenwunsch über eine Mastektomie verhandelt werden. Für die Hochrisikogruppe mit einem Score von 10-12 wird grundsätzlich eine Mastektomie empfohlen (45). In Deutschland gelten derzeit an internationale Empfehlungen angelehnte Leitlinien, die eine postoperative Strahlentherapie in allen DCIS-Fällen nach brusterhaltener Therapie vorgeben (27). Grundlage für dieses Vorgehen sind internationale Studien, die für diese Patientinnen eine Reduzierung des Rezidivrisikos durch eine postoperative Bestrahlung zeigen konnten. Etwa 9% der Frauen entwickeln innerhalb von 10 Jahren nach Behandlung eines DCIS ein Lokalrezidiv, 10% davon

zeigen invasives Wachstum (49). Bei brusterhaltender Therapie ohne Bestrahlung beträgt die Lokalrezidivrate ca. 18% (48). Eine postoperative Bestrahlung reduziert das Rezidivrisiko um 50% (50).

Die Optimierung der Behandlung des DCIS ist noch immer im Fokus der interdisziplinären Diskussion.

1.1.4.2 Die Lobuläre Neoplasie (LN)

Die lobuläre Neoplasie (syn: lobuläre intraepitheliale Neoplasie, LIN) ist von der WHO definiert als eine intraepitheliale neoplastische Proliferation von Tumorzellen innerhalb der Drüsenläppchen ohne Überschreitung der Basalmembran. Sie umfasst alle Varianten atypischer Epithelproliferationen von der atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) bis zum Carcinoma lobulare in situ (CLIS) (51). Auch hier nimmt das neoplastische Geschehen seinen Ausgang in den proliferationsreichen terminalen Verzweigungen des Gangsystems (TDLE) (35). Die lobuläre Neoplasie gilt als Risikoläsion für die spätere Entstehung eines invasiven Karzinoms; ob es sich um eine direkte Präkanzerose handelt, ist umstritten.

Im Gegensatz zum DCIS, das durch periduktale Stromareaktion und lobuläre Kanzerisierung einen Tastbefund aufweisen kann, ist die LIN meist klinisch inapparent und wird häufig bei der bioptischen Abklärung von radiologisch auffälligen Mikroverkalkungen entdeckt (52). In verschiedenen Regionen wurde der Begriff des Carcinoma lobulare in situ (CLIS) durch die Bezeichnung der LIN abgelöst. Zur besseren Risikoabschätzung haben Bratthauer und Tavassoli die LIN in dreihistomorphologisch unterschiedliche Gruppen eingeteilt und deren Risiko der Entstehung einer invasiven Läsion oder eines DCIS miteinander verglichen (53) (Tabelle 4).

Eine LIN 1 entsteht typischerweise aus einer atypischen lobulären Hyperplasie, die definiert ist als atypische monomorphe Zellpopulation, die sich in nicht erweiterten Azini ausbreitet und weniger als die Hälfte des Lumens ausfüllt (54). Die Gruppe der LIN 2 und 3 bezeichnet die heterogene Entität des Carcinoma lobulare in situ. Hier wird unterschieden zwischen dem klassischen CLIS (LIN 2) und dem pleomorphen CLIS (LIN 3), das siegelringzellige Tumorzellen aufweist und durch ein hohes

Progressionsrisiko in ein invasives Karzinom gekennzeichnet ist (55). In der Gruppe der LIN 3 beobachtet man häufig Mischformen der CLIS, die sich anhand der unterschiedlichen oder fehlenden Expression des Adhäsionsmoleküls E-Cadherin voneinander unterscheiden lassen(56).

Tabelle 4: Histologische Merkmale, Häufigkeiten und Tumorrisiko der LIN nach Bratthauer und Tavassoli (53) (IDC: invasiv-duktales Karzinom, ILC: invasiv-lobuläres Karzinom)

| | Histologische Merkmale | Häufigkeit | Häufigkeit assoziierter DCIS | Häufigkeit assoziierter IDC | Häufigkeit assoziierter ILC |
|--------------|--|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| LIN 1 | Noch kohäsive monomorphe Zellpopulation, die mehr als die Hälfte des Läppchens einnimmt und ein Restlumen aufweist. | 8,4% | 7,7% | 12,3% | 1,5% |
| LIN 2 | Atypische Zellproliferationen, die die Läppchen vollständig ausfüllen, sie erweitern und terminale Gangsysteme einbeziehen (TDLE). Diese Läsion entspricht dem Carcinoma lobulare in situ. | 79,7% | 14,7% | 9,4% | 8,2% |
| LIN 3 | Atypische Zellproliferationen, die die vergrößerten Läppchen vollständig ausfüllen mit Ausdehnung auf terminale Gangsegmente mit/ohne Nekrose bzw. Mikrokalk. Diese Läsion entspricht dem <i>pleomorphen</i> Carcinoma lobulare in situ. | 11,9% | 18,5% | 3,3% | 19,6% |

Nur ein sehr geringer Teil der Mammakarzinome (ca. 1%) sind ein CLIS, jedoch tritt das CLIS in 85% der Fälle multifokal auf; in über 30% der Patientinnen lässt sich auch in der kontralateralen Seite eine LIN nachweisen (55). Galt bis vor wenigen Jahren noch die Annahme, die LIN sei eine Precursorläsion und trete eher unabhängig von der späteren Entwicklung maligner Läsionen auf, so geht man heute davon aus, dass die LIN, vor allem das pleomorphe Carcinoma in situ (LIN 3), molekulargenetisch und

immunhistochemisch unmittelbar mit der Entstehung eines invasiven Karzinoms verbunden ist. So fanden Purdie et al., dass bei Stanzbiopsien, die eine LIN ergeben, in 21% der Fälle eine bisher nicht diagnostizierte höhergradige Läsion vorliegt, die eine onkologische Behandlung nötig macht (52). Andere Studien ergaben, dass auch 20 Jahre nach Diagnosestellung einer LIN 2 oder 3 das Risiko für ein invasives Karzinom der ipsilateralen Brust 6% und für die kontralaterale Seite 3% beträgt (57).

Allerdings haben molekulargenetische Studien auch gezeigt, dass eine pauschale Einschätzung einer LIN als obligate Präkanzerose nicht allgemein zutreffend ist. Bei der korrekten Einstufung der LIN ist neben der Morphologie auch die Pathogenese von Bedeutung. Man konnte inzwischen zeigen, dass Punktmutationen am langen Arm des Chromosoms 16 (16q22.1) zu einem Verlust des Wildtyp-Allels im E-Cadherin-Gen und somit zu einer gestörten Zelladhäsion der in-situ-Karzinomzellen führen. Dies begünstigt die Entstehung eines invasiv lobulären Karzinoms (56).

Die Heterogenität der lobulären Neoplasien führt zu Diskussionen bezüglich der optimalen Bewertung einer solchen Läsion und die daraus resultierenden Behandlungsmöglichkeiten. Viele Autoren sind sich einig, dass man eine stanzbiopsisch diagnostizierte LIN 2 oder 3, vor allem in Assoziation mit einem DCIS oder einer atypischen duktalem Hyperplasie (ADH), durch eine operative Exzisionsbiopsie abschließend klären sollte (58)(59). Eine ALH oder eine LIN 1 kann auch auf dem Boden einer fibrozystischen Mastopathie vorkommen, ist bei minimal-invasiven Biopsien oftmals ein Zufallsbefund und bedarf dann keiner weiteren Abklärung (60). Die endgültige Therapieentscheidung wird im Einzelfall entsprechend der radiologisch-histologischen Korrelation individuell getroffen.

1.1.4.3 Das invasive Mammakarzinom

Das invasive Mammakarzinom ist definiert als ein infiltrativ wachsender, maligner epithelialer Tumor, der aus in-situ-Karzinomen hervorgeht und häufig lymphogen und später auch hämatogen metastasiert (35). Trotz guter Behandlungsmöglichkeiten und Früherkennungsprogrammen versterben ca. 30% der betroffenen Frauen an dieser Erkrankung (2).

Morphologisch treten über 50% Karzinome im oberen äußeren Quadranten auf, was meist mit einer besseren Prognose einhergeht als bei den übrigen Tumorlokalisationen. In den letzten Jahren hat man einen allgemeinen Anstieg des Ursprungs im oberen äußeren Quadranten festgestellt, der sich zum Teil mit der insgesamt höheren Inzidenz des Mammakarzinoms seit Beginn der Screening-Untersuchungen erklären lässt, zum Teil aber auch unerklärt bleibt (61). Am zweithäufigsten ist der obere innere Quadrant befallen (ca. 15%), während auf die Mamillenregion und die beiden unteren Quadranten jeweils etwa 10% der Karzinome entfallen (62). Eine Seitenpräferenz zugunsten der linken Seite ist häufig beschrieben worden, jedoch sind beide Seiten nahezu gleich häufig betroffen (ca. 45% rechts, 55% links) (63).

Histologisch unterscheidet man bei den invasiven Karzinomen das invasiv-duktales, das seinen Ausgang von Zellen der Milchgänge nimmt, und das invasiv-lobuläre Karzinom, das sich innerhalb der Drüsenläppchen ausbreitet. Über 90% der Mammakarzinome können diesen beiden Gruppen zugeordnet werden, wobei das invasiv-duktales Karzinom mit 85% den größten Anteil einnimmt (35).

Die Klassifizierung „invasiv-duktales“ stellt einen Überbegriff für eine Reihe von Tumoren dar, die klinisch von tastbaren knotigen Resistenzen bis zu diffus infiltrierenden Wachstumsmustern reichen. Makroskopisch präsentiert sich das typische Karzinom als heller, derber, strahliger Tumor (Szirrhus) (55). Am häufigsten ist das invasiv-duktales, nicht weiter spezifiziertes Karzinom (not otherwise specified, NOS) mit über 60%. Spezifische Formen des duktales Karzinoms sind das medulläre, das tubuläre, das papilläre und das muzinöse, gallertige Karzinom, die jeweils etwa 2% aller Diagnosen ausmachen. Ihnen gemeinsam ist die im Vergleich zu anderen invasiven Karzinomen eher günstige Prognose.

In 10-15% der Fälle der invasiven Karzinome handelt es sich um ein invasiv-lobuläres Karzinom. Charakteristisches Merkmal dieser Tumorentität ist ein diffuses, disseminiertes Wachstumsmuster der Tumorzellen: kreisförmig periduktal („Schießscheibenmuster“) oder nebeneinander in Reihen liegend („Gänsemarschmuster“). Wie zuvor beschrieben, wird eine Mutation im E-Cadherin-Gen für das disseminierte Wachstumsmuster verantwortlich gemacht. Dies begünstigt das Auftreten multifokaler und kontralateraler Karzinome (35)(56). Zur besseren Diagnostik möglicher okkult Herde bei Diagnosestellung wird eine präoperative Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie für das invasiv-lobuläre Karzinom empfohlen (27).

1.1.5 Prognosefaktoren

1.1.5.1 TNM-Klassifikation

Einen wichtigen Beitrag zur Abschätzung der Prognose und des Behandlungsregimes eines Karzinoms leistet die in den 1950er Jahren erstmals von der UICC (Union internationale contre le cancer) auf das Mammakarzinom angewendete TNM-Klassifikation. Hierbei handelt es sich um eine immer wieder erweiterte und aktualisierte Stadieneinteilung, die sich hauptsächlich auf die Tumorgröße (T), den Nodalstatus (N) und die Fernmetastasierung (M) stützt. Weitere, für die Abschätzung der Prognose eines malignen Tumors wichtige Angaben beinhalten z.B. das histologische Grading (G), die einwandfreie, im Gesunden erfolgte Tumorresektion (R), sowie Lymphgefäß- (L) und Blutgefäßbefall (V) innerhalb des Karzinoms. Der beurteilenden Einheit gemäß wird der Klassifikation entsprechend ein „c“ für klinische Diagnose, ein „p“ für histopathologisch Diagnosestellung oder ein „y“ für vorausgegangene Chemotherapie oder Bestrahlung beigefügt (64). Durch diese Subgruppierung gelingt es, die Tumorausdehnung, den Metastasenstatus und Wachstumseigenschaften des Tumors auf einen Blick zu erfassen und daraus eine standardisierte Therapie abzuleiten. Eine Übersicht der Einteilung gemäß der 7. Auflage der UICC-Klassifikation zeigt Tabelle 5. Für weitere Aussagen über die Prognose werden andere Faktoren, z.B. der Hormonrezeptorstatus, herangezogen.

Tabelle 5: TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom nach der 7. Edition der UICC
(64)

| Maximale Tumorausdehnung | | Nodalstatus | Fernmetastasierung |
|--------------------------|--|-------------|---|
| T0 | Kein Tumor nachweisbar | N0 | Keine Fernmetastasen (nur durch Autopsie feststellbar) |
| Tis | DCIS | N1 | Fernmetastasen <i>Kennzeichnung der Lokalisation durch Bezeichnung des Organsystems (z.B. M1OSS für Knochenmetastasen)</i> |
| | LCIS | N2 | Fernmetastasen nicht beurteilbar |
| | Paget | | |
| T1 | ≤ 2 cm | | Lymphknotenmetastasen |
| | T1mic | N3 | Mind. 10 ipsilaterale axilläre Lymphknotenmetastasen und/oder Befall der supra- oder infraclaviculären Lymphknoten |
| | T1a | NX | Regionaler Lymphknotenstatus nicht bestimmbar (nicht oder schon früher rezidiert) |
| | T1b | | |
| | T1c | | |
| T2 | Resektionsrand | | |
| T3 | > 2 cm bis ≤ 5 cm | R0 | Kein Tumorrest nachweisbar (in-sano-Resektion) |
| T4 | Tumor jeder Größe mit Infiltration der Brustwand oder der Haut | R1 | Mikroskopisch Tumorrest an den Schnittträgern nachweisbar |
| | T4a | R2 | Makroskopisch Tumorrest oder Metastasen belassen |
| | T4b | | |
| | T4c | | |
| | T4d | | |
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden | | |

1.1.5.2 Grading

Im Jahre 1957 entwickelten Bloom und Richardson eine histologische Einteilung der Karzinome hinsichtlich der tubulären Differenzierung, der Zellkernpolymorphie und der Mitoseanzahl (65). 1991 wurde dieses Schema von Elston und Ellis modifiziert und gilt heute als Standard des histologischen Gratings. Jedes der drei Kriterien erhält 1 bis 3 Punkte. Daraus errechnet sich ein Gesamtscore von maximal 9 Punkten, der die Zelldifferenzierung des Karzinoms beschreibt (66). Ein Karzinom mit einem Score von 3-5 Punkten ist somit gut differenziert (G1), 6-7 Punkte bedeuten mäßige Differenzierung (G2) und 8-9 Punkte beschreiben ein wenig differenziertes Karzinom (G3) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Gradingkriterien modifiziert nach Elston und Ellis (66)

| | Histologische Merkmale | Score |
|------------------------------------|---|--------------|
| Tubuläre Differenzierung | Gut (meist reife Tubuli), >75% | 1 |
| | Mäßig (unreife Tubuli), 10-75% | 2 |
| | Gering oder fehlend, <10% | 3 |
| Zellkernpolymorphie | Gering (überwiegend isomorphe Kerne) | 1 |
| | Mäßig (mittelgradige Form- und Größenvarianten) | 2 |
| | Stark (hochgradige Form- und Größenvarianten) | 3 |
| Mitoseanzahl | 0-9 Mitosen | 1 |
| | 10-19 Mitosen | 2 |
| | ≥ 20 Mitosen | 3 |
| Bewertung nach Elston/Ellis | | |
| G1 | G2 | G3 |
| 3-5 Punkte | 6-7 Punkte | 8-9 Punkte |

Ein prognostischer Index, der zur Abschätzung der Prognose und zur Evaluierung einer Therapieoption geeignet ist, wurde 1982 erstmalig von Galea et al. im Rahmen der Nottingham Tenovis Primary BreastCancer Study entwickelt und evaluiert (Nottingham Prognostic Index, NPI) (67). Er setzt sich aus Tumorgröße, Lymphknoten-Score (pN0 = 1 Punkt, pN+ in Level I und II = 2 Punkte, pN+ in Level II und III = 3 Punkte) und dem histologischen Grading zusammen und hat in mehreren Studien eine gute Reproduzierbarkeit gezeigt (68)(69). Anhand des ermittelten Scores können die Patienten in Prognosegruppen (Prognosticgroups, PG) eingeteilt werden. Für jede Prognosegruppe lässt sich eine unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit ableiten (Tabelle 7). Der Index wird nach folgender Formel berechnet:

NPI = Tumorgröße (cm) x 0,2 + Grading (1-3) + Lymphknoten-Score (1-3)

Tabelle 7: Nottingham-Prognostic-Index und 15-Jahres-Überleben nach Galea et al. (67)

| Punktwert | Prognosegruppe | 15-Jahres-Überlebensrate |
|------------------|--|---------------------------------|
| ≤ 3,4 | Gut (good prognosis group) | 80% |
| 3,41 bis 5,4 | Intermediär (moderate prognosis group) | 42% |
| ≥ 5,41 | Schlecht (poor prognosis group) | 13% |

1.1.5.3 Hormonrezeptorstatus und Her-2/neu

Seit den 1980er Jahren ist bekannt, dass die Expression von Steroidrezeptoren für Östrogen und Progesteron in der Prognosebewertung des Mammakarzinoms eine große Rolle spielt. Ein positiver Hormonrezeptorstatus ist dabei mit einer günstigeren Prognose und einem langsameren Tumorwachstum verbunden als ein Karzinom mit negativem oder gemischtem Rezeptorenexpressionsmuster (70; 71). Die immunhistochemische Bestimmung der Hormonrezeptorexpression ist seit den 1990er Jahren stetig verbessert worden und erreicht heute eine gute Validität (72). Remmele et al. entwickelten 1987 den Immunreaktiven Score zur Abbildung der Untersuchungsergebnisse, der sich aus der Färbeintensität und dem Prozentsatz positiver Zellkerne zusammensetzt (Immunreaktiver Score (IRS) = Farbintensität x Prozentsatz positiver Zellkerne) (Tabelle 8) (73).

Tabelle 8: Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner 1987 (73)

| | Score | | | | |
|--------------------------------------|--------------|---------|--------|--------|-------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Farbintensität | Keine | Schwach | Mäßig | Stark | - |
| Positive Zellkerne in Prozent | Keine | < 10% | 10-50% | 51-80% | > 80% |

Bewertung 0-2 Punkte: negativer IRS

≥ 3 Punkte: positiver IRS

max. 12 Punkte

Bei positivem Hormonrezeptorstatus wird üblicherweise gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Senologie je nach Alter der Patientin und der Risikokonstellation eine endokrine Therapie mit einem Östrogenrezeptormodulator oder einem Aromatasehemmer über insgesamt fünf Jahre durchgeführt (27).

Als weiterer Prognosefaktor gilt das Proto-Onkogen Her-2/neu, das erstmalig in den 1980er Jahren amplifiziert wurde und als starker Zellproliferationsreiz meist mit einer schlechten Prognose verbunden ist (74). Es ist in 25-30% aller Karzinomfälle überexprimiert. Her-2/neu-Überexpression führt bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen zu einem schlechteren Ansprechen auf eine endokrine Therapie (75). Das Proto-Onkogen wird ebenfalls immunhistochemisch nachgewiesen, gilt jedoch nur bei einem dreifach positiven Ergebnis oder einem mittels in-situ-Hybridisierung (FISH) bestätigten zweifach positiven Ergebnis als überexprimiert.

Die Firma Genentech in San Francisco entwickelte 1999 einen rekombinanten monoklonalen Antikörper, Trastuzumab, der eine gute Tumorremission gezeigt hat und heute als therapeutischer Standard bei Her-2/neu-Überexpression gilt (27)(76).

1.1.6 Therapieoptionen des Mammakarzinoms

In der überwiegenden Mehrheit der betroffenen Frauen ist eine kurative Therapie möglich und wird meistens in Form eines operativen Eingriffs erreicht. Bis vor wenigen Jahren galt die Mastektomie als sicherste Behandlungsmethode des Mammakarzinoms. Veronesi et al. konnten an einer Follow-Up-Studie nach 20 Jahren zeigen, dass die

brusterhaltende Therapie (BET) in Bezug auf die Lebenserwartung gleichwertig ist, wenn postoperativ eine Bestrahlung der Restbrust erfolgt (77), sodass die BET heute Therapie der Wahl ist, wenn nicht die Größe des invasiven Tumors oder des DCIS bzw. ein Mehrquadrantenbefall die Empfehlung einer Mastektomie nach sich ziehen (s.u.). Der tumorfreie Resektionsrand sollte für das invasive Karzinom mit oder ohne begleitendes DCIS mindestens 1 mm betragen, für das DCIS allein werden 2 mm empfohlen, um ein Rezidiv zu vermeiden (27)(80).

In 5-10% der Fälle tritt nach einer BET mit anschließender Bestrahlung trotz nodal-negativem Karzinom ein Lokalrezidiv auf, nach einer Mastektomie in ca. 4% der Fälle (81). Lokalrezidive gehen nicht nur mit erneuter Operation und psychischer Belastung der Patientin einher, sie haben oft auch eine schlechtere Prognose und bedeuten meist eine verkürzte Lebensdauer (10-JÜR 65% für BET, 50% für Mastektomie) (81)(82). Ziel der BET ist daher die komplette Tumorentfernung. Gelingt dies nicht oder handelt es sich um ein multizentrisches Karzinom, ist die Mastektomie indiziert. Auch bei klinischen Kontraindikationen für eine Bestrahlung oder ungünstiger Tumor-Brustvolumen-Relation, die ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis ausschließt, sollte eine Mastektomie durchgeführt werden. Ein wichtiges Entscheidungskriterium ist der Wunsch der Patientin, daher sollte jede Frau über beide Therapieoptionen und eine plastische Rekonstruktion informiert und aufgeklärt werden.

Um den histologischen Nodalstatus zu bestimmen, wird im Allgemeinen die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens gegenüber der Axilladisektion bevorzugt, da sie im Hinblick auf Staging und lokale Kontrolle zuverlässige Aussagen zulässt (5-Jahres-Überleben 98%) und eine geringere Schulter-Arm-Morbidität aufweist (78)(79) und das Risiko eines Arm-Lymphödems beseitigt.

In einigen Fällen, wenn das Primärkarzinom lokal fortgeschritten oder inoperabel ist, sowie beim inflammatorischen Mammakarzinom wird zunehmend eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen, die das Tumolvolumen verkleinern soll. Das Karzinom kann bei gutem Ansprechen anschließend in den neuen Tumorgrenzen brusterhaltend reseziert werden (27). Dies gelingt am besten bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen (83).

Bei inoperablen oder fortgeschrittenen sowie metastasierten Befunden steht immer die lange Erhaltung der Lebensqualität bei bestmöglicher Tumorkontrolle im Vordergrund. Hier wird meist im Einzelfall die für die Frau beste Therapie erörtert und gemeinsam mit der Patientin entschieden.

2 Ziele der Arbeit

Im Rahmen des Mammographie-Screenings finden minimal-invasive Biopsieverfahren vielfach Anwendung zur Abklärung suspekter Herdbefunde oder Mikrokalzifikate.

Hierbei kommt es besonders auf eine hohe Genauigkeit des jeweiligen

Biopsieverfahrens an, da es sich ausschließlich um Frauen aus einem bisher gesunden

Kollektiv ohne Beschwerden im Bereich der Brust handelt, bei der die im Screening

aufgefallene Läsion oder der Herdbefund womöglich lange Zeit unentdeckt geblieben

wäre. In der Screening-Einheit Berlin 01 des Referenzzentrums Mammographie Berlin

sind im Laufe von fast vier Jahren über 1000 minimal-invasive Biopsien durchgeführt

worden. Es wurde untersucht, ob sie mit einer ausreichenden Treffsicherheit in der

Lage waren, Screening-spezifische Läsionen histologisch zu definieren. Gleichzeitig

wurde untersucht, ob die für das Screening empfohlenen Qualitäts- bzw.

Surrogatparameter hinsichtlich der Tumorentdeckungsrate und der Entdeckung kleiner und prognostisch günstiger Tumoren erfüllt wurden.

Zur stetigen Verbesserung der Qualität in der Mammadiagnostik ist die radiologisch-

pathologische Korrelation von großer Bedeutung. Es wird gezeigt, mit welcher

Indikation ein bestimmtes Biopsieverfahren gewählt wird und wie zuverlässig die Läsion

endgültig geklärt werden kann. Dazu wurden sämtliche histologische Ergebnisse

herangezogen und mit der präbioptischen radiologischen Einschätzung verglichen.

Die durch das Screening entdeckten Karzinome wurden hinsichtlich ihres

Tumorstadiums, der Tumorbiologie, des Lymphknotenbefalls und des gewählten

Therapieverfahrens ausgewertet und untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt liegt

hierbei auf dem Tumorstadium bei Erstdiagnose.

Hinsichtlich der Befunde mit unklarem Malignitätspotential (B3-Kategorie) sollte gezeigt

werden, welche Treffsicherheit die Biopsie (vor allem bei Mikrokalzifikationen) aufweist

und wie häufig Exzisionsbiopsien vermieden werden konnten. In einigen Fällen

entschied man sich bei eher benigner Diagnose für eine Intervallkontrolle nach sechs

bzw. zwölf Monaten. Hier wurde untersucht, inwieweit das histologische Ergebnis mit

dem Auftreten einer malignen Veränderung korreliert und ob daraus ein Vorhersagewert

abgeleitet werden kann.

3 Methodik

3.1 Mammographie-Screening in Berlin

Zwischen Mitte 2006 und Ende 2009 sind in Berlin alle der 437.000 teilnahmeberechtigten Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren – zum Teil mehrmals – zum Mammographie-Screening eingeladen worden. Die Zahl der anspruchsberechtigten Frauen für die Screening-Einheit Berlin 01 in Berlin-Reinickendorf beträgt 100.896. Die Screening-Einheit des Referenzzentrums Mammographie Berlin (Leiterin: Dr. med. Lisa Regitz-Jedermann) nahm am 17.07.2006 ihre Arbeit auf. Sie wurde verantwortlich geleitet von den beiden Programmverantwortlichen Ärzten Dr. med. Lisa Regitz-Jedermann und Dr. med. Karsten Lau. Eine Übersicht über die Struktur im Mammographie-Screening zeigt Abbildung 2.

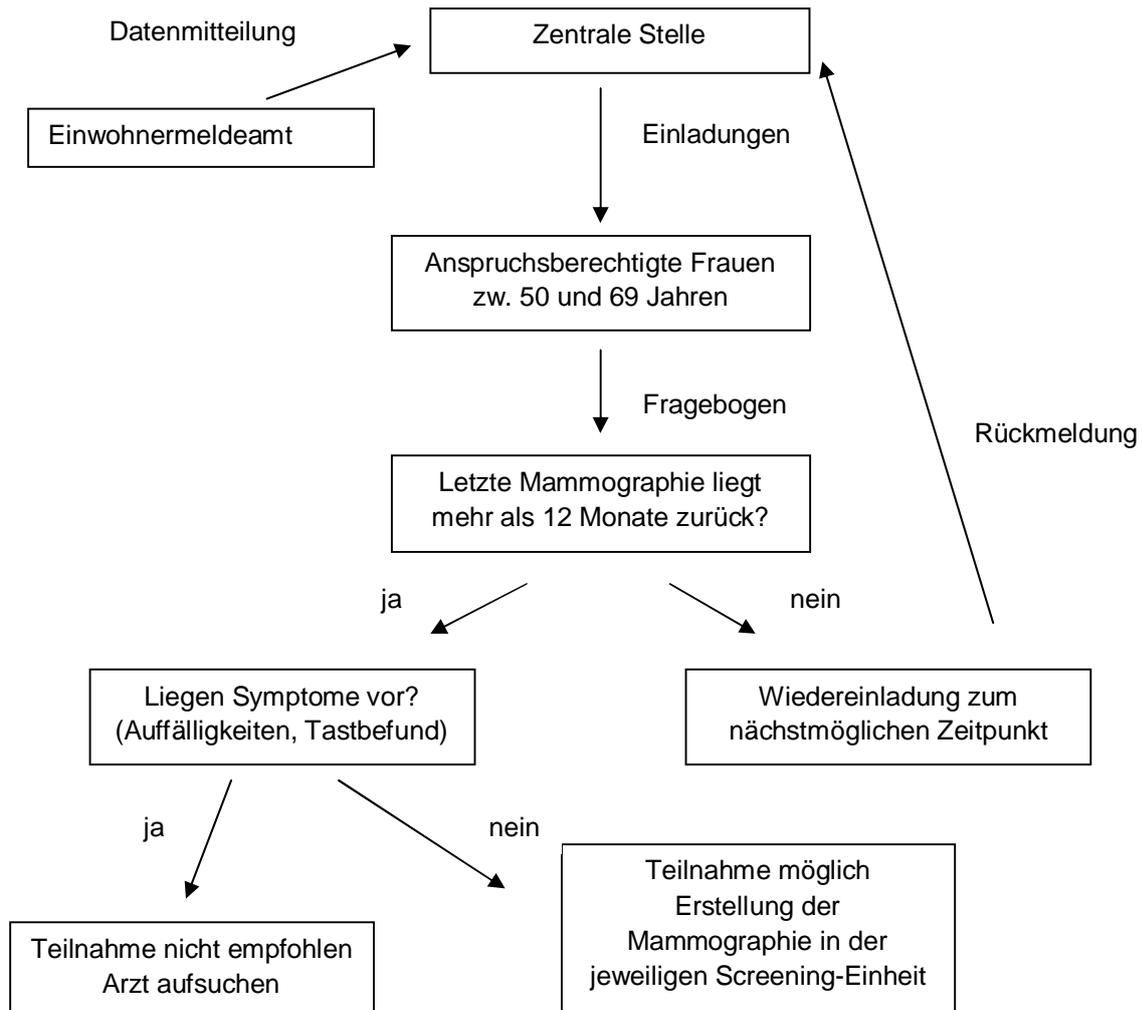


Abbildung 2: Flussdiagramm der organisatorischen Schritte von der Einladung bis zur Aufnahmeerstellung.

3.1.1 Klientinnen und Rekrutierung

Alle zur Auswertung gekommenen Daten stammen von Frauen, die in der Screening-Einheit Berlin 01 am Mammographie-Screening-Programm zur Brustkrebsfrüherkennung teilgenommen haben. Sie waren bei Aufnahmeerstellung zwischen 50 und 69 Jahren alt und zeigten keinerlei Symptome, die auf eine Erkrankung der Brust hinweisen könnten.

Alle Frauen wurden von der „Zentralen Stelle“, die das Einladungswesen für Berlin und Brandenburg koordiniert, per Brief zur Mammographie in die Screening-Einheit ihres

Einzugsgebietes eingeladen. Die Adressdaten werden der Zentralen Stelle vom Einwohnermeldeamt zur Verfügung gestellt. Die Teilnahme ist freiwillig.

Einladungswesen, Durchführung der Mammographie und die Schulung der Mitarbeiter bzw. der beteiligten Ärzte unter Wahrung des Datenschutzes erfolgen gemäß den Vorgaben des Bundesmantelvertrages (BMV-Ä), der eng an die Vorgaben der Europäischen Leitlinien angelehnt ist (21)(23). Dem Schreiben liegt ein Fragebogen bei, den die Frauen ausgefüllt zur Aufnahmeerstellung mitbringen sollen. Dort werden einige Fragen zur Eigenanamnese erhoben, wie z.B. der Zeitpunkt der letzten Mammographie, Angaben zu Vorerkrankungen der Brust und zur familiären Risikobelastung bei Mammakarzinomerkrankungen in der mütterlichen Verwandtschaft. Liegt die letzte Mammographie mehr als zwölf Monate zurück und stimmt die Frau der Untersuchung zu, werden die Aufnahmen durchgeführt.

Hatte eine Frau während der letzten zwölf Monate eine Mammographie, ist die Durchführung einer Mammographie zum aktuellen Zeitpunkt aus Gründen des Strahlenschutzes nicht möglich. In diesem Fall muss ein späterer Termin vereinbart werden. Ein entsprechender Vermerk wird von der Screeningeinheit an die Zentrale Stelle geschickt (Abbildung 2).

3.1.2 Aufnahmeerstellung und Befundung

Bei jeder Frau, die im Rahmen des Screenings untersucht wird, werden vier digitale Mammographieaufnahmen angefertigt, jeweils eine craniocaudale (CC-) und eine mediolateraloblique (MLO-) Aufnahme pro Seite. Zum Zeitpunkt der Aufnahmeerstellung erfolgen keine weiteren Untersuchungen, wie z.B. Ultraschall oder ein ärztliches Beratungsgespräch. Die Aufnahmeerstellung erfolgt durch geschultes und qualifiziertes Personal an modernen Geräten, die entsprechend BMV-Ä einer täglichen Kontrolle unterliegen (23). In der Screening-Einheit 01 standen zu Beginn des Screenings ein digitales Vollfeldgerät und ein digitales Speicherfoliengerät zur Verfügung. Letzteres wurde im Juni 2007 durch ein digitales Vollfeldgerät ersetzt, so dass allen untersuchten Frauen die modernste Technik zur Verfügung stand (beide Geräte „Essential“, Firma GE).

Die Aufnahmen werden von zwei erfahrenen und speziell geschulten Radiologen unabhängig voneinander befundet und begutachtet. Die erhobenen Befunde werden in einer für das Screening entwickelten Software (Mammasoft) dokumentiert. Die Berechtigung zur Befundung umfasst bestimmte Voraussetzungen (Teilnahme an verschiedenen Fortbildungen zur Krebsfrüherkennung und Mammographie-Befundung sowie die Begutachtung der Mammographien von mindestens 5000 Frauen pro Jahr) (23). Das Screening-Programm sieht eine Einteilung der Befunde in „unauffällig, kein Abklärungsbedarf“ und „auffällig und Abklärungsbedarf“ vor (Abbildung 3). Zusätzlich erfolgt eine Zuordnung der mammographischen Befunde in die entsprechenden BI-RADS-Kategorien (84) (s.u.).

Schätzen beide Befunder unabhängig voneinander die Mammographie als „unauffällig, kein Abklärungsbedarf“ ein, so wird der Frau das Ergebnis schriftlich innerhalb einer Woche mitgeteilt. Sollte einer oder sollten beide Befunder die Bilder als „auffällig und Abklärungsbedarf“ einschätzen, dann wird dieser Fall in der sog. Konsensuskonferenz mit den beiden Befundern und mindestens einem Programmverantwortlichen Arzt besprochen, um eine abschließende Einigung über den Befund zu erreichen. Wird der Befund in der Konsensuskonferenz abschließend als „auffällig und Abklärungsbedarf“ eingestuft, dann wird der Frau das Ergebnis zusammen mit einem Wiedervorstellungstermin schriftlich mitgeteilt. Sie wird gebeten, zur Abklärungssprechstunde zu erscheinen, die einmal pro Woche stattfindet.

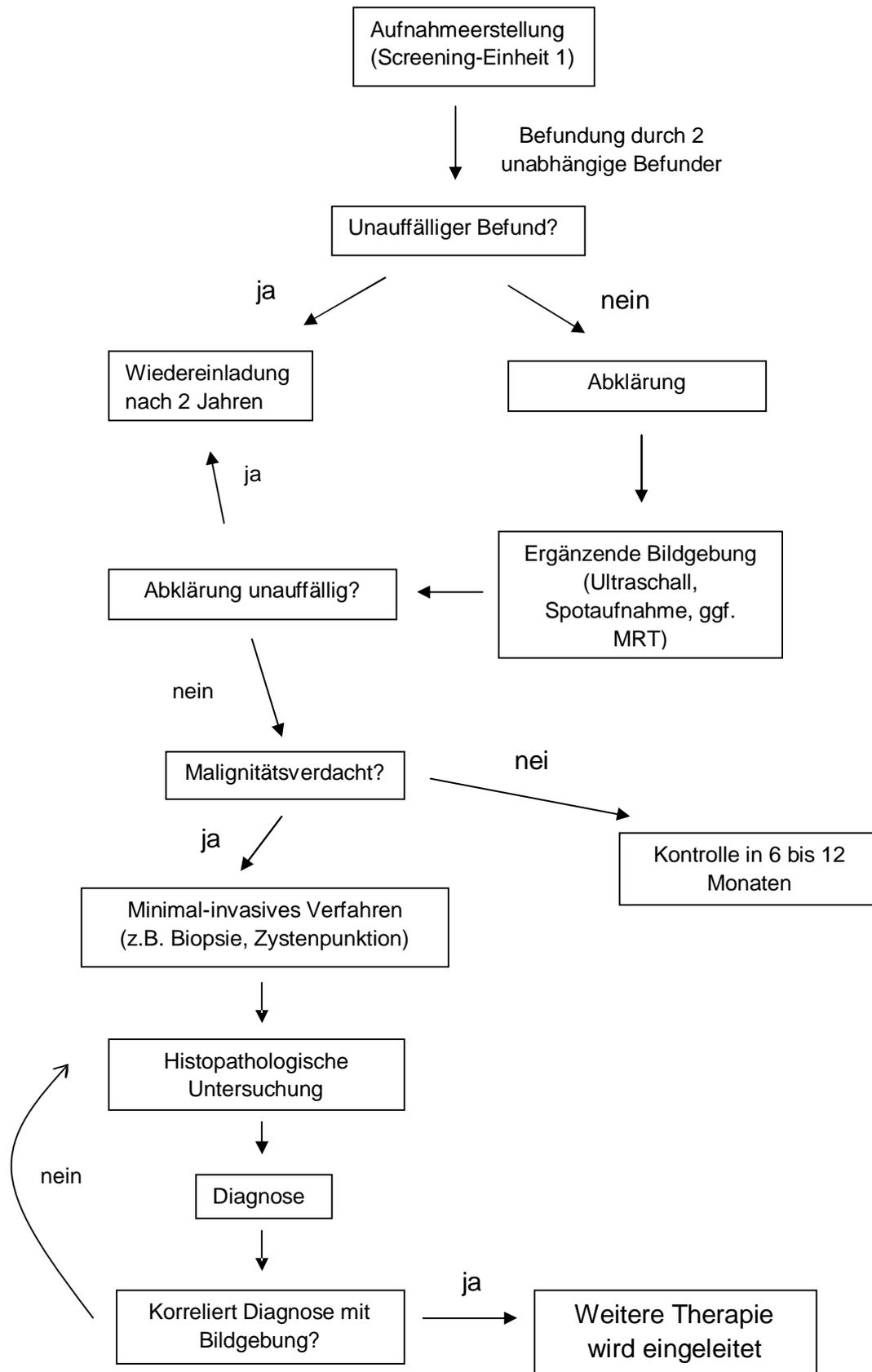


Abbildung 3: Untersuchungsschritte von der Aufnahmeerstellung bis zur histologischen Diagnose

3.1.3 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)

Um ein hohes Qualitätsniveau zu gewährleisten und Leitlinien zur Therapie und Verlaufsbeobachtung zu etablieren, entwickelte das American College of Radiology (ACR) 1993 das Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), das 2003 aktualisiert wurde (84).

Die Einteilung umfasst sechs Gruppen (0-5), die eine Aussage über die anhand von mammographischen Befunden abgeleitete Tumorstwahrscheinlichkeit treffen sollen. Aus der Zuteilung zu einer Gruppe lässt sich eine Handlungsempfehlung ableiten (Tabelle 9).

Die Kategorie 1 beschreibt gesundes Brustdrüsengewebe, also einen unauffälligen Befund. In Gruppe 2 werden alle die Befunde subsumiert, bei denen sich eindeutig gutartige Läsionen finden lassen (z.B. Fibroadenome, gutartige Kalzifikationen, eindeutige Narben).

Für die Läsionen der Gruppe 3, deren Risiko für Malignität nicht mehr als 2% betragen sollte, wird eine kurzfristige mammographische Kontrolle zur Bestätigung der Befundkonstanz empfohlen. Das Zeitintervall kann individuell gewählt werden, wobei die erste bildgebende Kontrolle in den meisten Fällen im Abstand von sechs Monaten erfolgt. Im deutschen Mammographiescreening hat man sich entschieden, die Klassifikation eines Befundes als BI-RADS 3 erst nach der Abklärung zuzulassen. Veränderungen der Gruppe 4 und 5 erfordern eine histologische Klärung mittels Biopsie.

Gruppe 4 wird in der aktuellen 4. Auflage des BI-RADS-Atlas aufgrund der unterschiedlichen Malignitätswahrscheinlichkeiten der Läsionen (20-45%) in drei Untergruppen eingeteilt. Verschiedene Arbeitsgruppen benutzen jedoch die Unterteilung in BI-RADS 4a „unklar“ und 4b „verdächtig“ (85). In der Screening-Dokumentations-Software gibt es die Möglichkeit der Unterteilung in BI-RADS 4a und 4b.

Gruppe 5 ist den als hochverdächtig eingeschätzten Läsionen vorbehalten. Es handelt sich hierbei meist um „klassische“ malignomtypische Veränderungen. Die Malignitätswahrscheinlichkeit sollte bei diesen Läsionen mehr als 95% betragen.

Tabelle 9: BI-RADS Kategorien und Handlungsempfehlungen des American College of Radiology (84)

| Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) | | |
|---|---|--|
| Kategorie | Beurteilung | Empfehlung |
| Beurteilungskriterien sind unvollständig | | |
| 0 | Weitere Bildgebung bzw. Voraufnahmen werden benötigt | Begutachtung/Nachreichung der Voraufnahmen bzw. zusätzliche Bildgebung zur Beurteilung |
| Beurteilungskriterien sind vollständig | | |
| 1 | Normale Mammographie | Keine |
| 2 | Benigne Veränderungen | Keine |
| 3 | Wahrscheinlich benigne | Mammographische Kontrolle in 6 bzw. 12 Monaten |
| 4 | Verdächtig <i>Optional:</i> 4A: Geringgradig malignomverdächtig 4B: Mittelgradig verdächtig 4C: starker Malignitätsverdacht, aber nicht „klassisch“ für maligne Veränderung | Biopsie |
| 5 | Hochverdächtig | Biopsie |

3.1.4 Abklärung von auffälligen Befunden

Die Abklärungssprechstunde dient der weiteren Diagnostik bei Klientinnen, bei denen mindestens ein Befunder einen auffälligen Befund dokumentiert hat und die Konsensuskonferenz beschlossen hat, dass diese Auffälligkeit weiter geklärt werden muss. Sie wird vom Programmverantwortlichen Arzt (PVA) der Screeningeinheit persönlich durchgeführt und umfasst die Information und Aufklärung der Klientin, eine weiterführende Anamneseerhebung, die klinische Untersuchung sowie ggf. weiterführende Bildgebung, wie z.B. mammographische Zusatzaufnahmen oder Ultraschalldiagnostik. Die anfangs postulierte Verdachtsdiagnose wird in der Gesamtschau der Befunde erneut überprüft und ggf. korrigiert. Unter Hinzuziehung von evtl. vorhandenen Voraufnahmen wird die Läsion vor dem Hintergrund ihres zeitlichen Verlaufes (Progression versus unveränderter Befund) betrachtet. Ziel ist die Festlegung eines Handlungsregimes im Einvernehmen mit der Patientin.

Stellt sich ein unauffälliger oder gutartiger Befund heraus, wird die Frau darüber ausführlich informiert. Sie wird zur nächsten Screeningrunde zwei Jahre später wieder eingeladen, sofern sie die Altersgrenze noch nicht überschritten hat.

Bei Frauen mit Befunden der BI-RADS-Kategorie 3 wird gemäß den Empfehlungen des American College of Radiology eine Kontrollmammographie in sechs Monaten empfohlen (84). Bei dringendem Wunsch zur histologischen Klärung seitens der Patientin wird eine Biopsie durchgeführt.

Veränderungen, bei denen trotz ergänzender Bildgebung ein maligner Prozess nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, werden als BI-RADS 4 eingestuft. Bei BI-RADS-4-Befunden und hochverdächtigen BI-RADS-5-Befunden wird der Patientin die histologische Klärung durch minimal-invasive Biopsieverfahren empfohlen. Nach Einverständnis der Patientin werden die Biopsien in der Screeningeinheit durchgeführt.

3.2 Biopsieverfahren im Mammographie-Screening

In der Zeit vom 01.07.2006 bis 31.12.2009 wurden in der Screening-Einheit Berlin 01 insgesamt 1135 Biopsien zur Klärung unklarer mammographischer und/oder sonographischer Befunde durchgeführt. Die Patientinnen wurden im Vorfeld über den Eingriff und mögliche Komplikationen aufgeklärt. Im Aufklärungsgespräch wurde geprüft, ob eine Medikation mit blutverdünnenden Medikamenten vorlag. Im Falle der regelmäßigen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure) wurde eine Medikamentenpause von drei bis vier Tagen vor der Biopsie empfohlen, wenn klinisch vertretbar. Bei Marcumartherapie wurde die Biopsie erst nach Umstellung auf eine Heparin-gabe durchgeführt.

In ca. 60% der Fälle erfolgte die Probeentnahme sonographisch gestützt, in 40% der Fälle unter mammographischer Kontrolle (stereotaktisch). Bei sonographisch geführten Biopsien wurden im Durchschnitt jeweils 5 Gewebezylinder gewonnen; bei mammographisch gestützter Biopsie zur Abklärung von Mikroverkalkungen waren es im Durchschnitt zwölf Gewebezylinder. Alle Biopate wurden an das Institut für Pathologie des Evangelischen Waldkrankenhauses Spandau zur feingeweblichen Untersuchung übersandt.

Bei zu klärenden Mikroverkalkungen oder Befunden, die Mikrokalk enthalten, wurde im Anschluss an die Gewebeentnahme eine Präparateradiographie der Gewebezylinder durchgeführt.

3.2.1 Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (Core-Biopsie)

3.2.1.1 Technik

Die Probeentnahme erfolgt mit einer Mehrweg-Stanzbiopsiepistole der Firma BARD. Ein in dem Gerät befindlicher Federmechanismus ermöglicht den Nadelvorschub mit hoher Geschwindigkeit. Die Stanzbiopsiepistole ist einhändig bedienbar (Abbildung 4). Vor der Durchführung einer Biopsie wird die Patientin in Rücken- oder leichter Seitenlage gelagert.

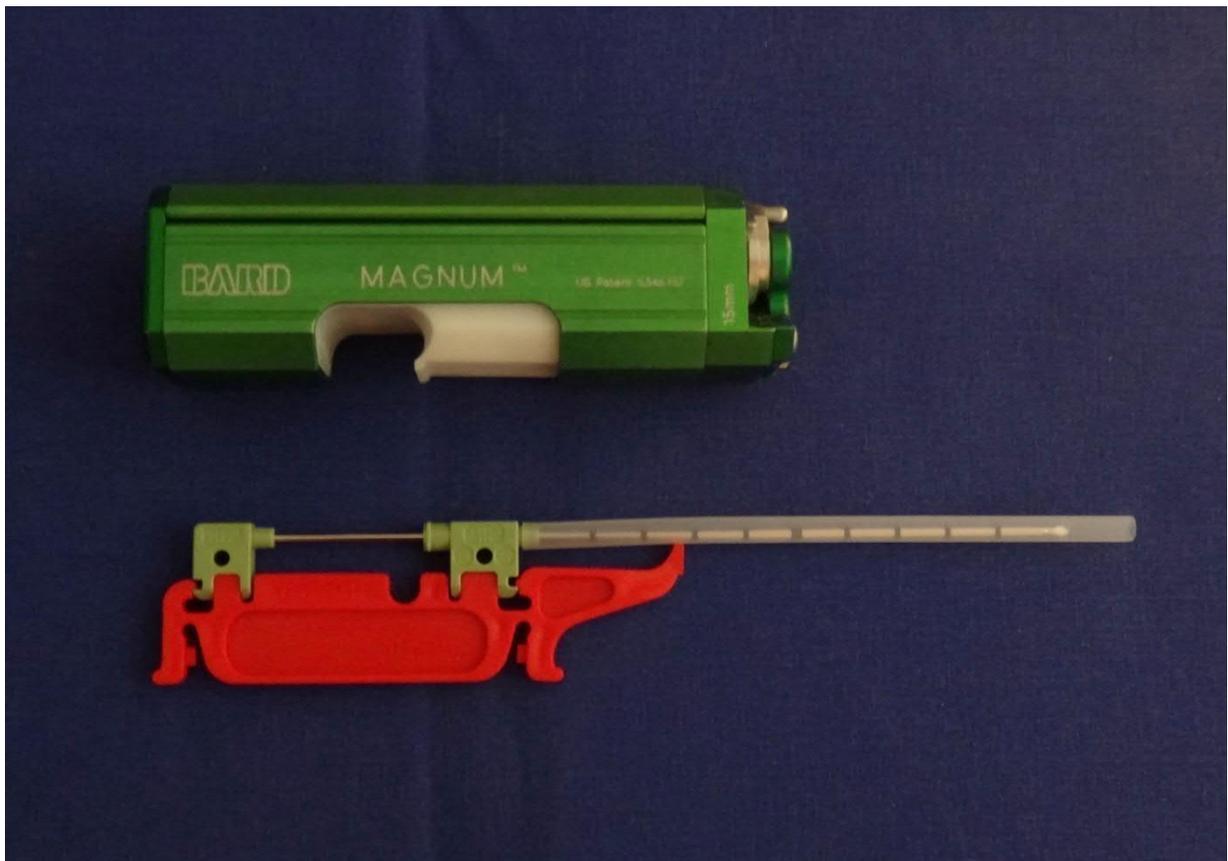


Abbildung 4: Mehrwegstanzbiopsiepistole mit 14-Gauge Einmalbiopsienadel (Fa. BARD)

Es wird erneut eine orientierende Bildgebung durchgeführt, um den Eingriff zu planen und den Punktionsort zu wählen. Der Nadelvorschub beträgt 22 mm, was bei der Planung berücksichtigt werden muss, um keine hinter dem Befund gelegenen Organe oder anatomischen Strukturen (z.B. Thoraxwand, Pleura) bzw. bei stereotaktischen Punktionen den Bildempfänger zu verletzen.

Die Probeentnahme beginnt nach der Hautdesinfektion und Lokalanästhesie der Punktionsstelle. Es werden 14-Gauge-Einweg-Biopsienadeln der Firma Bard, Karlsruhe, eingesetzt (C.R.-BARD-Biopsiesystem Magnum Core HS). Unter sonographischer Kontrolle wird die Nadel direkt vor dem Befund platziert. Je nach Untersucher und Befund wird mit oder ohne Führungsnadel (Coaxialnadel) gearbeitet, die während des gesamten Vorgangs vor dem Befund liegen bleibt und über die die eigentliche Biopsienadel eingeführt wird. So ist eine noch höhere Treffsicherheit möglich.

Beim Auslösevorgang wird zunächst der innere, mit einer Kerbe ausgestattete, Nadelanteil durch den Befund geschossen. Anschließend wird die äußere Nadel darüberschoben und der in der Kerbe befindliche Gewebeteil vom übrigen Herd abgetrennt. Das nun in der inneren Nadel befindliche Biopsiematerial kann mittels eines manuellen Vorschubs aus der Nadel entnommen und in ein mit Formalinlösung gefülltes Gefäß gegeben werden.

Je nach Befund ist eine Core-Biopsie unter mammographischer, sonographischer und MR-Führung möglich. Bei nicht tastbaren Befunden ist jeweils die Methode zu wählen, mit der eine erfolgreiche Punktion am sichersten gewährleistet wird (27). Eine MR-gesteuerte Punktion war bis Ende 2009 aus gerätetechnischen Gründen noch nicht möglich.

3.2.2 Stereotaktische Vakuumbiopsie

3.2.2.1 Technik

Die stereotaktische Vakuumbiopsie dient der histologischen Klärung von nicht tastbaren Befunden, die in der Mammographie aufgefallen und sonographisch nicht oder nur schwer darstellbar sind. Mit dieser Methode ist es möglich, bei einmaliger

Nadelplatzierung eine gegenüber der Core-Biopsie etwa zehnfach höhere Gewebemenge zu entnehmen, was vor allem bei der Abklärung von Mikrokalk von Vorteil ist.

Im Gegensatz zur Core-Biopsie ist diese Biopsiemethode technisch sehr komplex. Man benötigt zur Durchführung ein Untersuchungssystem aus folgenden Komponenten (Abbildung 5):

- einen Stereotaxietisch (hier Mammotest, Fa. Siemens) mit integrierter digitaler Mammographieröhre (falls nicht im Sitzen durchgeführt)
- eine Biopsieeinheit, die computergesteuert eine automatische Nadelpositionierung gestattet
- eine Vakuumeinheit zur Gewebeabsaugung (hier Mammotome, Fa. Ethicon Endo-Surgery) und
- einen Computer mit entsprechendem Auswertungsprogramm



Abbildung 5: Stereotaxietisch (a) mit computergesteuerter Biopsieeinheit (b), Vakuumeinheit (c) und digitaler Röntgenröhre (d)

Die Patientin wird in Bauchlage auf dem Biopsietisch gelagert. Die zu untersuchende Brust hängt durch ein dafür vorgesehenes Fenster im Tisch. Es ist möglich, diese Biopsie an der sitzenden Patientin durchzuführen, wobei es jedoch häufiger zu

Bewegungsartefakten sowie Kreislaufeinschränkungen kommt. Durch die Bauchlage wird dies vermieden, man hat ein komfortableres Arbeitsfeld, und die Frauen tolerieren das im Allgemeinen sehr gut (Abbildung 6).

Die Planung des Zugangsweges erfolgt vor der Biopsie unter Berücksichtigung der Lokalisation der Läsion anhand der Mammographieaufnahmen. In der Regel ist für diese Art von Biopsie eine streng seitliche Aufnahme der zu untersuchenden Brust unerlässlich, um Projektionsfehler zu vermeiden. Die Brust wird mit einer gefensterten Platte leicht komprimiert. Die Berechnung der Entnahmetiefe erfolgt mit Hilfe stereotaktischer mammographischer Aufnahmen. Die installierte digitale Röntgenröhre exponiert nur das von diesem Fenster eingefasste Gewebe. Die zu klärende Läsion muss sich in dem Fenster befinden, damit die Biopsie gelingen kann. Anhand der so angefertigten Zielaufnahmen werden die genaue Lokalisation der Läsion und die Tiefe der Läsion berechnet. Durch zwei stereotaktische Aufnahmen (zwei Aufnahmen, die im Winkel von 30° zueinander angefertigt werden), wird die Lokalisation des Befundes dreidimensional analysiert und so eine Positionierung der Nadel in unmittelbarer Nähe der Läsion ermöglicht. Das Computersystem errechnet die Raumkoordinaten und überträgt diese an die Biopsieeinheit, die dann automatisch die Nadel in die entsprechende Zielrichtung positioniert.

Nach Hautdesinfektion und Lokalanästhesie wird zunächst eine kleine Schnittinzision von 3 bis 4 mm vorgenommen. Die Biopsienadel (in der Regel 11 Gauge, alternativ auch 8 Gauge) kann nun vor den Befund geschoben werden. Die korrekte Nadelpositionierung wird mit digitalen Kontrollaufnahmen dokumentiert.

Erst jetzt wird mit der eigentlichen Biopsie begonnen. Die Nadel ist mit einem Vakuumsystem verbunden, das während der einzelnen Biopsieschritte unterschiedlich aktiviert werden kann. Zu diesem Zweck ist das Mammotome-Gerät mit einem Display versehen, über das die einzelnen Modi ausgewählt werden können.

Die Gewebeproben werden zum hinteren Ende der Nadel gesaugt, wo sie mit einer Pinzette entnommen werden. Die Nadel bleibt dabei unverändert in derselben Position. Zur Entnahme mehrerer Zylinder von unterschiedlichen Stellen der Läsion erfolgt eine Drehung der Nadel um die eigene Achse. Durchschnittlich werden 12 bis 24 Gewebezylinder entnommen, was einem Gewebevolumen von ca. 1,5 cm Durchmesser entspricht.

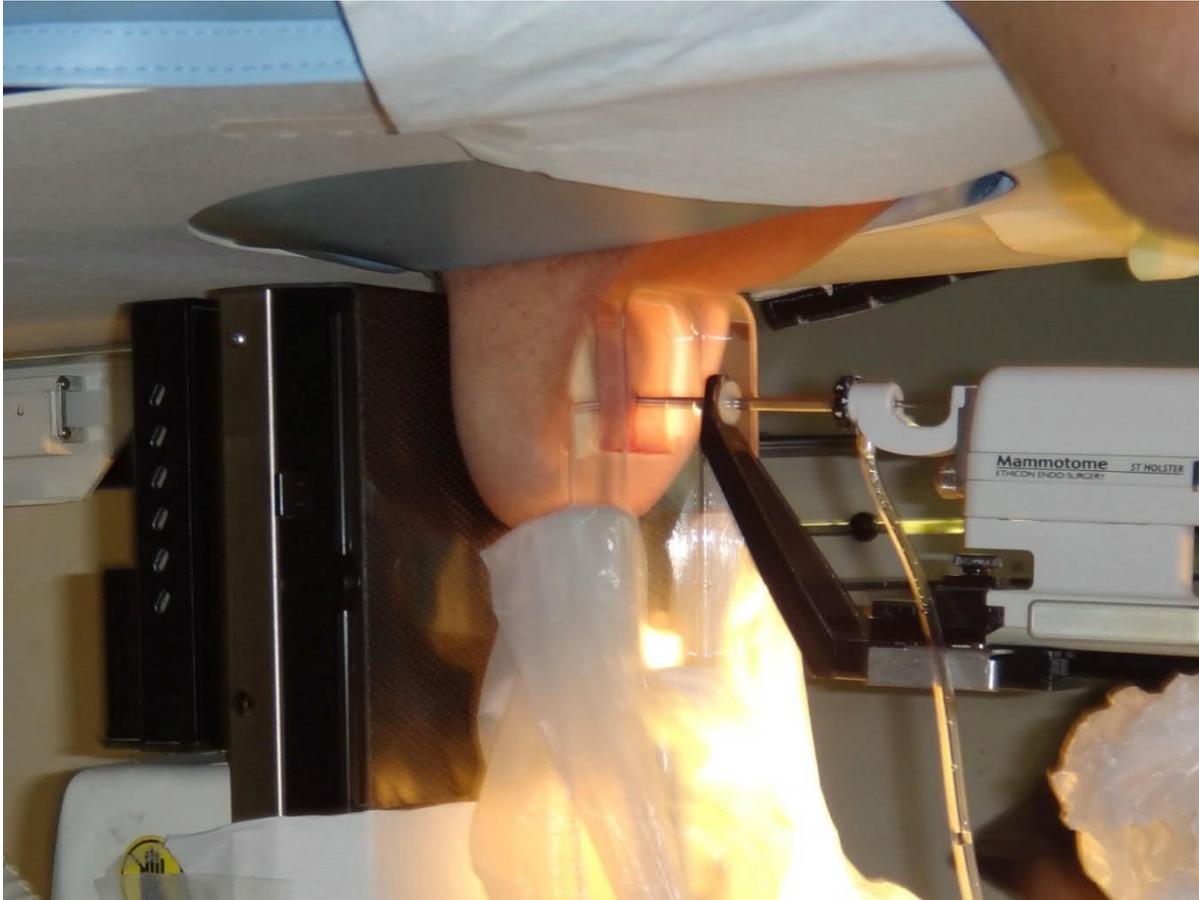


Abbildung 6: Technische Anordnung der VSB nach Einschuss der Biopsienadel. Die Brust ist mithilfe des Sichtfensters fixiert; die korrekte Nadelposition wird durch Röntgenaufnahmen verifiziert.

Durch die höhere Gewebeausbeute (zehnfach höher als bei der Core-Biopsie) und das Entnehmen von Material aus einem zusammenhängenden Areal wird das Verfehlen der Läsion durch zu wenige und zu weit auseinander liegende Gewebeproben (Sampling-Error) (86), der insbesondere bei Mikroverkalkungen die Treffsicherheit der Core-Biopsie limitiert, erfolgreich verhindert.

Durch ein mit der Nadel verbundenes Schlauchsystem können während der Untersuchung auftretende Blutungen im Biopsiegebiet abgesaugt werden. Nach der Biopsie erstellte Kontrollaufnahmen bestätigen die partielle oder komplette Entfernung der Läsion und dienen der Dokumentation (Abbildung 7).



Abbildung 7: Kontrollaufnahmen vor und nach der Biopsie. Links das Mikrokalkareal bei korrekter Nadelposition, rechts Gewebedefekt nach Entfernung der Läsion (Quelle: PD Dr. med. Ute Kettritz).

Bei vollständiger Befundentfernung kann eine Clipmarkierung erfolgen, um ein späteres Wiederauffinden des Areals, z.B. vor erforderlicher Op zu gewährleisten (87). Dazu wird ein 3 mm großer Spezialclip mittels einer Stabvorrichtung über die Nadel in das Biopsiegebiet eingebracht und die korrekte Lage röntgenologisch kontrolliert (Abbildung 8). Insbesondere bei der Abklärung von Mikrokalkarealen ist die Erstellung einer Präparatradiographie unerlässlich, um die kalktragenden Gewebezylinder zu identifizieren und für den Pathologen gesondert zu kennzeichnen. In Einzelfällen kann es nötig sein, die Biopsie fortzusetzen, sollten keine kalktragenden Gewebezylinder vorhanden sein. Ggf. ist eine Korrektur der Nadelposition vorzunehmen (Abbildung 8). Wurde die Biopsie erfolgreich beendet, wird die Nadel entfernt und das Biopsieareal ca. zehn Minuten lang manuell komprimiert und anschließend ein Druckverband angelegt. Danach kann die Patientin die Einrichtung verlassen.

Es ist vorgesehen, nach dem Eingriff eine Kontrollmammographie in zwei orthogonalen Ebenen durchzuführen (88). In unserer Einrichtung werden die Mammographie-Aufnahmen einige Tage später erstellt, wenn sich die Patientinnen zur Befundbesprechung vorstellen. Es kommt so deutlich weniger häufig zu Hämatomen und Nachblutungen. Das histologische Ergebnis wird der Patientin so schnell wie möglich, in der Regel nach drei Tagen, persönlich mitgeteilt.

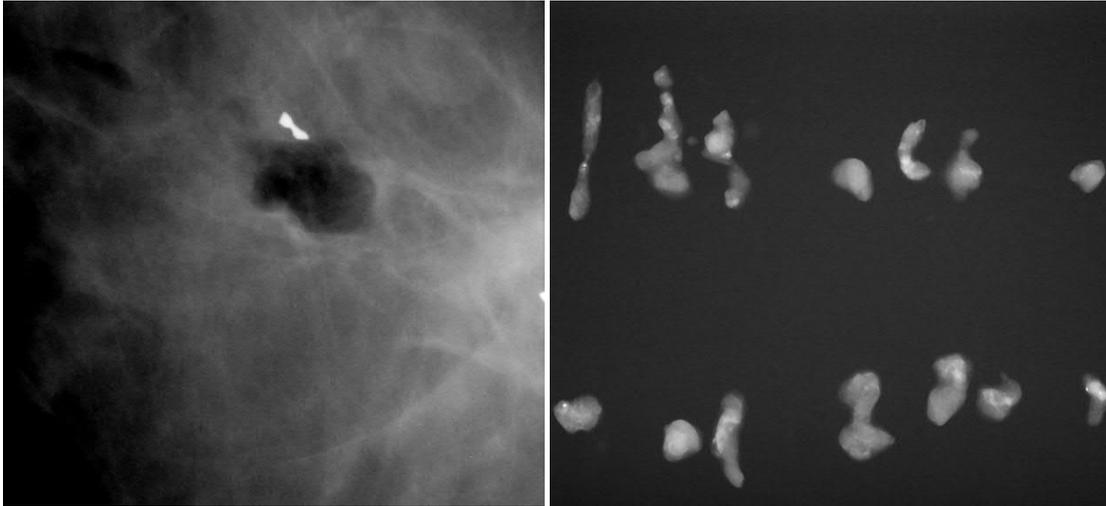


Abbildung 8: Kontrollaufnahme nach Clipmarkierung (links); Präparatradiographie nach Biopsie (rechts). Fast alle Gewebezylinder enthalten Mikrokalke (Quelle: PD Dr. med. Ute Kettritz).

3.2.2.2 Qualitätssicherungsvereinbarung

Mit dem Ziel, die Planung, Durchführung und Interpretation von Vakuumbiopsien, sowie die damit verbundene interdisziplinäre Zusammenarbeit zu standardisieren, wurde 2005 ein interdisziplinärer Konsensus festgelegt und veröffentlicht (89).

Mit Einführung des Mammographie-Screening-Programms wurden solche Standards für sämtliche Bereiche der Früherkennung erarbeitet und im Sozialgesetzbuch V festgelegt. Im August 2009 gelang eine Qualitätsvereinbarung für die Vakuumbiopsie, die die Indikationsstellung, die korrekte Durchführung und die Dokumentation der Biopsien regelt (88).

3.2.3 Histologische Begutachtung und B-Klassifikation

Die bei der Stanzbiopsie entnommenen Gewebeproben wurden an das Institut für Pathologie im Waldkrankenhaus Spandau übersandt. Dort erfolgte die feingewebliche und immunhistochemische Untersuchung der Biopate durch für das Screening-Programm qualifizierte Pathologen. Entsprechend BMV-Ä wurden in den ersten zwei Jahren nach Screening-Start die Präparate zusätzlich von einem Referenzpathologen

des entsprechenden Referenzzentrums beurteilt. Die Diagnose wurde gemäß den Empfehlungen der E.C. Working Group on Breast Cancer Pathology einer Diagnosegruppe der B-Klassifikation zugeordnet (21). In den im Screening vorgeschriebenen wöchentlichen präoperativen Fallkonferenzen wurde das histologische Ergebnis jeder Biopsie mit den bildgebenden Befunden korreliert. Obligate Teilnehmer dieser interdisziplinären Konferenzen waren gemäß BMV-Ä die PVÄ und mindestens einer der die Proben untersuchenden Pathologen. Bei Übereinstimmung der Ergebnisse wurde als Ergebnis der Konferenz eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen ausgesprochen. Bei malignen Befunden wurde durch die Konferenzteilnehmer unter Mitarbeit der teilnehmenden Gynäkologen der kooperierenden Brustzentren eine Therapieempfehlung formuliert und dokumentiert. Bei Nichtübereinstimmung der Histologie mit dem radiologischen Befund wurde im allgemeinen eine Re-Biopsie geplant.

3.3 Erfassung und Auswertung der Daten

3.3.1 Biopsien im Mammographie-Screening

In einer retrospektiven Analyse wurden alle Daten von Juni 2006 bis Dezember 2009 erfasst und hinsichtlich der Erstbefundung, der Histologie nach Stanze (B-Klassifikation), der Korrelation mit der Verdachtsdiagnose, sowie der postoperativen Histologie, sofern diese zur Verfügung stand, ausgewertet. Zu diesem Zweck wurden sämtliche Akten gesichtet und die Originalbefunde der Pathologie sowie der Operationsberichte der kooperierenden Brustzentren mit den Eintragungen in der Mammasoft verglichen. Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert in einer Excel-Tabelle erfasst.

Die Häufigkeiten der Histologien, ebenso wie die Überprüfung der Zusammenhänge zwischen radiologischen Morphologien und den sich dahinter verbergenden histologischen Entitäten, wurden tabellarisch aufbereitet und mit ihren absoluten und relativen Häufigkeiten vergleichend dargestellt. Die statistische Signifikanz wurde mittels „Student-T-Test“ ermittelt. Dabei wurde ein P-Wert von $p < 0,05$ als signifikant angenommen.

Die erhobenen Diagnosen und ihre Häufigkeiten, sowie die Auswertung der Performance der Screening-Einheit 01 wurden mit den in den Europäischen Leitlinien geforderten Qualitätsparametern verglichen (21).

3.3.2 B3-Läsionen – Grenzfälle der Pathologie

Die histopathologisch als B3 klassifizierten Befunde wurden gesondert und detailliert untersucht, da hier die Empfehlungen des weiteren Vorgehens in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Da es sich bei diesen Befunden häufig um Mikrokalk-assoziierte Läsionen handelt, wurden bei diesen Fällen die Mikrokalk-Ausdehnung und -morphologie, die in der Mammasoft® dokumentiert wurden, ausgewertet. Ein Zusammenhang der Morphologie dieser Mikrokalkareale wurde für einzelne B3-Läsionen bestimmt. Darüber hinaus wurden sämtliche histopathologische Befunde tabellarisch erfasst und ihre Häufigkeiten statistisch ausgewertet. Durch den Vergleich der prä- und postoperativen Histologien wurde für jede Läsion eine Malignitätswahrscheinlichkeit ermittelt. Die ermittelten Ergebnisse wurden mit Arbeiten anderer Mammographiezentren (national und international) verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Mammographie-Screening – Leistungs- und Qualitätsparameter

In der Zeit von Juli 2006 bis Dezember 2009 nahmen von 159.628 eingeladenen Frauen 79.231 an der Mammographie-Screening-Untersuchung in der Screening-Einheit 01 in Berlin teil. Die Teilnahmerate beträgt somit 50 Prozent. Es wurden 5772 Abklärungsuntersuchungen durchgeführt bei einer Abklärungsrate von 7,3%. Die zur Abklärung eingeladenen Frauen nahmen in 99,7% der Fälle den Termin wahr. Die Brustkrebsentdeckungsrate liegt bei 0,9%, mit einem DCIS-Anteil von 16,9%.

Insgesamt wurden 711 Karzinome entdeckt, davon über 80% bei Frauen, die zum ersten Mal am Screening teilnahmen. 70% der entdeckten Karzinome hatten einen Durchmesser von ≤ 15 mm. In 96% der Fälle konnte das Karzinom präoperativ stanzbiologisch gesichert werden. 74,3% der Frauen mit einem gesicherten invasiven Malignom wiesen keinen metastatischen Befall der axillären Lymphknoten auf.

Tabellen 10 und 11 zeigen die graphische Aufstellung der Ergebnisse in der Screening-Einheit Berlin 01.

Tabelle 10: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin, HI:

Hintergrundinzidenz, DCIS: Ductales Carcinoma in situ, PPV1: Positiver

Vorhersagewert der Befundung, PPV2: Positiver Vorhersagewert der minimal-invasiven Abklärung

| | 2006-2009 Screeningeinheit Berlin 01 | |
|---|--------------------------------------|----------|
| | Anzahl | Anteil |
| Einladungen | 159628 | |
| Mammographien | 79231 | |
| Teilnahmerate | | 50% |
| Abklärungen | 5772 | |
| Abklärungsrate | | 7,3% |
| Entdeckte Karzinome | 711 | |
| Detektionsrate | | 9,0/1000 |
| Detektionsrate als Vielfaches der HI (HI Berlin: 2,206/1000) | | 4,07 |
| Zahl der Karzinome, die präoperativ histologisch gesichert wurden | 685 | |
| Anteil der Karzinome, die präoperativ histologisch gesichert wurden | | 96,3% |
| DCIS | 120 | |
| DCIS-Rate | | 16,9% |
| PPV 1 | | 12,3% |
| PPV 2 | | 62,6% |

Tabelle 11: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin, Tumorstadien

| | 2006-2009 Screeningeinheit Berlin 01 | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| T1a (1 - 5 mm) (incl. T1mic, n=3) | 38 | 6,5% |
| T1b (6 - 10 mm) | 164 | 28,1% |
| T1c (11 - 20 mm) | 292 | 50,1% |
| T2 (>20mm) | 80 | 13,7% |
| T3 (>50mm) | 9 | 1,5% |
| fehlende Tumorstadien | 8 | 1,4% |
| Invasive Karzinome ≤10mm | 202 | 34,2% |
| Invasive Karzinome <15mm | 408 | 70,0% |
| Invasive Karzinome Stadium II+ | 167 | 28,6% |
| Kein Lymphknotenbefall | 438 | 74,1% |

4.2 Minimal-invasive Biopsien im Rahmen der Screening-Abklärung

Seit Beginn des Mammographie-Screenings im Juli 2006 bis Ende 2009 wurden in unserer Screening-Einheit insgesamt 1135 von 1154 indizierten Biopsien durchgeführt; davon handelte es sich bei 686 (60,4%) um sonographisch gestützte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien, in 435 Fällen (38,3%) um mammographisch gestützte Vakuumbiopsien und in 14 Fällen (1,2%) um eine mammographisch gestützte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie. Eine Indikation zur Biopsie wurde somit in 1,46% der untersuchten Frauen gestellt (Abbildung 9).

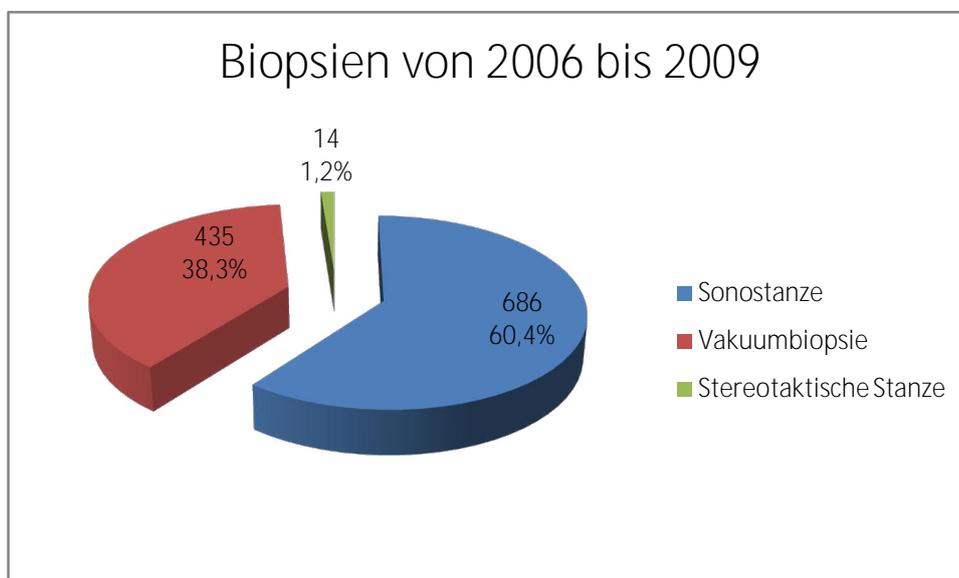


Abbildung 9: Übersicht über die minimal-invasiven Biopsien in der Screening-Einheit Berlin 01 von Juli 2006 bis Ende 2009 in relativen und absoluten Häufigkeiten

Bei 19 Patientinnen erfolgte die empfohlene minimal-invasive Biopsie nicht in unserer Screeningeinheit.

Elf Biopsien wurden auf Wunsch der Patientinnen in externen Einrichtungen durchgeführt. Vier Frauen entschieden sich sofort für eine offene Exzisionsbiopsie und drei Frauen lehnten eine Biopsie ab. In einem Fall konnte der Herd nicht lokalisiert werden, es erfolgte alternativ eine kurzfristige bildgebende Kontrolle. In dieser bildgebenden Kontrolle wurde der Herd als BIRADS 2 eingestuft.

Mehr als ein Drittel der Befunde (33,5%) ließen sich im oberen äußeren Quadranten finden, wobei die Läsionen eine leichte Präferenz zur linken Seite zeigten (52,1% links versus 47,9% rechts) (Abbildung 10).

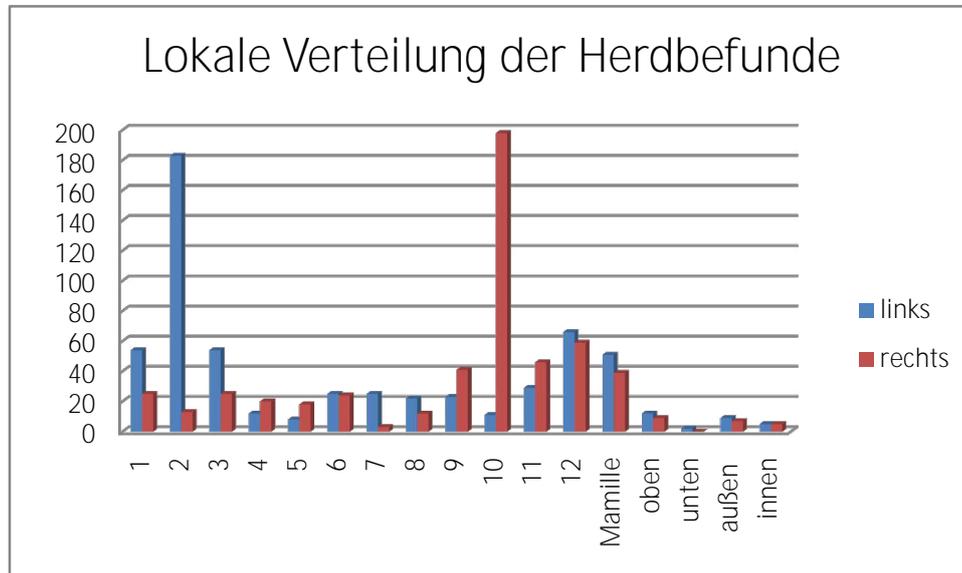


Abbildung 10: Lokalisation der biopsierten Läsionen im Verhältnis zur betroffenen Seite mit einer deutlichen Präferenz der oberen äußeren Quadranten

Eine Indikation zur Biopsie wurde in 12,3% der zur Abklärung eingeladenen Frauen gestellt, entsprechend einem PPV1 (positiver Vorhersagewert der Befundung) von 12,3%. Der Anteil maligner Veränderungen unter allen durchgeführten Biopsien beträgt 62,6% (positiver Vorhersagewert der minimalinvasiven Abklärung, PPV 2).

Die histologischen Ergebnisse wurden von den Pathologen in die B-Klassifikation eingeordnet. Diese wurde mit dem aufgrund der bildgebenden Abklärung festgelegten BI-RADS-Status verglichen. Insgesamt wurden 685 (60,4%) B5-Klassifikationen (maligne), 138 (12,2%) B3-Läsionen (unklare Dignität) und 289 (25,5%) B2-Klassifikationen (benigne) gefunden. 8 Biopsien (0,7%) wurden als B1 und 15 Biopsien (1,3%) als B4 klassifiziert (Abbildung 11).



Abbildung 11: Übersicht über alle B-Klassifikationen der Biopsien von 2006 bis 2009

Unter allen durchgeführten Biopsien bilden die malignen Diagnosen (B5) mit 60% die größte Gruppe, gefolgt von den benignen Diagnosen.

In den Tabellen 12 und 13 ist die Verteilung der B-Kategorien für die unterschiedlichen Biopsiemethoden dargestellt. Während bei der sonographisch gestützten Stanzbiopsien maligne Befunde dominieren (78%), wurden mit der stereotaktischen Vakuumbiopsie nur in 33% B5-Diagnosen gestellt. Auffällig ist ein hoher Anteil von B3-Diagnosen bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie.

Tabelle 12. Verteilung der B-Klassifikation bei den verschiedenen Biopsieverfahren

| Art der Biopsie | B1 | B2 | B3 | B4 | B5 |
|---|-------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
| Sonographische Stanzbiopsie n= 686 | 6 (1,0%) | 116 (16,9%) | 25 (3,6%) | 4 (0,6%) | 535 (77,9%) |
| Stereotaktische Vakuumbiopsie n= 435 | 2 (0,4%) | 171 (39,3%) | 108 (24,8%) | 11 (2,5%) | 143 (32,8%) |
| Stereotaktische Stanzbiopsie n= 14 | 0 | 2 (14,3%) | 5 (35,7%) | 0 | 7 (50%) |
| Gesamt | | | | | |
| n=1135 | 8 (0,7%) | 289 (25,5%) | 138 (12,2%) | 15 (1,3%) | 685 (60,4%) |

Tabelle 13: Häufigkeit der B-Klassifikation in Abhängigkeit von den verschiedenen Biopsieverfahren

| B-Klassifikation | Sonographische Stanzbiopsie | Stereotaktische VSB | Stereotaktische Stanzbiopsie |
|-------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 75,0% | 25,0% | 0 |
| 2 | 40,1% | 59,1% | 0,6% |
| 3 | 18,1% | 78,2% | 3,6% |
| 4 | 26,7% | 73,3% | 0 |
| 5 | 78,1% | 20,8% | 1,0% |

Der Altersdurchschnitt bei Biopsie betrug 60 Jahre. Bei Diagnosestellung einer malignen Erkrankung waren die Frauen im Durchschnitt 62 Jahre alt. Eine Übersicht zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Unterschiedliche Altersverteilung nach B-Klassifikation

| | Anzahl | Mittleres Alter in Jahren |
|----------------------|---------------|----------------------------------|
| B2 | 289 | 59 |
| B3 | 138 | 58 |
| B5 | 685 | 62 |
| Alle Biopsien | | 60 |

4.2.1 Diagnosegruppe B1 – Läsionen – Normales Drüsengewebe

Die Gruppe der B1-Läsionen ist üblicherweise klein und für die Befundung und Diagnostik von Biopsiematerial eher wenig aussagekräftig, handelt es sich hier nach den Leitlinien der NHSBSP um die Gruppe der nicht verwertbaren oder ausschließlich normalbefundlichen Gewebeproben. Hierbei wird nochmalig in B1a = „kein Korrelat“ und B1b = „normales Brustdrüsengewebe“ unterschieden. Die Entscheidung, ob eine ausreichende Korrelation besteht, wird in der interdisziplinären Diskussion zwischen Radiologe und Pathologe geklärt. Häufig ziehen als B1 befundete Resultate eine erneute Biopsie nach sich, wenn ein ausreichendes Korrelat angezweifelt wird.

In unserer Untersuchung fanden sich 8 B1-Fälle, die in der radiologisch-pathologischen Diskussion in der präoperativen Konferenz als ausreichendes Korrelat zur Bildgebung angesehen wurden; es handelte sich ausschließlich um B1b-Diagnosen mit Brustdrüsengewebe, vereinbar mit dem radiologisch vermuteten Hamartom und zum Teil fibrosiertem Brustdrüsenparenchym.

Bei drei Fällen mit ursprünglicher B1-Diagnose konnte nicht von einem ausreichenden Korrelat ausgegangen werden; hier wurde eine erneute Biopsie durchgeführt. Bei der Untersuchung der Re-Biopsien fanden sich ein DCIS und zwei benigne Befunde (Tabelle 15). Die entsprechenden Fälle wurden entsprechend der endgültigen B-Kategorie diesen zugeordnet.

Tabelle 15: Aufstellung der als B1 klassifizierten histologischen Entitäten bei Erst- und Re-Biopsie

| | | B-Klass. | Anzahl | Erneute Biopsie | Endgültige Diagnose |
|-------------------|---|-----------------|---------------|------------------------|---|
| Histologie | Brustdrüsenparenchym (kein Korrelat) | B1a | 3 | Ja | Fibrös- zystische Mastopathie (B2) |
| | | | | Ja | Adenose (B2) |
| | | | | Ja | DCIS (B5) |
| | vereinbar mit Hamartom | B1b | 3 | Nein | |
| | Kolumnarzellmetaplasie | B1b | 2 | Nein | |
| Fibrosismammae | B1b | 3 | Nein | | |

4.2.2 Diagnosegruppe B2-Läsionen – Benigne Befunde

Insgesamt wurden 289 Biopsien in der histopathologischen Begutachtung als B2-Läsionen bewertet. Ca. 60% aller B2-Befunde wurden mit der Vakuumbiopsie gefunden, die restlichen 40% wurden nach sonographischer Stanzbiopsie diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter lag bei 59 Jahren.

Die häufigsten Diagnosen waren die fibrös-zystische Mastopathie und das Fibroadenom, gefolgt von der sklerosierenden Adenose. Es fällt auf, dass die Fibroadenome als solitäre Befunde in über 70% der Fälle durch die sonographische Stanze diagnostiziert wurden, während die Mastopathie und die sklerosierende Adenose durch die Vakuumbiopsie gefunden wurden. Einen Überblick über die histologischen Entitäten zeigt Tabelle 16.

50% der Vakuumbiopsien in dieser Diagnosegruppe ergaben eine fibrös-zystische Mastopathie.

In 257 (89%) Fällen war nach endgültiger B2-Histologie kein weiteres Vorgehen indiziert. Die Frauen wurden turnusgemäß nach zwei Jahren wieder zum Screening eingeladen, sofern sie dann noch jünger als 70 Jahre waren. 29 Frauen wurde empfohlen, nach sechs (in 23 Fällen) bzw. zwölf (in sechs Fällen) Monaten eine Kontrolluntersuchung vornehmen zu lassen. Die Empfehlung wurde in der präoperativen Fallkonferenz festgelegt, wenn im Rahmen der Vakuumbiopsie die zu klärenden Verkalkungen nicht vollständig entfernt wurden. 25 Frauen folgten der Aufforderung einer Kontrolluntersuchung. Bei diesen wurde in keinem Fall ein Anhalt für Malignität gefunden oder die Indikation zur Re-Biopsie gestellt. Bei drei Frauen wurde zur weiteren Abklärung eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie der Mamma (MRM) durchgeführt. Alle drei MRM waren unauffällig (Abbildung 12)

Tabelle 16: Verteilung der histologischen B2-Diagnosen in Abhängigkeit von den verschiedenen Biopsieverfahren

| Histologie | Sonographische Stanzbiopsie n= 116 | Stereotaktische Vakuumbiopsie n= 171 | Stereo- taktische Stanzbiopsie n= 2 | gesamt n= 289 |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---|--|------------------|
| Fibrös- zystische Mastopathie | 22 (18,9%) | 86 (50,3%) | 0 | 108 (37,3%) |
| Fibroadenom | 44 (37,2%) | 18 (10,5%) | 0 | 62 (21,5%) |
| Sklero- sierende Adenose | 3 (2,5%) | 21 (12,2%) | 2 (100%) | 26 (9,0%) |
| Zyste | 26 (22,4%) | 0 | 0 | 26 (9,0%) |
| Adenose | 3 (2,5%) | 18 (10,5%) | 0 | 21 (7,3%) |
| Fibrose | 6 (5,1%) | 16 (9,3%) | 0 | 22 (7,6%) |
| Fibroadenose | 1 (0,8%) | 9 (5,3%) | 0 | 10 (3,5%) |
| Lymphknoten | 3 (2,5%) | 0 | 0 | 3 (1,0%) |
| Sonstiges | 8 (6,8%) | 3 (1,8%) | 0 | 11 (3,8%) |

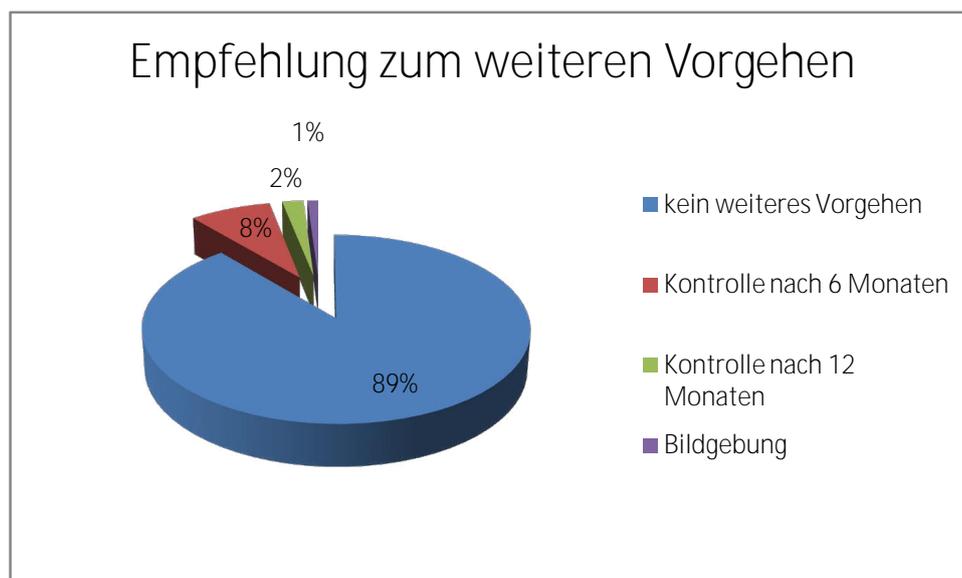


Abbildung 12: Prozentuale Häufigkeiten der Therapieempfehlung nach Stanzbiopsie

Unter den ursprünglichen B2-Fällen wurden elf Re-Biopsien (sechs Exzisionsbiopsien und fünf minimal-invasive Biopsien) durchgeführt, da in der präoperativen multidisziplinären Konferenz nicht von einer sicheren radiologisch-pathologischen Korrelation ausgegangen wurde. Bei neun Frauen bestätigte sich eine benigne Diagnose, in zwei Fällen einer minimal-invasiven Biopsie fand sich ein invasives Karzinom. Die beiden Fälle mit maligner Diagnose wurden der Gruppe der malignen Befunde zugeordnet (Tabelle 17).

Tabelle 17: Die Diagnosen der Exzisionsbiopsien und der Re-Biopsien mit abschließender Histologie

| | Histologie nach Stanzbiopsie | Anzahl | Histologie nach Re-Biopsie |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Exzisionsbiopsie | Fibroadenom | 2 | B2 |
| 6 Fälle | Fibrös-zystische Mastopathie | 2 | B2 |
| | Fibroadenose | 1 | B2 |
| | Lipomatöse Atrophie | 1 | invasiv-lobuläres Karzinom |
| | Histologie nach 1. Stanze | Anzahl | Histologie nach 2. Stanze |
| Re-Biopsie | Fibrös-zystische Mastopathie | 3 | B2 |
| 5 Fälle | Adenose | 1 | B2 |
| | Fibrös-zystische Mastopathie | 1 | invasiv-duktales Karzinom |

4.2.3 Diagnosegruppe B3-Läsionen – Befunde mit unsicherem Malignitätspotential

Insgesamt wurden 138 Fälle der B-Kategorie „B3“ (Läsionen unsicherem Malignitätspotentials) zugeordnet. Davon wurden 108 Fälle mit der Vakuumbiopsie gefunden, 25 mit der sonographisch gestützten Stanze und fünf Fälle mit der stereotaktischen, mammographisch gestützten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie.

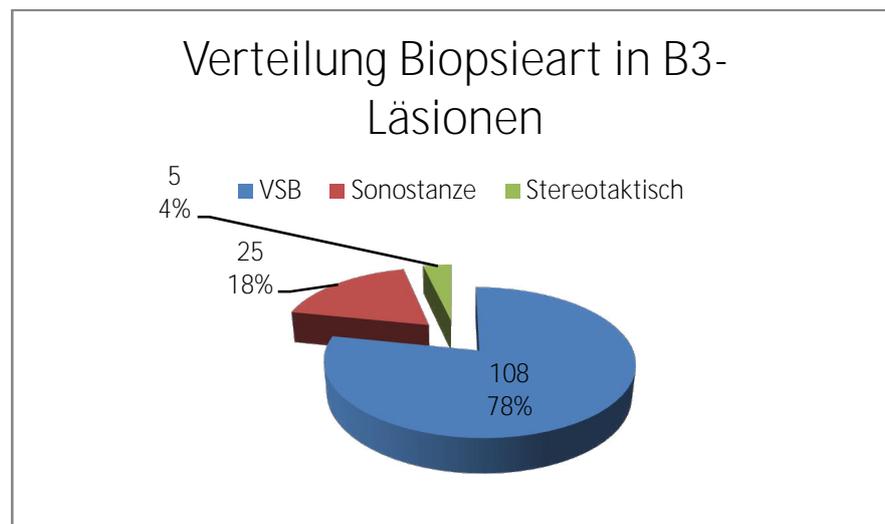


Abbildung 13: Häufigkeiten der verschiedenen Biopsieverfahren, die zu einer B3-Diagnose führten

Bei 111 Frauen (80%) wurde die minimal-invasive Biopsie wegen Mikrokalk durchgeführt; 27 Läsionen waren nicht Mikrokalk-assoziiert. Alle stereotaktischen Vakuumbiopsien wurden bei Mikrokalk-assoziierten Gewebeeränderungen durchgeführt. Die Morphologie des Mikrokalks wurde in die von der Mammasonographie vorgesehenen Kategorien „feingranulär, rund“, „grobgranulär, pleomorph“ und „linear“ aufgeteilt. 62 Läsionen (54%) gehörten der zweiten Gruppe an (Abbildung 14).

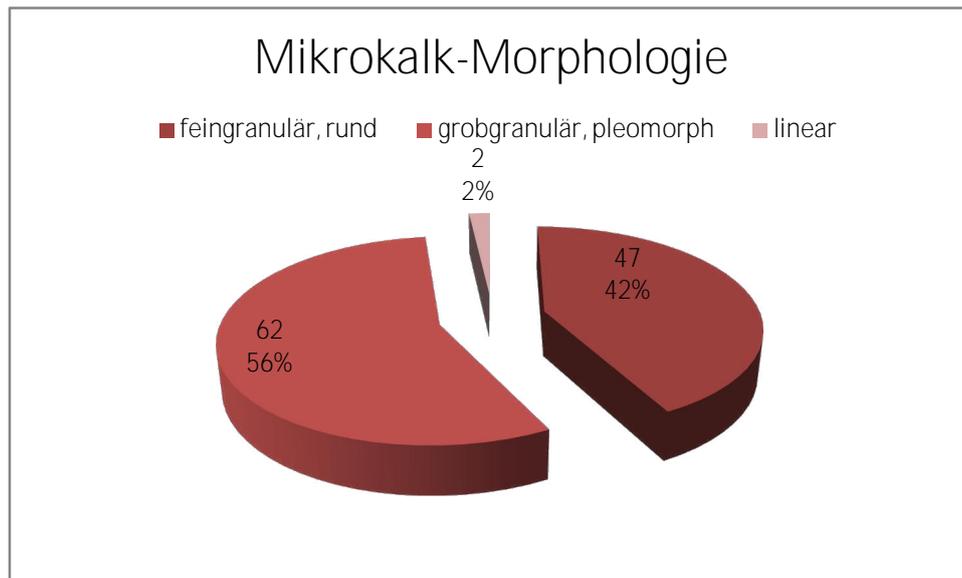


Abbildung 14: Häufigkeiten der verschiedenen Mikrokalk-Morphologie, entsprechend der Dokumentation in Mammasoft.

Unter den grob-granulären, pleomorphen Mikroverkalkungen wurde in 31 von 62 Fällen (50%) eine Exzision vorgenommen; dabei folgte in 7 Fällen eine maligne Diagnose (22,6%). In der Gruppe der feingranulären, überwiegend gruppiert angeordneten Mikrokalzifikationen wurde in 19 Fällen (40%) eine chirurgische Exzision durchgeführt mit einem Malignitätsanteil von 21,1%. Unter den zwei linear angeordneten Mikrokalzifikationen wurde nur einmal eine Operation empfohlen; hierbei zeigte sich ein benignes Resultat (Tabelle 18).

Tabelle 18: Morphologie der Mikrokalzifikationen entsprechend Mammasoft-Dokumentation und ihr Malignitätsanteil

| | n | OP erfolgt | maligne | Anteil Malignität |
|----------------------|----------|-------------------|----------------|--------------------------|
| Grob-granulär | 62 | 31 | 7 | 22,6% |
| Fein-granulär | 47 | 19 | 4 | 21,1% |
| Überw. linear | 2 | 1 | 0 | 0 |
| gesamt | 111 | 51 | 11 | 21,6% |

Bei der Zusammenfassung der histologischen Diagnosen wurde bei jeder Biopsie jeweils die führende Diagnose angegeben, also die histopathologische Veränderung, die für die Diagnosestellung und das weitere Procedere im Vordergrund steht. Die häufigsten Zellveränderungen waren hierbei die atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (AEPDT) mit 40%, gefolgt von der flachen epithelialen Atypie (19%) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Aufstellung der histopathologischen Diagnosen in der Kategorie B3 nach minimal-invasiver Biopsie

| Histologie nach Biopsie | Anzahl | Anteil |
|--|---------------|---------------|
| Atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (AEPDT) | 55 | 39,8% |
| Flache epitheliale Atypie (FEA) | 26 | 18,8% |
| Radiäre Narbe ohne Atypie | 24 | 17,4% |
| LIN 1,2 | 22 | 15,9% |
| Papilläre Läsionen ohne Atypie | 11 | 8,0% |
| Gesamt | 138 | |

Nach Diagnosestellung wurde 83 Frauen (60%) eine Exzisionsbiopsie empfohlen. 76 Frauen folgten dieser Empfehlung. Bei 38 Frauen wurde eine kurzfristige bildgebende Kontrolle nach sechs Monaten (n=18) oder zwölf Monaten (n=20) empfohlen..

In 17 Fällen, überwiegend in Fällen mit Diagnose einer FEA oder LIN1/2, wurden weder eine vorzeitige bildgebende Kontrolle noch eine Biopsie empfohlen; die Frauen wurden turnusmäßig nach zwei Jahren wieder zum Screening eingeladen, sofern sie dann jünger als 70 Jahre alt waren (Tabelle 20).

Tabelle 20: Handlungsempfehlungen nach Biopsie mit B3-Diagnose

| Handlungsempfehlung nach minimal-invasiver Biopsie | Anzahl | Anzahl der Frauen, die der Empfehlung folgten |
|---|---------------|--|
| Exzisionsbiopsie empfohlen | 83 | 76 (92%) |
| Kontrolle nach 6 Monaten | 18 | 14 (78%) |
| Kontrolle nach 12 Monaten | 20 | 18 (90%) |
| Screening in 2 Jahren | 17 | 12 (71%) |
| | 138 | |

Die kurzfristigen bildgebenden Kontrollen nach sechs bzw. zwölf Monaten, die bei den Patientinnen nach B3-Diagnose durchgeführt wurden, erbrachten keine wesentlichen bildgebenden Veränderungen; eine weitere Biopsie wurde nicht notwendig. Eine maligne Diagnose nach B3-Histologie wurde bei den Frauen, die zur Kontrolle kamen, nicht gestellt.

Aus den postoperativen histologischen Diagnosen lässt sich eine Malignitätswahrscheinlichkeit ableiten, die in Tabelle 21 dargestellt ist. Für die AEPDT ergab sich eine Wahrscheinlichkeit für Malignität von 36%. Somit sind postoperativ in mehr als einem Drittel der Fälle maligne Veränderungen zu finden.

Tabelle 21: Anteil maligner Veränderungen nach Exzisionsbiopsie der unterschiedlichen B3-Läsionen

| Histologie nach minimal-invasiver Biopsie | n= | OP empfohlen | OP durchgeführt | OP maligne | % maligne |
|--|-----------|---------------------|------------------------|-------------------|------------------|
| AEPDT | 55 | 44 | 42 | 15 | 35,7% |
| Radiäre Narbe | 24 | 19 | 17 | 1 | 5,9% |
| LIN 1,2 | 22 | 4 | 3 | 1 | 3,0% |
| FEA | 26 | 7 | 7 | 2 | 29,0% |
| Papilläre Läsion | 11 | 9 | 7 | 0 | 0% |
| gesamt | 138 | 83 | 76 | 19 | 25,0% |

Wurde die AEPDT als alleinige Läsion der B3-Kategorie diagnostiziert, ergab die Operation maligne Veränderungen in 25%. Bei Patientinnen, bei denen innerhalb der B3-Diagnose eine Kombination von AEPDT und Papillom oder radiäre Narbe festgestellt wurde (in Tabelle 20 und 21 unter AEPDT als führende Läsion aufgeführt), lag die Malignitätswahrscheinlichkeit wesentlich höher (Tabelle 22), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 23 gibt einen Überblick über die histologischen Entitäten, die sich nach Exzisionsbiopsie wegen einer B3-Diagnose ergaben.

Tabelle 22: Anteil maligner Veränderungen nach Exzisionsbiopsie der AEPDT. Die P-Werte zeigen keine statistische Signifikanz

| Histologie nach minimal-invasiver Biopsie | n= | OP empfohlen | OP durchgeführt | OP maligne | % maligne |
|--|-----------|---------------------|------------------------|-------------------|------------------|
| AEPDT allein | 45 | 34 | 32 | 8 | 25,0% |
| AEPDT + Radiäre Narbe | 4 | 4 | 4 | 3 | 75,0% (p=0,13) |
| AEPDT+ Papillom | 6 | 6 | 6 | 4 | 66,7% (p=0,10) |
| gesamt | 55 | 44 | 42 | 15 | 35,7% |

Tabelle 23: Histologische Entitäten nach Exzisionsbiopsie auf Grund einer B3-Diagnose

| B3-Diagnose nach minimal-invasiver Biopsie | Diagnose nach Exzisionsbiopsie n=76 | | | | |
|---|--|------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| | Keine malignen Veränderungen | DCIS | Invasiv-duktales Karzinom | Invasiv-lobuläres Karzinom | Invasiv-meta-plastisches Karzinom |
| AEPDT allein | 24 | 5 | 3 | | |
| AEPDT+ Radiäre Narbe | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| AEPDT+ Papilläre Läsion | 2 | 3 | 1 | | |
| Radiäre Narbe | 16 | 1 | | | |
| LIN 1,2 | 2 | | 1 | | |
| FEA | 5 | | | 1 | 1 |
| Papilläre Läsion | 7 | | | | |
| gesamt | 57 | 10 | 6 | 2 | 1 |

4.2.4 Diagnosegruppe B4-Läsionen – Verdächtig

In der Gruppe der B4-Läsionen befinden sich histologische Diagnosen, die nicht eindeutig als maligne, aber doch als verdächtig gewertet werden. Wie bei der Gruppe der B1-Fälle, stellen auch diese Diagnosen oft keine zufriedenstellende Situation her, steht doch immer noch der Verdacht der Malignität im Raum. In der Screening-Einheit 1 wurden von 2006 bis Ende 2009 insgesamt nur 15 solcher Fälle diagnostiziert, davon 11 (73%) mit der Vakuumbiopsie und 4 (27%) mit der sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie.

Interessant ist hier vor allem der Vergleich mit der ursprünglichen BI-RADS-Einstufung. Von 9 „BIRADS 4a“-Fällen (verdächtig, unklar) wurden zwei nach der Biopsie als verdächtig auf Malignität eingestuft. Bei allen Frauen wurde eine Exzisionsbiopsie durchgeführt. Nach Operation ergaben sich in zwei weiteren Fällen eine maligne Diagnose, sodass in der Gruppe „4a“ insgesamt vier maligne Befunde zu verzeichnen waren (Malignitätsrate 44%). In zwei Fällen wurde die Diagnose einer atypischen epithelialen Hyperplasie vom duktalem Typ (AEPDT) gestellt, jedoch ein DCIS vermutet. Unter den in der BI-RADS-Kategorie als „verdächtig, wahrscheinlich maligne“ (4b) eingestuften Befunden fanden sich in drei von vier Fällen tatsächlich maligne Zellen. In einem Fall handelte es sich um ein invasiv-duktales Karzinom mit DCIS und positivem Lymphknotenbefall. Diese Frau wurde brusterhaltend therapiert und erhielt eine adjuvante Radiochemotherapie. In allen anderen Fällen wurde eine Exzisionsbiopsie durchgeführt; es fanden sich zwei Fälle von DCIS, beide ohne vorangegangene AEPDT.

Zwei Fälle in dieser Gruppe waren nach der Abklärung in die BI-RADS-Kategorie „5“ (hochverdächtig) eingeordnet worden. Hier bestätigte sich in einem Fall die maligne Diagnose nach Exzisionsbiopsie. In dem anderen Fall zeigte die Exzisionsbiopsie eine ADH.

Insgesamt betrug die Malignitätsrate in der Gruppe der B4-Läsionen mit 8 von 15 Fällen 53%. Die invasiven Karzinome befanden sich bei Diagnosestellung im Tumorstadium 1b (ohne Lymphknotenbefall) bzw. 2 (mit Lymphknotenbefall).

Tabelle 24: Vergleich der prä- und postoperativen Histologien im Hinblick auf Malignitätsrate und Verhältnis zu Prädilektionsläsionen wie der AEPDT. DCIS= Duktales Carcinoma in situ; UDH= usual ductal hyperplasia, FEA=Flache epitheliale Atypie; AEPDT= atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ

| BI-RADS nach Abklärung | Histologie nach Stanze | AEPDT | Histologie nach Exzisionsbiopsie | Malignitätsanteil |
|--------------------------|--|-------|-----------------------------------|-------------------|
| 4a (9 Fälle) | Verdacht auf DCIS | ja | DCIS | 44% |
| | UDH, skleros. Adenose, Verdacht DCIS | nein | DCIS | |
| | FEA, Verdacht DCIS | ja | DCIS | |
| | Verdacht auf DCIS | nein | DCIS | |
| | Adenose, FEA, Verdacht DCIS | ja | ADH | |
| | Fibrös-zystische Mastopathie, Verdacht Atypien | ja | ADH | |
| | UDH, FEA, Verdacht DCIS | nein | UDH, FEA | |
| | Fibrös-zystische Mastopathie, Verdacht Atypien | ja | Blunt-duct-Adenose | |
| | Adenose mit Atypien | nein | Fibrosismammae, FEA | |
| 4b (4 Fälle) | radiäre Narbe, Verdacht invasives Karzinom | ja | invasiv-duktales mit DCIS | 75% |
| | Fibrös-zystische Mastopathie, Verdacht DCIS | nein | DCIS | |
| | FEA, Verdacht DCIS | nein | DCIS | |
| | Adenose, Verdacht DCIS | ja | Fibrös-zystische Mastopathie, UDH | |
| 5 (2 Fälle) | Verdacht muzinöses Ca | nein | invasiv muzinöses Ca | 50% |
| | Fibrös-zystische Mastopathie, Verdacht Atypie | ja | fokale ADH, Fibroadenom | |
| Gesamt (15 Fälle) | | | | 53% |

4.2.5 Diagnosegruppe der B5-Läsionen – Maligne

Die Gruppe der eindeutig malignen Befunde ist mit 685 Fällen die größte unter den Histologiegruppen. 535 (78,1%) der Karzinome wurden mit der sonographischen Stanzbiopsie diagnostiziert, 143 (20,9%) mit der Vakuumbiopsie und 7 (1,0%) Fälle mit der röntgengestützten stereotaktischen Stanzbiopsie. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 62 Jahre.

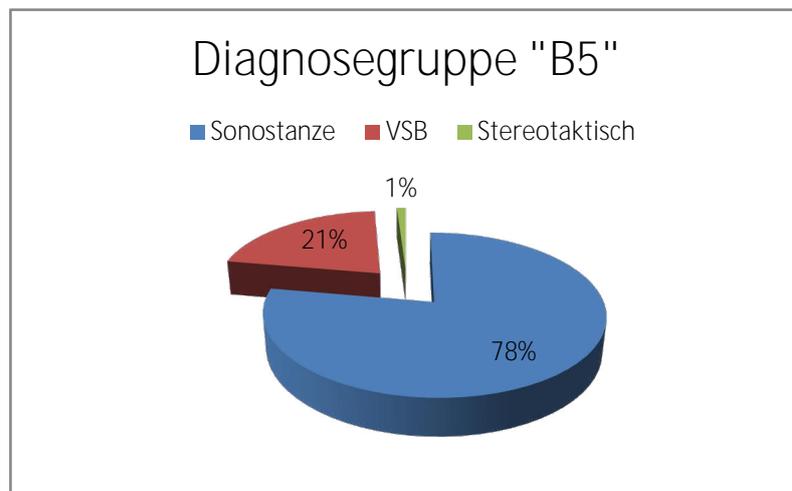


Abbildung 15: Anteil der einzelnen Biopsieverfahren an der Diagnosegruppe der B5-Läsionen

Die häufigste histologische Diagnose stellt mit 480 Fällen (70,1%) das invasiv-duktales Karzinom dar, gefolgt vom duktales Carcinoma in situ mit 113 Fällen. Bei 79 Frauen wurde ein invasiv-lobuläres Karzinom diagnostiziert. Unter den invasiven Karzinomen fanden sich auch muzinöse, apokrine, adenoid-zystische, ein neuroendokrines und ein metaplastisches Karzinom, die unter „sonstiges invasives Karzinom“ zusammengefasst werden. In drei Fällen wurde eine lobuläre intraepitheliale Neoplasie Typ III (LIN 3), die wie ein DCIS bewertet wird, gefunden (Tabelle 25).

Tabelle 25: Verteilung der malignen Diagnosen unter den Biopsien mit B5-Ergebnis

| Tumorhistologien nach Biopsie | | | | | Gesamt | |
|-------------------------------|-----------|-----------------|-------------|----------------|--|-----|
| invasiv duktal | | invasiv lobulär | DCIS | LIN III (LCIS) | Sonstiges (z.B. muzinös, apokrin, neuroendokrin) | |
| ohne DCIS | mit DCIS | | | | | |
| 219 (46%) | 261 (54%) | | | | | |
| 480 (70,1%) | | 79 (11,5%) | 113 (16,5%) | 3 (0,4%) | 10 (1,5%) | 685 |

4.3 Postoperative Ergebnisse

4.3.1 Therapieverfahren

Alle 711 Frauen mit einer malignen Diagnose wurden operativ behandelt. In 644 von 711 Fällen (90,6%) wurde nach Sicherung der histologischen Diagnose eine brusterhaltende Therapie (BET) empfohlen und durchgeführt. In 67 Fällen (9,4%) entschloss man sich zur primären Mastektomie (Abbildung 16).

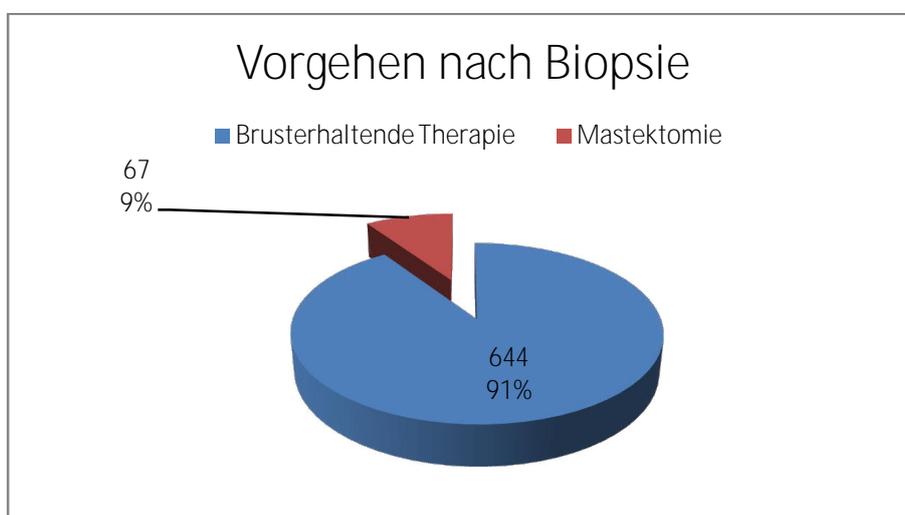


Abbildung 16: Primäre operative Therapie nach maligner Diagnose

Bei 18 Frauen wurde eine sekundäre Mastektomie notwendig, davon in 14 Fällen bei invasiven Karzinomen, in drei Fällen bei einem DCIS. Es konnten somit abschließend 88,0% der Frauen brusterhaltend operiert werden.

Nach B5-Diagnose in der Biopsie wurden postoperativ maligne Veränderungen in allen Fällen bestätigt. Nach minimal-invasiver Biopsie mit dem Ergebnis eines DCIS ergab sich ein invasives Karzinom postoperativ in 8 Fällen (7,1%).

4.3.2 Tumorstadien

Eine Aufstellung der postoperativen Tumorstadien zeigt, dass mehr als 83,6% (n=494) aller Karzinome in einem Stadium < T2 diagnostiziert wurden. Die DCIS-Rate betrug 17%. Das häufigste Tumorstadium mit 292 Fällen (50,1%) ist das Stadium T1c, d.h. mit einer invasiven TumorgroÙe von zwischen 1 und 2 cm, allerdings ist die Gruppe der Karzinome mit einer invasiven TumorgroÙe von 0,5 bis 1 cm mit 164 Fällen (28,1%) ebenfalls sehr groÙ. 6,5% der invasiven Karzinome wurden bereits mit einer GröÙe von $\leq 0,5$ cm entdeckt. In dieser Gruppe befinden sich auch T1mic-Karzinome, die in der Screening-Software nicht zuverlässig als eigene Gruppe zu erfassen waren.

Die Gruppe der Karzinome von > 2 cm war mit 80 Fällen vergleichsweise klein. In sieben Fällen konnte das Tumorstadium nicht ermittelt werden, da die Frauen den Kontakt zum Screening abbrachen und in einem Fall handelte es sich um eine Brustmetastase eines neuroendokrinen Karzinoms des Magen-Darm-Trakts. Dieser Fall ging nicht in die postoperative Bewertung ein. Karzinome im Stadium T4 wurden nicht diagnostiziert (Tabelle 26).

Tabelle 26: Verteilung der einzelnen Tumorstadien bei 711 Frauen. In acht Fällen konnte kein Tumorstadium ermittelt werden.

| Tumorstadium | Anzahl | Anteil | |
|------------------------------------|---------------|---------------|------------------------------|
| <i>Tis</i> | 120 | 16,9% | |
| <i>Invasive Karzinome</i> | 591 | 83,1% | |
| T1a (1-5mm) Incl. T1mic, n=3) | 38 | 6,5% | davon < 15mm: 403 (70,0%) |
| T1b (6-10mm) | 164 | 28,1% | |
| T1c (11-20mm) | 292 | 50,1% | |
| T2 (>20mm) | 80 | 13,7% | |
| T3 (> 50mm) | 9 | 1,5% | |
| T4 (Haut- oder Brustwandbefall) | 0 | 0 | |
| Fehlende Tumorstadien | 8 | 1,4% | |

4.3.3 Lymphknotenstatus

Bei 582 Frauen (81,9%) mit einem malignen Befund (invasives Karzinom oder DCIS) wurde eine axilläre Lymphknotenexstirpation oder Sentinel-Node-Biopsie vorgenommen. Von den 582 Lymphknotenbiopsien fielen 144 (24,7%) positiv aus, die restlichen 438 (75,3%) Patientinnen hatten keinen axillären Lymphknotenbefall. 438 (75,3%) der Frauen erhielten eine Sentinel-Node-Biopsie der Axilla, bei der lediglich der bzw. die Wächterlymphknoten für das Einflussgebiet entnommen und untersucht werden. In 67 (15,3%) Fällen musste bei positivem Sentinel-Lymphknotenbefall eine axilläre Nachresektion vorgenommen werden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Aufstellung der postoperativen Lymphknotenstadien, insgesamt und nach Sentinel-Node-Biopsie (o.n.A.= ohne nähere Angabe)

| Lymphknoten-Stadium | | alle Axilla-OP | Sentinelnode-Biopsien |
|----------------------------|--------|-----------------------|------------------------------|
| | | n=582 | n=438 |
| pN0 | | 438 (75,3%) | 371 (84,7%) |
| pN1 gesamt | | 117 (20,1%) | 62 (14,1%) |
| pN1 | N1mic | 30 (25,6%) | 26 (41,9%) |
| | N1a | 61 (52,1%) | 26 (41,9%) |
| | N1b | 1 (0,8%) | 0 |
| | o.n.A. | 25 (21,4%) | 10 (16,1%) |
| pN2 | | 23 (3,9%) | 5 (1,1%) |
| pN3 | | 4 (0,7%) | 0 |

4.3.4 Grading der Malignome

In 707 von 711 Fällen (99,4%) konnte eine Grading-Einstufung von 1 („low-grade“) bis drei („high-grade“) an dem histopathologisch untersuchten Gewebe vorgenommen werden.

Bei den invasiven Tumoren kamen Karzinome vom intermediären Grading (G2) mit 253 Fällen (43,2%) am häufigsten vor, gefolgt von G1 (216 Fälle, 36,9%). Die Gruppe der hochgradig proliferativen Karzinome (G3) war mit 116 (19,8%) am kleinsten (Tabelle 28).

Unter den Karzinomen im Tumorstadium pT1 waren nur 16,6% aller Fälle niedrig differenziert (G3), ein intermediäres Grading (G2) fand sich in 43%, hoch differenzierte Karzinome (G1) in 40,2%. In der Gruppe der T2-Karzinome verschiebt sich das Grading zugunsten gering differenzierter Karzinome (Tabelle 29). Die Gruppe der T3-Karzinome zeigt mit 60% den höchsten Anteil von G3-Einstufungen. Mit ansteigendem Tumorstadium verschlechtert sich somit das Grading.

50% aller in-situ-Karzinome wurden als „niedrig differenziert, d.h. high grade“ eingestuft.

Tabelle 28: Verteilung der Gradingstufen innerhalb der verschiedenen Histologien

| Grading/ Histologie | 1 | 2 | 3 | Gesamt |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| Invasiv gesamt | 216 (36,9%) | 253 (43,2%) | 116 (19,8%) | 585 |
| invasiv-duktral | 182 (38,1%) | 196 (41,1%) | 99 (20,8%) | 477 |
| invasiv-lobulär | 25 (29,1%) | 49 (57,0%) | 12 (13,9%) | 86 |
| sonstige invasiv | 9 | 8 | 5 | 22 |
| DCIS | 13 (10,8%) | 47 (39,2%) | 60 (50,0%) | 120 |
| LN (LIN3) | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Gesamt | 229 (32,0%) | 300 (42,0%) | 178 (25,1%) | 707 |

Tabelle 29: Gradingverteilung der invasiven Karzinome in Bezug auf das Tumorstadium

| Grading/ Tumorstadium | | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Gesamt |
|--------------------------|----|------------|-------------|------------|--------|
| pT1 n=493 | 1a | 17 (44,7%) | 16 (42,1%) | 5 (13,1%) | 38 |
| | 1b | 86 (52,4%) | 61 (37,2%) | 17 (10,4%) | 164 |
| | 1c | 95 (32,5%) | 136 (46,6%) | 61 (20,9%) | 292 |
| pT2 | | 13 (16,3%) | 39 (48,8%) | 28 (35,0%) | 80 |
| pT3 | | 1 (11,1%) | 3 (33,3%) | 5 (55,6%) | 9 |

4.3.5 Hormonrezeptoren der Malignome

Zur Abschätzung des Risikoprofils und der Prognose wurden bei 574 von 591 Frauen mit einem invasiven Karzinom (97%) die Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren bestimmt. Bei 560 Frauen (94,8%) wurde zusätzlich die Expression des epidermalen Wachstumsfaktors Her2/neu ermittelt.

In 90% der Fälle waren die Hormonrezeptoren positiv, nur 10% aller Tumoren exprimierten keine Hormonrezeptoren. Bei Her2/neu ergab sich ein umgekehrtes Bild: Hier wurde in über 90% der Fälle keine relevante (3+ oder 2+ mit pos. FISH) Überexpression festgestellt, nur 9,6% aller Frauen waren positiv. 38 Frauen (6,4%) zeigten weder eine Hormon- noch eine Her2/neu-Expression, hatten also ein triple-negatives Karzinom (Tabellen 30, 31).

Tabelle 30: Anzahl der positiven und negativen Expression von Hormonrezeptoren bei den einzelnen invasiven Karzinomen

| Histologie | Östrogen-/Progesteronrezeptoren | | Gesamt |
|-----------------|---------------------------------|------------------|------------|
| | positiv | negativ | |
| invasiv-duktral | 420 | 48 | 468 |
| invasiv-lobulär | 83 | 1 | 84 |
| sonstige | 16 | 6 | 22 |
| | 519 (90,4%) | 55 (9,6%) | 574 |

Tabelle 31: Expression von HER2/neu bei den invasiven Karzinomen

| Expression von HER2/neu | Anzahl | davon Amplifikationstest (z.B. FISH) | FISH pos. | HER2/neu positiv | HER2/neu negativ |
|-------------------------|--------|--------------------------------------|-----------|------------------|------------------|
| 0 | 154 | | | | 506 |
| 1+ | 299 | | | | |
| 2+ | 60 | 35 | 7 | 54 | |
| 3+ | 47 | | | | |
| Gesamt | 560 | | | 54 (9,6%) | 506 (90,3%) |

5 Diskussion

5.1 Screening-Qualitätsparameter im Vergleich zu den Europäischen Empfehlungen

Das Deutsche Mammographie-Screeningprogramm zeichnet sich durch umfangreiche Maßnahmen der Qualitätssicherung aus. Neben Parametern der Prozess- und Strukturqualität werden regelmäßig verschiedene Parameter der Ergebnisqualität ermittelt. Diese an den Vorgaben der Europäischen Guidelines (21) angelehnten Parameter sind im BMV-Ä verankert und Gegenstand regelmäßiger Überprüfungen der Screening-Einheiten im Rahmen der Zertifizierungen und Re-Zertifizierungen. Das Ziel des Mammographie-Screenings ist die Senkung der Mortalität an Brustkrebs. Wie in anderen industrialisierten Ländern liegt das Risiko für eine in Deutschland lebende Frau, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken, bei etwa 10%. Da im Gegensatz zu anderen Krebsarten eine primäre Prävention der Erkrankung nicht möglich ist, kommt der Früherkennung ein hoher Stellenwert im Bemühen um eine Reduktion der Brustkrebstodesfälle zu. Die Früherkennung, die zur sekundären Prävention zählt, verfolgt das Ziel, durch eine Entdeckung von Vorstufen und frühen Karzinomstadien die Mortalität der betreffenden Tumorart zu senken. Diese Chance besteht beim Mammakarzinom, da hier die Heilungsrate mit der Tumorgröße bei Diagnosestellung korreliert. Die Entdeckung der Vorstufe, des Ductalen Carcinoma in situ (DCIS) und dessen vollständige Entfernung sind mit einer exzellenten Prognose verbunden. Auch beim invasiven Karzinom sind die Heilungschancen direkt proportional zur Tumorgröße und zum Lymphknotenstatus (90)(91). Die Effektivität eines Brustkrebs-Screeningprogramms wird durch die Senkung der Mortalität beurteilt. Aus randomisierten Studien ist bekannt, dass eine Mortalitätsreduktion in Routineprogrammen erst nach etwa zehn bis zwölf Jahren erkennbar wird. Daraus ergibt sich das praktische Problem, dass die Qualität des Programms nicht zeitnah zu evaluieren ist. Da aber bei einem großflächigen Einsatz der Methode die Qualität überwacht werden muss, wurden so genannte „Surrogatparameter“ entwickelt, die im laufenden Programm eine kontinuierliche, zeitnahe Qualitätssicherung gestatten und Hinweise auf die künftige Senkung der Brustkrebsmortalität bieten.

Die zur Beurteilung von Brustkrebs-Screeningprogrammen geeigneten Surrogatparameter (92) sind die Tumorentdeckungsrate, die Rate kleiner, prognostisch günstiger Tumoren, die Rate fortgeschrittener Malignome und die Rate der Intervallkarzinome. In den europäischen Richtlinien für ein qualitätsgesichertes Mammographiescreening sind Richtwerte für diese Surrogatparameter festgelegt. Durch diese und weitere Leistungsparameter ist im laufenden Programm eine Beurteilung der Effektivität möglich. Sie wurden für das deutsche Programm übernommen (21).

Die Entdeckungsrate muss im Screeningprogramm höher sein als die jährliche Inzidenzrate, die in der betreffenden Population herrschen würde, wenn kein Screening stattfinden würde (Hintergrundinzidenzrate). In der Prävalenzrunde soll die Karzinomentdeckungsrate im Mammographie-Screening mindestens das Dreifache der regionalen Hintergrundinzidenz betragen. Diese wurde von den Krebsregistern in der Vor-Screeningzeit ermittelt, sie beträgt in Berlin 2,206 pro 1000 Frauen. In der Screening-Einheit Berlin 01 wurde im untersuchten Zeitraum mit überwiegend Teilnehmerinnen in der ersten Runde eine Detektionsrate von 9,0‰ ermittelt, entsprechend dem 4,1-fachen der Hintergrundinzidenz. Der Screening-Einheit kann somit eine gute Sensitivität bescheinigt werden (Tabelle 31).

Der Anteil prognostisch günstiger Tumorformen unter den gefundenen Karzinomen gilt als Hinweis auf eine mögliche Mortalitätssenkung. Der Anteil der in-situ-Karzinome (DCIS), der kleinen invasiven Karzinome ($\leq 10\text{mm}$ und $< 15\text{mm}$) und der Tumoren ohne metastatisch befallene axilläre Lymphknoten liegt im Bereich der von den Europäischen Leitlinien und dem BMV-Ä vorgegebenen Empfehlungen (Tabelle 32).

Tabelle 32: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin, Vergleich der Qualitätsparameter mit denen der EU-Guidelines (21). HI: Hintergrundinzidenz, DCIS: Ductales Carcinoma in situ

| | 2006-2009 Screeningseinheit Berlin 01 | | Empfehlungen der EU-Guidelines |
|---|--|----------|--|
| Einladungen | 159628 | | |
| Mammographien | 79231 | | |
| Teilnahmerate | | 50% | > 70% |
| Abklärungen | 5772 | | |
| Abklärungsrate | | 7,3% | Erstrunde < 7% Folgerunden < 5% |
| Entdeckte Karzinome | 711 | | |
| Detektionsrate | | 9,0/1000 | |
| Detektionsrate als Vielfaches der HI (HI Berlin: 2,206/1000) | | 4,07 | Erstrunde 3xHI Folgerunden 1,5 x HI |
| Zahl der Karzinome, die präoperativ histologisch gesichert wurden | 685 | | |
| Anteil der Karzinome, die präoperativ histologisch gesichert wurden | | 96,3% | > 70% |
| DCIS | 120 | | |
| DCIS-Rate | | 16,9% | 10-20% |

Tabelle 33: Ergebnisse 2006-09 für die Screening-Einheit 01 in Berlin, Vergleich der Tumorstadien mit denen der EU-Guidelines (21)

| Tumorstadium | 2006-2009 Screeningeinheit Berlin 01 | | Empfehlungen der EU-Guidelines |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|--------------------------------|
| | Zahl | Anteil | |
| T1a (1 - 5 mm) (incl. T1mic, n=3) | 38 | 6,5% | |
| T1b (6 - 10 mm) | 164 | 28,1% | |
| T1c (11 - 20 mm) | 292 | 50,1% | |
| T2 (>20mm) | 80 | 13,7% | |
| T3 (>50mm) | 9 | 1,5% | |
| fehlende Tumorstadien | 8 | 1,4% | |
| Invasive Karzinome ≤10mm | 202 | 34,2% | > 25% |
| Invasive Karzinome <15mm | 408 | 70,0% | > 50% |
| Invasive Karzinome Stadium II+ | 167 | 28,6% | < 25% |
| Kein Lymphknotenbefall | 438 | 74,1% | > 70% |

Der Anteil fortgeschrittener, prognostisch ungünstigerer Tumoren soll entsprechend der Empfehlungen geringer sein als 25% der invasiven Karzinome. Als fortgeschritten bezeichnet man invasive Karzinome, die größer als 2 cm und/oder nodal positiv sind (UICC-Stadien II und mehr, bezeichnet als „Stadium II+“). Im Untersuchungszeitraum wurde dieser Wert überschritten. Offensichtlich wurden bei den überwiegend zum ersten Mal teilnehmenden Frauen nicht nur klinisch okkulte Karzinome entdeckt. Ein weiterer Surrogatparameter, die Intervallkarzinomrate, konnte im untersuchten Zeitraum in unserer Region nicht bestimmt werden, da sich die dafür erforderliche Verlinkung mit den epidemiologischen Krebsregistern noch im Aufbau befindet.

Weitere in den Europäischen Leitlinien und im BMV-Ä festgelegte Leistungsparameter erlauben eine Beurteilung der Qualität bei der Durchführung des Programms. Zu diesen Leistungsparametern gehören die Teilnahmerate, die Abklärungsrate und die Rate der Karzinome, die durch minimal-invasive Biopsiemethoden präoperativ definitiv gesichert werden konnten.

Die empfohlene Teilnahmerate von > 70% der eingeladenen Frauen konnte im Bereich der Screening-Einheit 01 Berlin nicht erreicht werden (Tabelle 32). Auch in anderen deutschen Großstädten werden ähnlich geringe Teilnahmeraten ermittelt (93).

Erfahrungen aus anderen Ländern mit bereits seit vielen Jahren laufenden Screening-Programmen zeigen, dass die gewünschte Senkung der Brustkrebsmortalität in der Population vom Anteil der am Programm teilnehmenden Frauen abhängt.

Wünschenswert wäre daher eine Erhöhung der Teilnahmerate. Screening-Einheiten, Referenzzentren und die Kooperationsgemeinschaft Mammographie bemühen sich um eine effektivere Öffentlichkeitsarbeit mit einer sachlichen Information aller Frauen.

Für die Rate der Frauen, die nach der Anfertigung der Screening-Aufnahmen zu weiterführenden Abklärungsmaßnahmen nochmals eingeladen werden, sind Höchstwerte festgelegt, um die psychische Beunruhigung dieser Frauen auf das notwendige Maß zu beschränken. Die Abklärungsrate soll in der Prävalenzrunde 7% und in den Folgerunden 5% nicht übersteigen. In der Screening-Einheit Berlin 01 wurde der Wert überschritten. Auswertungen aller deutschen Screeningeinheiten zeigen, dass dieses Problem in mehreren Einheiten auftritt. Als mögliche Ursachen hierfür werden die höhere Sensitivität der digitalen Mammographie und möglicherweise der höhere Anteil von Frauen mit dichtem Mammagewebe auf Grund hormoneller Ersatztherapie im Vergleich zu Programmen der zurückliegenden Jahre gesehen (94)(95).

Der Nachteil einer höheren Abklärungsrate relativiert sich, wenn gleichzeitig eine Erhöhung der Detektionsrate resultiert. Dennoch sind alle Screening-Einheiten aufgefordert, die Abklärungsrate so gering wie möglich zu halten (93).

Die Rate der Karzinome, die präoperativ durch den Einsatz minimal-invasiver Biopsiemethoden histologisch gesichert werden, soll nach den Vorgaben mindestens 70% betragen. Da die minimal-invasiven Biopsieverfahren international und in Deutschland zum Standard gehören, wird dieser Parameter, der aus den Europäischen Leitlinien übernommen wurde, inzwischen wie in unserer Auswertung weitgehend

übertroffen. In der Screening-Einheit Berlin 01 wird grundsätzlich eine minimal-invasive Biopsie zur Klärung unklarer und verdächtiger Befunde durchgeführt. Der Wert, der bei 96,3% liegt, resultiert aus der Dokumentation in der Software, da hier offene Re-Biopsien, die z.B. bei B3-Läsionen nach minimal-invasiver Biopsie empfohlen werden, nicht erfasst werden.

Zur Bewertung der Qualität der einzelnen Untersuchungsschritte in der Abklärung dient die Berechnung positiver Vorhersagewerte (positive predictive value: PPV). In den Protokollen zur Evaluation des deutschen Screening-Programms ist die Ermittlung der PPV I und II vorgeschrieben (23). Der PPV eines Untersuchungsschrittes gibt an, wie hoch der Anteil wirklich erkrankter Frauen an den Frauen ist, die in einem bestimmten Untersuchungsschritt einen auffälligen Befund erhalten haben. Der PPV I gibt den Anteil der Frauen mit Malignom-Diagnose unter den Klientinnen an, die zur Abklärung eingeladen wurden. Er ist ein Maß für die Spezifität der Befundung und die Rate der Frauen, die auf Grund der Einladung zur Abklärung beunruhigt wurden, ohne dass letztlich ein Karzinom vorlag. Der PPV I in unserer Screening-Einheit betrug 12,3%, verglichen mit 14,5% im bundesweiten Durchschnitt für die Jahre 2007-2009 (93). Der PPV II, der positive Vorhersagewert der minimal-invasiven Abklärung, beschreibt den Anteil der Frauen mit einem malignen Befund unter allen Frauen mit minimal-invasiver Biopsie. Er beträgt in unserer Untersuchung 62,6%, verglichen mit einem bundesweiten Durchschnitt von 49,4% (93). Er ist abhängig vom Anteil der verschiedenen Verfahren der minimal-invasiven Biopsie, die mit einer unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit maligner Biopsieergebnisse assoziiert sind (s. Diskussion im nächsten Kapitel).

5.2 Minimal-invasive Biopsien

5.2.1 Verschiedene minimal-invasive Biopsiemethoden und ihre Treffsicherheit

In allen Fällen, in denen im Rahmen der Abklärungsdiagnostik nach Ausschöpfung aller bildgebender Maßnahmen wie mammographischer Zusatzaufnahmen, Sonographie und Mamma-MRT der Verdacht auf einen malignen Befund nicht vollständig ausgeräumt werden konnte, besteht die Indikation zur histologischen Klärung. Minimal-invasive Biopsiemethoden haben dabei die diagnostische offene Biopsie abgelöst. Viele Studien haben gezeigt, dass sie im Vergleich zur offenen Biopsie eine vergleichbare oder sogar höhere Treffsicherheit bei geringerer psychischer Belastung besitzen (96)(97)(98).

Die Zahl der notwendigen chirurgischen Eingriffe zur Therapie maligner Veränderungen konnte gesenkt werden, wenn präoperativ eine definitive histologische Diagnose durch minimal-invasive Biopsie gewonnen wurde (97)(99). Da die Treffsicherheit der Feinnadel-Aspiration erheblich variiert (100)(101), kommt dieser Methode in Deutschland keine Bedeutung zu. Im Gegensatz zur Feinnadel-Aspiration erlauben Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsien und Vakuumbiopsien eine histologische Diagnose an Gewebezylindern inklusive der Bestimmung prognostischer Kriterien wie Tumorigradung und Hormonrezeptorbestimmung. Die Treffsicherheit hängt vom Befund und der Wahl der Biopsiemethode ab. Um eine hohe Treffsicherheit zu garantieren, soll die Methode zum Einsatz kommen, mit der der entsprechende Befund am sichersten darzustellen ist (27).

In der Screening-Einheit Berlin 01 werden grundsätzlich klärungsbedürftige Mikroverkalkungen ohne assoziierten sonographisch sichtbaren Herd mit der stereotaktischen Vakuumbiopsie untersucht. Herdförmige, im Ultraschall sichtbare Veränderungen werden durch die sonographisch geführte Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie geklärt. In einem geringen Anteil der Fälle gelingt die Darstellung kleiner herdförmiger Veränderungen oder Architekturstörungen in der Sonographie nicht sicher, so dass auch hier die Klärung durch die mammographisch geführte Biopsie erfolgt. Im ersten Jahr wurde bei 14 dieser Fälle die stereotaktische Hochgeschwindigkeit-

Stanzbiopsie am Mammographiegerät durchgeführt, während danach bei stereotaktischen Biopsien ausschließlich die Vakuumbiopsie eingesetzt wurde.

Die Treffsicherheit der Biopsie hängt auch von einer ausreichenden radiologisch-pathologischen Korrelation ab. Ein Abgleich der histologischen Diagnose mit der Bildgebung zwischen dem biopsierenden Arzt und dem Pathologen, der das Gewebe untersucht hat, ist im Rahmen des Mammographie-Screenings obligat (BMV-Ä). Die Korrelationsgespräche finden für alle Fälle mit minimal-invasiver Biopsie in den wöchentlichen präoperativen Fallkonferenzen statt. Nach 686 sonographisch geführten Stanzbiopsien wurde bei 5 Patientinnen (0,7%) die radiologisch-pathologische Korrelation als fraglich angesehen und eine Re-Biopsie initiiert. Die Re-Biopsie erbrachte in vier Fällen eine Bestätigung der benignen Diagnose, in einem Fall die Diagnose eines invasiven Karzinoms. Nach Durchführung von 435 stereotaktischen Vakuumbiopsien wurde wegen einer fraglichen Korrelation in neun Fällen (2,6%) eine Re-Biopsie empfohlen, die in einem Fall die Diagnose eines invasiven Tumors ergab. Nach minimal-invasiver Diagnose maligner Veränderungen bestätigte sich der Befund in allen Fällen, falsch-positive Biopsieergebnisse wurden nicht beobachtet. Die hohe Treffsicherheit der Methoden bestätigt die Angaben in der Literatur. Hier werden für die sonographisch geführte Stanzbiopsie mit 14-Gauge-Nadeln eine Sensitivität von 85-97% und eine Spezifität von 100% angegeben (102)(103)(25). Für die stereotaktische Vakuumbiopsie werden in der Literatur eine hohe Sensitivität und Spezifität von bis zu 99% angegeben (104)(105)(106)(107).

Das Upgrade eines in der minimal-invasiven Biopsie diagnostizierten DCIS zu einem invasiven Tumor im OP-Präparat kommt nach stereotaktischer Vakuumbiopsie seltener vor als nach Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie mit 14-Gauge-Nadeln (108)(104). Die Unterschätzung des invasiven Tumors lässt sich jedoch auch mit der Vakuumbiopsie nicht vollständig vermeiden. In unserem Patientengut wurden bei acht der 113 Biopsiediagnosen eines DCIS (7,1%) postoperativ invasive Tumoranteile nachgewiesen. Dieses Ergebnis entspricht den Angaben in der Literatur, wo Upgrade-Raten von 4-15% für die Vakuumbiopsie angegeben werden (109)(110)(111)(112)(104).

5.2.2 Histologische Ergebnisse der minimal-invasiven Biopsien

Alle Biopsieergebnisse wurden von den kooperierenden Pathologen der Screeningeinheit entsprechend der empfohlenen Kategorisierung einer der 5 B-Klassifikationen zugeordnet. Dieses Beurteilungsschema wurde von der E.C. Working Group on Breast Screening Pathology und der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP) zur Erleichterung der radiologisch-pathologischen Korrelation entwickelt.

5.2.2.1 Kategorie B1

Die Rate der B1-Diagnosen (unauffälliges Brustdrüsengewebe oder nicht verwertbares Material) war in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur mit 0,7% gering (95). Sie traten bei der sonographisch geführten Stanzbiopsie etwas häufiger (1%) auf und konnten hier in den meisten Fällen als korrelierend angesehen werden, wenn die radiologischen Verdachtsdiagnose ein Hamartom wahrscheinlich machte, das histologisch als normales Drüsengewebe ohne Hamartom-spezifische Veränderungen imponieren kann. Eine B1-Diagnose zieht eine strenge Korrelationsbetrachtung nach sich, da die Möglichkeit besteht, dass die zu klärende Läsion verfehlt wurde. Aus diesem Grund wurde in drei der acht Fälle eine Re-Biopsie empfohlen.

5.2.2.2 Kategorie B2

B2-Diagnosen umfassen benigne Läsionen in der Histologie. Der Anteil der B2-Diagnosen betrug 25,5% und war erwartungsgemäß bei Histologien nach stereotaktischer Vakuumbiopsie höher (39,3%) als bei der sonographisch geführten Stanzbiopsie (16,9%). Der höhere Anteil benigner Veränderungen nach Vakuumbiopsie erklärt sich durch den hohen Anteil von Mikroverkalkungen, die mit dieser Methode untersucht werden. Die Treffsicherheit der radiologischen Dignitätsbestimmung bei Mikroverkalkungen ist geringer als bei nichtverkalkten, herdförmigen Veränderungen (105)(113). In der Literatur wird die Häufigkeit benigner Befunde nach Vakuumbiopsie wegen Mikrokalk mit 43-70% angegeben (105)(95).

5.2.2.3 Kategorie B3

Bei Diagnosen der B3-Kategorie handelt es sich um eine heterogene Gruppe verschiedener Entitäten, die sich durch ein unsicheres malignes Potential auszeichnen. Hier finden sich Läsionen wie die radiäre Narbe oder papilläre Läsionen, bei denen nach minimal-invasiver Biopsie nicht sicher ist, ob evtl. vorhandene atypische Läsionsanteile in den entnommenen Gewebezyllindern enthalten sind, falls die Läsion durch die Biopsie nicht vollständig entfernt wurde („sampling error“). Das Problem anderer Läsionen wie der atypischen epithelialen Proliferation von duktalem Typ (AEPDT), der Flachen epithelialen Atypie (FEA) und der lobulären Neoplasien (LN) liegt darin, dass diese Läsionen eine unklare Assoziation zu malignen Veränderungen in ihrer unmittelbaren Umgebung besitzen. Der Anteil der B3-Diagnosen ist in Screening-Kollektiven höher als bei Biopsieindikationen, die sich aus klinisch auffälligen Situationen ergeben. Lee et al. (2003) konnte nach Einführung des Mammographie-Screenings in Nottingham einen Anstieg der B3-Diagnosen von 3,1% auf 7,3% zeigen (114). Von anderen Autoren wird der Anteil der B3-Läsionen mit 5,4% (115) bzw. 9,2% (116) angegeben. Eine Arbeitsgruppe aus dem Referenzzentrum Mammographie Münster konnte erstmals Ergebnisse aus dem deutschen Screeningprogramm unter den Bedingungen der digitalen Mammographie evaluieren (95)(117). Der Anteil der B3-Läsionen betrug in der Münsteraner Arbeitsgruppe 15,1%, verglichen mit 12,2% in der vorliegenden Arbeit. Da B3-Läsionen gehäuft bei der Biopsie von Mikrokalkarealen auftreten (95), ist der Anteil der B3-Diagnosen bei den Vakuumbiopsien mit 25,8% deutlich höher als bei den sonographisch geführten Biopsien (3,6%).

Die häufigste B3-Läsion in der Screening-Einheit Berlin 01 war mit 39,8% die AEPDT. Diese Läsionen zeigten nach Nachresektion auch den höchsten Anteil maligner Veränderungen (35,7%). Die Malignitätsrate nach alleiniger AEPDT lag bei 25%, während die Kombination einer AEPDT mit papillären Läsionen oder einer radiären Narbe höhere Anteile maligner Veränderungen in der Operation zeigten (66,7% bzw. 75%), allerdings zeigte der höhere Malignitätsanteil dieser Kombinationen keine Signifikanz. Tabelle 34 zeigt einen Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der Münsteraner Arbeitsgruppe hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen Läsionen und ihrer Malignitätswahrscheinlichkeit.

Der Anteil maligner Veränderungen aller B3-Läsionen von 25% befindet sich im Einklang mit der Literatur, wo er mit 21-35% angegeben wird (118)(114)(116)(115).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Anteil nur aus den Fällen ermittelt wurde, bei denen eine chirurgische Nachresektion erfolgte. Die Konsequenz aus einer B3-Diagnose wird zurzeit noch kontrovers diskutiert. Insbesondere in dieser Gruppe nimmt die Korrelationsdiskussion zwischen dem die Biopsie durchführenden Arzt und begutachtendem Pathologen Einfluss auf das weitere Vorgehen. Die Entscheidung zu einer empfohlenen chirurgischen Nachresektion ist unterschiedlich für die verschiedenen B3-Läsionen. Die Morphologie der Verkalkungen ließ keinen Rückschluss auf den Malignitätsanteil zu.

Tabelle 34: Verteilung der unterschiedlichen B3-Läsionen und deren Anteil maligner Veränderungen nach Exzisionsbiopsie im Vergleich mit den Ergebnissen der Münsteraner Arbeitsgruppe (95)

| Histologie nach minimal-invasiver Biopsie | Anteil in Berlin (in %) | Anteil in Münster (in %) | % maligne in Berlin | % maligne in Münster |
|--|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| AEPDT | 39,8 | 35,1 | 35,7 | 40 |
| Radiäre Narbe | 17,4 | 28,4 | 5,9 | 20 |
| LIN 1,2 | 15,9 | 8,8 | 3 | 0 |
| FEA | 18,8 | 5,4 | 29 | 0 |
| Papilläre Läsion | 8,0 | 20,3 | 0 | 8 |
| gesamt | | | 25 | 28 |

In Übereinstimmung mit der Literatur war der Anteil maligner postoperativer Diagnosen in der Gruppe der **AEPDT** am höchsten. Von den meisten Autoren wird eine operative Nachresektion nach AEPDT gefordert, da die Malignitätsraten bis zu 45% erreichen (95)(116)(119)(120).

Die Malignitätswahrscheinlichkeit nach minimal-invasiver Diagnose einer **radiären Narbe** ohne erfasste Atypien schwankt in der Literatur deutlich mit Angaben zwischen 4 und 25% (121)(122)(123)(124)(95).

Sie war in unserer Studie mit 5,9% (1/17) relativ gering, in der Kombination einer radiären Narbe mit der AEPDT jedoch sehr hoch (75%, $\frac{3}{4}$, $P=0,06$). In der S3-Leitlinie (27) wird die Nachresektion empfohlen, wenn die Läsion im Rahmen der Vakuumbiopsie nicht vollständig entfernt wurde. Von einigen Autoren wird nach Diagnose einer radiären Narbe ohne Atypien alternativ der Versuch der Klärung durch Vakuumbiopsie empfohlen (121)(122)(124). Dieses Vorgehen wird noch kontrovers diskutiert.

Die Malignitätsrate nach minimal-invasiver Diagnose einer **papillären Läsion** ohne Atypie war in unserem Patientengut 0 (0/7), in Kombination mit Atypien im Sinne einer AEPDT ergab sich jedoch ein maligner Anteil von 66,7% (4/6). In der Literatur werden unterschiedliche Malignitätswahrscheinlichkeiten angegeben (Tabelle 34), es bestätigt sich jedoch ein hoher Anteil maligner Veränderungen, wenn in der Biopsie neben der papillären Läsion bereits Atypien gefunden werden (95)(125)(126)(127)(118)(128)(114).

Tabelle 35: Malignitätswahrscheinlichkeit nach minimal-invasiver Diagnose einer papillären Läsion mit und ohne Atypie in der Literatur und der vorliegenden Arbeit (95)(125)(126)(127)(118)(128)(114).

| Untersucher | Papillom ohne Atypie % maligne nach Exzision | Papillom mit Atypie % maligne nach Exzision |
|---------------------|---|--|
| Weigel 2011 | 0,08 | |
| Carder 2008 | 17 | 21 |
| Shin 2008 | 17 | 24 |
| Liberman 2006 | 14 | |
| Dillon 2007 | 14 | |
| Mercado 2006 | 21 | |
| Lee 2003 | 4 | 75 |
| Eigene Untersuchung | 0 | 67 |

Die Entnahme größerer Gewebemengen mit der Vakuumbiopsie als Alternative zur operativen Nachresektion wird auch bei papillären Läsionen noch kontrovers diskutiert (129)(130)(125).

Lobuläre Läsionen waren unter den B3-Läsionen mit 15,9% vertreten. Das weitere Vorgehen nach Diagnose einer lobulären Läsion wird multidisziplinär entschieden. Die lobuläre Läsion stellt oft einen Zufallsbefund dar, da sie fast nie mit einem radiologischen Korrelat assoziiert ist. Die Angaben in der Literatur zu den Malignitätswahrscheinlichkeiten nach bioptischer Diagnose einer lobulären Läsion schwanken erheblich; sie werden mit 2-60% angegeben (95)(114)(116)(118). Allerdings werden lobuläre Läsionen, wenn sie in geringem Ausmaß und als Zufallsbefund neben einer benignen Läsion diagnostiziert werden, oft nicht operativ entfernt. In den S3-Leitlinien (27) wird eine Nachresektion empfohlen, wenn die zu klärende bildgebende Läsion nicht entfernt ist, zusätzliche Risikoläsionen oder Sonderformen der lobulären Neoplasie (Siegelring-Variante, pleomorpher Subtyp, nekrotischer Typ, LIN 3) vorliegen. In unserem Patientengut wurde nach Diagnose einer LIN 1 oder 2 die Indikation zur Nachresektion bei vier von 22 Patientinnen empfohlen, drei Patientinnen folgten der Empfehlung. Die Malignitätsrate lag bei 33%.

Die Bedeutung der Diagnose einer **flachen epithelialen Atypie (FEA)** nach minimal-invasiver Biopsie ist ebenso Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Auch hier wird die Indikation zur operativen Nachresektion interdisziplinär gestellt, sie hängt davon ab, ob der zu klärende Befund der Bildgebung vollständig entfernt ist. In unserer Untersuchung wurde in sieben von 26 Fällen einer FEA die Indikation zur Nachresektion gestellt, es ergab sich eine Malignitätsrate von 29%, sie liegt damit deutlich höher als in der Münsteraner Arbeitsgruppe (95).

5.2.2.4 Kategorie B4

Minimal-invasiv gewonnene Diagnosen der Kategorie B4 traten erwartungsgemäß mit 1,3% selten auf. Häufigkeiten in der Literatur werden mit 1,1-2,5% angegeben (95)(114)(118).

B4-Diagnosen waren typischerweise häufiger nach stereotaktischer Vakuumbiopsie (73%) als nach sonographischer Stanzbiopsie. Bei diesen Läsionen hat der Pathologe den Verdacht auf eine maligne Läsion, kann die Malignität jedoch nicht endgültig beweisen. Ursachen können zu geringe Gewebemengen oder eine schlechte Präparate-Qualität sein. Eine B4-Diagnose zieht die Empfehlung einer operativen Nachresektion nach sich, wenn auch nicht unter onkologischen Gesichtspunkten. Der Anteil maligner Veränderungen betrug in der vorliegenden Arbeit 53%, in der Literatur werden Malignitätsraten von bis zu 90% angegeben (114)(118) .

5.2.2.5 Kategorie B5

Erwartungsgemäß war das invasiv-duktales Karzinom die häufigste histologische Diagnose unter den B5-Läsionen. Der DCIS-Anteil von 16,5% befindet sich im Referenzbereich der EU-Guidelines (21).

5.3 Prognosefaktoren der malignen Befunde

5.3.1 Tumorgroße

Das Mammographie-Screening hat das Ziel, klinisch okkulte, prognostisch günstige Malignome zu entdecken. Im Vergleich zu einer nicht-Screening-Situation ist deshalb mit einem höheren Anteil kleiner Karzinome und in situ-Formen zu rechnen. Die Größenordnung der zu erwartenden früheren Tumorstadien wird als Empfehlung in den Europäischen Guidelines festgeschrieben, die Einhaltung der Referenzbereiche gilt als Qualitätskriterium für eine Screeningeinheit (21).

Nach Einführung des Mammographie-Screenings in Deutschland hat sich das Spektrum der Tumorformen zugunsten prognostisch günstiger Tumoren verschoben. Eine Gegenüberstellung der Daten aus der Zielbevölkerung vor dem Screening, erhoben durch die Krebsregister in den Jahren 2000-2005, mit den Daten der deutschen Screening-Einheiten aus den Jahren 2008-2009 zeigt einen Anstieg der in situ-Karzinome von 7,0% auf 19,5% (93). In unserem Patientengut fand sich eine in situ-Rate von 16,9%, die Empfehlungen der EU-Guidelines ($> 15\%$) wurden somit erfüllt. Der Anteil der Karzinome $\leq 10\text{mm}$ unter den invasiven Tumoren stieg in Deutschland von 14,4% auf 30% bei Erstuntersuchungen und 35% bei Folgeuntersuchungen. Der in der vorliegenden Arbeit ermittelte Anteil von 34% liegt über den Empfehlungen der EU-Guidelines ($\geq 25\%$ für Erstuntersuchungen, $\geq 30\%$ für Folgeuntersuchungen). Ein detaillierter Vergleich der übrigen Tumorstadien ist bereits in Kapitel 5.1 erfolgt.

5.3.2 Andere Prognosefaktoren

Ein hoher Anteil hoch und mittelgradig differenzierter Karzinome wird für die gute Prognose der im Screening entdeckten Karzinome verantwortlich gemacht (131)(132)(133).

Übereinstimmend mit der Literatur war unter den invasiven Karzinomen der Anteil der intermediär differenzierten Tumoren (G2) mit 43% am höchsten, G3-Karzinome wurden nur zu einem geringen Anteil diagnostiziert (20%). Der Anteil prognostisch günstigerer G1- und G2-Tumoren nahm mit steigender Tumorgöße ab. In Übereinstimmung mit Daten aus dem schwedischen Screening-Programm wiesen über 80% (83%) der Tumoren im pT1-Stadium ein Grading G1 oder G2 auf (134).

Die Untersuchung der axillären Lymphknoten erbrachte bei 75,2% der untersuchten Frauen einen unauffälligen Befund, bezogen auf alle invasiven Karzinome ergibt sich ein Anteil von 74,3%. Der von den EU-Guidelines empfohlene Wert von $> 70\%$ bei Erstteilnehmerinnen und $> 75\%$ für Folgeuntersuchungen wurde in Hinblick auf den hohen Anteil von Prävalenzuntersuchungen in der untersuchten Gruppe erfüllt. Der Anteil mit prognostisch günstigem N0-Axillastatus war deutlich höher als im Vor-Screening-Zeitraum. Nach Angaben der Krebsregister wurden in Deutschland 2000-2005 nur bei 57% der Frauen eine metastasenfreie Axilla diagnostiziert.

Ebenso prognostisch relevant ist der Hormonrezeptorstatus der invasiven Karzinome. 90% der Tumoren waren Hormonrezeptor positiv, was auf prognostisch günstigere Formen hinweist und für im Screening entdeckte Karzinome typisch ist (131)(132). Dementsprechend waren der Anteil HER2/neu-positiver Tumoren mit 9,6% und der der triple negativen Karzinome mit 6,6% gering.

5.4 Therapieverfahren

Nach minimal-invasiv gestellter Diagnose einer malignen Veränderung wurde in der multidisziplinären präoperativen Konferenz bei 90,6% der Frauen die Indikation zu einer brusterhaltenden Therapie (BET) gestellt. 88% konnten abschließend mit einer BET behandelt werden. Die Rate der BET-Indikationen stellt einen Qualitätsindikator in der Mammachirurgie dar. Sie wird regelmäßig bundesweit ermittelt. Im vom gemeinsamen Bundesausschuss in Auftrag gegebenen jährlichen Qualitätsreport wird sie deutschlandweit für 2008 mit 82,8% und für 2009 mit 83,0% angegeben (135). In einer ähnlichen Erhebung, die 2004, also vor Einführung des Mammographie-Screenings durchgeführt wurde, betrug die Rate der BET-Indikationen noch 77,3% (136). Die Entwicklung kann als Hinweis auf zunehmend schonendere operative Verfahren gewertet werden, die bei kleineren malignen Veränderungen, wie sie im Screening gefunden werden, eingesetzt werden können.

5.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Minimal-invasive Biopsieverfahren sind treffsichere und zuverlässige Methoden zur präoperativen Klärung unklarer Herdbefunde der Mamma und haben auch im Mammographie-Screening eine große Berechtigung. Mit der Wahl des geeigneten Biopsieverfahrens (sonographisch geführte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie für sonographisch reproduzierbare solide Herdbefunde, Vakuumbiopsie bei Mikrokalzifikationen) lassen sich die meisten bildgebend unklaren Läsionen endgültig abklären. Somit können benigne Befunde eindeutig diagnostiziert und operative Eingriffe an der Brust vermieden werden. Durch die hohe Treffsicherheit auch bei kleinen Befunden werden vermehrt sehr kleine, prognostisch günstige Tumoren schon frühzeitig erkannt und können erfolgreich therapiert werden. Die in den EU-Guidelines geforderten Qualitäts- und Surrogatparameter sind hinsichtlich der Tumorgöße und –biologie zufriedenstellend reproduzierbar. Ein gering erhöhter Anteil von Tumoren im Stadium II+ in der Prävalenz lässt Hinweise auf die Versorgungssituation der Frauen vor Eintritt in das Screening-Programm zu. Bei einer insgesamt hohen Detektionsrate ist dieser nicht durch die Screening-Einheit beeinflussbare Parameter nicht als Qualitätseinschränkung zu bewerten.

Eine nachhaltige Senkung der Brustkrebsmortalität hängt entscheidend von der Anzahl der teilnehmenden Frauen ab. Die Teilnehmerate liegt deutschlandweit unter den geforderten 70%. Durch effektivere Öffentlichkeitsarbeit und guter Information der Frauen sollen das Bewusstsein für die Vorsorge durch das Screening erhöht und Vorurteile sowie Hemmnisse gegenüber dem Programm abgebaut werden.

Die Abklärung von Mikrokalzifikationen sollte durch die Vakuumbiopsie erfolgen, da diese dort eine hohe Treffsicherheit zeigt und der sonographischen Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie überlegen ist.

Wie zu erwarten war, ist der Anteil der B3-Diagnosen im Screening-Programm relativ hoch. B3-Diagnosen werden am häufigsten nach Vakuumbiopsie von Mikroverkalkungen gefunden, wobei die Morphologie der Verkalkungen keine verlässliche Dignitätseinschätzung erlaubt.

Stellenwert und prognostische Aussagekraft der B3-Läsionen ist noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit strenger Überprüfung der histologisch-radiologischen Korrelation können jedoch die meisten dieser Befunde abschließend geklärt oder im Intervall kontrolliert werden. Re-

Biopsien sowie operative Abklärungen können dadurch häufig vermieden werden; in einigen Fällen (z.B. AEPDT) wird eine chirurgische Abklärung jedoch ausdrücklich empfohlen. Es wäre wünschenswert, das Risiko der Entstehung eines Malignoms aus der vorliegenden Läsion zuverlässig ableiten und eine eindeutige Handlungsempfehlung geben zu können. Dass dies bisher nicht möglich ist, lässt sich zum einen auf die große Bandbreite der histologischen Entitäten und ihrer Kombinationsmöglichkeiten zurückführen, zum anderen weisen die Veränderungen selbst ein sehr heterogenes Malignitätsspektrum auf. Das Ziel liegt hier in der Vermeidung unnötiger Operationen ohne das Risiko einzugehen, eine vorhandene oder später entstehende Malignität zu übersehen. Dies kann durch qualitätsgesicherte interdisziplinäre Zusammenarbeit und individuelle Risikoabschätzung gelingen.

6 Zusammenfassung

Minimal-invasive Biopsieverfahren werden im Mammographie-Screening zuverlässig zur präoperativen Abklärung malignitätsverdächtiger Befunde und zur eindeutigen histologischen Sicherung bildgebend auffälliger Läsion der Mamma angewendet. Je nach Indikation eingesetzte sonographisch gestützte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie für solide Herdbefunde und die stereotaktische Vakuumbiopsie zur Abklärung von Mikroverkalkungen zeigen eine hohe Treffsicherheit. Schwierigkeiten hinsichtlich einer eindeutigen Dignitätseinschätzung und Therapieempfehlung bereitet die histologische Einordnung in die Diagnosegruppe der B3-Kategorie.

Die vorliegende Arbeit untersucht 1135 in der Screening-Abklärung durchgeführte Biopsien auf ihre Treffsicherheit und ihren Stellenwert im Mammographie-Screening. Es werden die in einer Screeningpopulation gefundenen Diagnosen mit ihren Häufigkeiten und Therapieempfehlungen dargelegt. Die gefundenen Ergebnisse werden mit den in den Europäischen Leitlinien geforderten Qualitätsstandards verglichen.

Die in der Screening-Einheit Berlin 01 durchgeführten minimal-invasive Biopsien wiesen eine hohe Treffsicherheit auf mit Re-Biopsieraten von weniger als 3%. Bei 1,5% der Frauen mit einer Screeninguntersuchung wurde die Indikation zu einer minimal-invasiven Biopsie gestellt. Bei 12,3% der zur weiteren Abklärung eingeladenen Frauen erfolgte eine Biopsie. Am häufigsten (60%) wurden sonographisch geführte Stanzbiopsien durchgeführt. Der Anteil maligner Befunde der minimal-invasiven Biopsien betrug 62,6%, er war höher bei sonographisch geführten Biopsien als bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie. Bei Nachweis eines DCIS in der Vakuumbiopsie wurde postoperativ in 7,1% ein Upgrade zum invasiven Karzinom gefunden.

85% der malignen Tumoren wurden bereits im Stadium pT1 diagnostiziert, in 34% fanden sich Tumoren mit einem Durchmesser von ≤ 1 cm. Der DCIS-Anteil betrug 17%; 74% aller Frauen wiesen keinen Lymphknotenbefall auf. Diese Zahlen entsprechen dem geforderten Qualitätsniveau. Die hohe Rate prognostisch günstiger Tumoren erlaubte die Anwendung schonender Therapieverfahren für viele der betroffenen Frauen (75% Sentinel-node Biopsie, BET-Rate 88%).

Histologisch eindeutig benigne Befunde ohne Notwendigkeit nachfolgender therapeutischer oder diagnostischer Maßnahmen fanden sich in 26% der Fälle.

Der Anteil der B3-Läsionen betrug 12,2% mit einem durchschnittlichen Malignitätsanteil von 25%. Diese Zahlen decken sich mit Angaben in der Literatur. Den meisten der in dieser Gruppe untersuchten Läsionen lagen Mikroverkalkungen zugrunde, die mit einer Vakuumbiopsie geklärt wurden. Die Häufigkeit der einzelnen Diagnosen sowie deren Malignitätspotential zeigte eine starke Heterogenität. Die AEDPT war mit 39,8% die häufigste B3-Diagnose. Sie zeigte mit 35,7% den höchsten Malignitätsanteil. Noch höhere Malignitätsraten wurden gefunden, wenn gleichzeitig papilläre Läsionen oder Anteile einer radiären Narbe vorlagen (67% bzw. 75%). Übereinstimmend mit der Literatur wird nach Diagnose einer AEDPT im Rahmen einer minimal-invasiven Biopsie die operative Nachresektion empfohlen. Die Entscheidung zu einer empfohlenen chirurgischen Nachresektion für die übrigen B3-Läsionen ist unterschiedlich und wird bestmöglich in einer interdisziplinären Korrelationsdiskussion individuell getroffen.

7 Literaturverzeichnis

1. **Globocan 2008:** *Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008.* International Agency for Research on Cancer, 2010 (Accessed March 2012 on www.globocan.iarc.fr).
2. *Krebs in Deutschland 2007/2008.* Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 8. Ausgabe. Robert-Koch-Institut, Berlin, 2012.
3. **Cady B, Michaelson JS, Chung MA.** *The "Tipping Point" for Breast Cancer Mortality Decline Has Resulted from Size Reductions Due to Mammographic Screening.* *Ann Surg Oncol.* 2011 Jan 26.
4. **Coleman MP, Forman D, Bryant H.** *Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data.* *Lancet.* 2011 Jan 8;377(9760):127-38.
5. **Marshall M, Solomon S.** *Hereditary breast-ovarian cancer: clinical findings and medical management.* *Plast Surg Nurs.* 2007 Jul-Sep;27(3):124-7.
6. **Eby N, Chang-Claude J, Bishop DT.** *Familial risk and genetic susceptibility for breast cancer.* *Cancer Causes Control.* 1994 Sep;5(5):458-70.
7. **Welsh PL, King MC.** *BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer.* *Hum Mol Genet.* 2001 Apr;10(7):705-13.
8. **Ouchi T, Monteiro AN, August A.** *BRCA1 regulates p53-dependent gene expression.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Mar 3;95(5):2302-6.
9. **Lancaster JM, Carney ME, Futreal PA.** *BRCA 1 and 2--A Genetic Link to Familial Breast and Ovarian Cancer* *Medscape Womens Health.* 1997 Feb;2(2):7.
10. **Metcalf K, Lubinski J, Lynch HT et al.** *Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations.* *J Natl Cancer Inst.* 2010 Dec 15;102(24):1874-8.

11. **Korde LA, Mueller CM, Loud JT et al.** *No evidence of excess breast cancer risk among mutation-negative women from BRCA mutation-positive families.* Breast Cancer Res Treat. 2011 Jan;125(1):169-73.
12. **Schlotter CM, Bonk U, Brandt B.** *Individualisierte Konzepte der primär systemischen und adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms.* Uni Med, Bremen, 2007, 1. Auflage, S. 45 ff.
13. **Yu JC, Hsiung CN, Hsu HM.** *Genetic variation in the genome-wide predicted estrogen response element-related sequences is associated with breast cancer development.* Breast Cancer Res. 2011 Jan 31;13(1):R13.
14. **Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al.** *Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review.* JAMA. 2002 Aug 21;288(7):872-81.
15. **JA, Eden.** *Breast cancer, stem cells and sex hormones. Part 2: the impact of the reproductive years and pregnancy.* Maturitas. 2010 Nov;67(3):215-8.
16. **Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM.** *Physical activity and breast cancer prevention.* Recent Results Cancer Res. 2011;186:13-42.
17. **Xue F, Willett WC, Rosner BA.** *Cigarette smoking and the incidence of breast cancer.* Arch Intern Med. 2011 Jan 24;171(2):125-33.
18. **Rastogi T, Devesa S, Mangtani P.** *Cancer incidence rates among South Asians in four geographic regions: India, Singapore, UK and US.* Int J Epidemiol. 2008 Feb;37(1):147-60.
19. **Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd et al.** *Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review).* Oncol Rep. 2010 Nov;24(5):1115-20.
20. **Schulz-Wendtland R, Fuchsjäger M, Wacker T et al.** *Digital mammography: An update.* Eur J Radiol. 2009 Nov;72(2):258-65.
21. **Perry N, Broeders M, De Wolf C et al.** *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis.* 4th edition, Office for Official Publications of the European Communities, 2006, S. 219-332; 343-354.

22. **Houssami N, Irwig L, Simpson JM et al.** *Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms.* AJR Am J Roentgenol. 2003 Apr;180(4):935-40.
23. *Versorgung im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening*, Anlage 9.2 BMV-Ä/EKV. Kassenärztliche Vereinigung, 2010.
24. **Minkowitz S, Moskowitz R, Khafif RA et al.** *TRU-CUT needle biopsy of the breast. An analysis of its specificity and sensitivity.* Cancer. 1986 Jan 15;57(2):320-3
25. **Schulz-Wendtland R, Krämer S, Lang N et al.** *Ultrasonic guided microbiopsy in mammary diagnosis: indications, technique and results.* Anticancer Res. 1998 May-Jun;18(3C):2145-6.
26. **Burnett SJ, Ng YY, Perry NM et al.** *Benign biopsies in the prevalent round of breast screening: a review of 137 cases.* Clin Radiol. 1995 Apr;50(4):254-8.
27. **Kreienberg R, Albert US, Follmann M et al.** *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, Version 3.0, Aktualisierung 2012. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
28. **Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD et al.** *Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy.* Radiology. 1998 Jul;208(1):251-60.
29. *Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening.* Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology, NHS Breast Screening Programme, Sheffield, 2001.
30. **Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D** *Gynäkologische Onkologie.* Schattauer Verlag, Stuttgart, 2002, S.108;253
31. *The World Health Organization. Histological typing of breast tumors.* Neoplasma. 1983;30(1):113-23.
32. **Rosen PP, Oberman HA.** *Tumors of the mammary gland*, 3rd series, Atlas of tumor pathology, AFIP, Washington D.C., 2003, S. 20ff.

33. **Seetharam S, Fentiman IS** . *Paget's disease of the nipple*. Womens Health (Lond Engl). 2009 Jul;5(4):397-402.
34. **Robertson FM, Bondy M, Yang W et al**. *Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment*. CA Cancer J Clin. 2010 Nov-Dec;60(6):351-75. .
35. **Böcker W, Heitz PU**. Pathologie. 4. Auflage, Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München, 2008.
36. **Virnig BA, Wang SY, Shamilyan T et al**. *Ductal carcinoma in situ: risk factors and impact of screening*. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):113-6.
37. **Sørum R, Hofvind S, Skaane P**. *Trends in incidence of ductal carcinoma in situ: the effect of a population-based screening programme*. Breast. 2010 Dec;19(6):499-505.
38. **Schnitt SJ**. *The transition from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: the other side of the coin*. Breast Cancer Res. 2009;11(1):101. .
39. **Farhat GN, Walker R, Buist DS et al**. *Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use*. J Clin Oncol. 2010 Dec 10;28(35):5140-6.
40. **Van Zee KJ, Liberman L, Samli B et al**. *Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age*. Cancer. 1999 Nov 1;86(9):1757-67.
41. **Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S et al**. *Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies*. Br J Cancer. 1987 Dec;56(6):814-9.
42. **Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH et al**. *A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast*. Cancer. 1996 Jun 1;77(11):2267-74.
43. *Diagnostische Richtlinien der Mammopathologie* , Insitut für Pathologie, Charite Berlin (accessed June 2012 on http://www.pathologie-ccm.charite.de/diagnostik/diagnostische_richtlinien/mammopathologie)

44. **Di Saverio S, Catena F, Santini D et al.** *259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up.* Breast Cancer Res Treat. 2008 Jun;109(3):405-16. .
45. **Silverstein MJ, Lagios MD.** *Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index.* J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):193-6.
46. **Groot G, Rees H, Pahwa P et al.** *Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: The significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin.* J Surg Oncol. 2011 Jan 15.
47. **Shapiro-Wright HM, Julian TB.** *Sentinel lymph node biopsy and management of the axilla in ductal carcinoma in situ.* J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):145-9.
48. **Motwani SB, Goyal S, Moran MS et al.** *Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: A comparison with ECOG study 5194.* Cancer. 2011 Mar 15;117(6):1156-62.
49. **Pinsky RW, Rebner M, Pierce LJ et al.** *Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence.* AJR Am J Roentgenol. 2007 Jul;189(1):140-4.
50. **Solin LJ.** *The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast.* J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):187-92.
51. **Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S.** *Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie.* Pathologe 2006, 26:373-380.
52. **Purdie CA, McLean D, Stormonth E et al.** *Management of in situ lobular neoplasia detected on needle core biopsy of breast.* J Clin Pathol. 2010 Nov;63(11):987-93.
53. **Bratthauer GL, Tavassoli FA.** *Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications.* Virchows Arch. 2002 Feb;440(2):134-8.

54. **Richter, B.** *Lobuläre Neoplasie*. Interdisziplinäre Mammakonferenz Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, 2009.
55. **Sohn C, Blohmer JU.** *Mammasonographie: Ein systematisches Lehrbuch zur Technik und Befundinterpretation*. Thieme, Stuttgart; Auflage: 2. A., 2006, S. 47ff.
56. **Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F et al.** *E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers*. EMBO J. 1995 Dec 15;14(24):6107-15.
57. **Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C et al.** *Long-Term Follow-up of Lobular Neoplasia (Atypical Lobular Hyperplasia/Lobular Carcinoma In Situ) Diagnosed on Core Needle Biopsy*. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(10):3131-8.
58. **Carder PJ, Shaaban A, Alizadeh Y et al.** *Screen-detected pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS): risk of concurrent invasive malignancy following a core biopsy diagnosis*. Histopathology. 2010 Sep;57(3):472-8.
59. **Liberman L, Sama M, Susnik B et al.** *Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings*. AJR Am J Roentgenol. 1999 Aug;173(2):291-9.
60. **Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F et al.** *The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy*. Breast J. 2003 Jan-Feb;9(1):4-9.
61. **Darbre, PD.** *Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast*. Anticancer Res. 2005 May-Jun;25(3c):2543-50.
62. **Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA et al.** *Primary tumor location impacts breast cancer survival*. Am J Surg. 2008 May;195(5):641-4.
63. **Perkins CI, Hotes J, Kohler BA et al.** *Association between breast cancer laterality and tumor location*. United States, 1994-1998. Cancer Causes Control. 2004 Sep;15(7):637-45.
64. **Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C.** *UICC: TNM classification of malignant tumors*. 7th edition. Wiley-Blackwell, Oxford 2009.

65. **Bloom HJ, Richardson WW.** *Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years.* Br J Cancer. 1957 Sep;11(3):359-77.
66. **Elston CW, Ellis IO.** *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.* Histopathology. 2002 Sep;41(3A):154-61.
67. **Galea MH, Blamey RW, Elston CE et al.** *The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer.* Breast Cancer Res Treat. 1992;22(3):207-19.
68. **Zhang R, Chen HJ, Wei B et al.** *Reproducibility of the Nottingham modification of the Scarff-Bloom-Richardson histological grading system and the complementary value of Ki-67 to this system.* Chin Med J (Engl). 2010 Aug 5;123(15):1976-82.
69. **Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K et al.** *The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)* Breast Cancer Res Treat. 1994;32(3):281-90.
70. **Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI.** *Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients.* Breast Cancer Res. 2007;9(1):R6.
71. **Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA 3rd et al.** *The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer.* Cancer. 1980 Dec 15;46(12 Suppl):2884-8.
72. **Beck T, Weikel W, Brumm C et al.** *Immunohistochemical detection of hormone receptors in breast carcinomas (ER-ICA, PgR-ICA): prognostic usefulness and comparison with the biochemical radioactive-ligand-binding assay (DCC).* Gynecol Oncol. 1994 May;53(2):220-7.
73. **Remmele W, Stegner HE.** *Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue.* Pathologe. 1987 May;8(3):138-40.
74. **Tandon AK, Clark GM, Chamness GC et al.** *HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer.* J Clin Oncol. 1989 Aug;7(8):1120-8.

75. **James R, Thriveni K, Krishnamoorthy L et al.** *Clinical outcome of adjuvant endocrine treatment according to Her-2/neu status in breast cancer* . Indian J Med Res. 2011 Jan;133(1):70-5.
76. **McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG et al.** *Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer*. Cancer. 2011 Dec 15;117(24):5461-8.
77. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al.** *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
78. **Veronesi U, Galimberti V, Mariani L et al.** *Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection*. Eur J Cancer. 2005 Jan;41(2):231-7
79. **Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI et al.** *Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2006 Feb;95(3):279-93.
80. **Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al.** *Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy*. Eur J Cancer. 2010 Dec;46(18):3219-32.
81. **Haffty BG, Fischer D, Beinfield et al.** *Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 Jul;21(2):293-8.
82. **Hammer J, Track C, Seewald DH et al.** *Local relapse after breast-conserving surgery and radiotherapy: effects on survival parameters*. Strahlenther Onkol. 2009 Jul;185(7):431-7. .
83. **Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al.** *Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006* . Ann Oncol. 2007 Dec;18(12):1927-34. Epub 2007 Nov 12.

84. **ACR. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)** . [Buchverf.]
VA: American College of Radiology, 2003 In: Reston, VA: American College of
Radiology, 2003
85. **Kettritz U.** *Stellenwert der minimal-invasiven Biopsie in der Mamma-Diagnostik.*
Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Diagnostische
Radiologie. 2003.
86. **Heywang-Köbrunner SH, Nährig J, Hacker A.** *Mammography screening.*
Concept, quality assurance and interdisciplinary cooperation . Pathologe. 2008 Nov;29
Suppl 2:163-7.
87. **Burbank F, Forcier N.** *Tissue marking clip for stereotactic breast biopsy: initial
placement accuracy, long-term stability, and usefulness as a guide for wire localization.*
Radiology. 1997 Nov;205(2):407-15.
88. *Qualitätssicherungsvereinbarung zur Vakuumbiopsie der Brust* , Kassenärztliche
Bundesvereinigung, § 135 Abs. 2 SGB V,2012.
<http://www.kbv.de/rechtsquellen/24634.html>.
89. **Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Decker T et al.** *Interdisziplinärer Konsensus
zur Anwendung und Technik der stereotaktischen Vakuumbiopsie.* Deutsche
Gesellschaft für Senologie, 2002.
90. **Tabar L, Chen HH, Duffy SW, et al.** *A novel method for prediction of long-term
outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a
prospective study.* Lancet, Feb 5 2000;355(9202):429-433.
91. **Carter CL, Allen C, Henson DE.** *Relation of tumor size, lymph node status, and
survival in 24,740 breast cancer cases.* Cancer. Jan 1 1989;63(1):181-187.
92. **Becker N.** *Die Rolle der epidemiologischen Qualitätsparameter im Mammographie-
Screening.* Radiologie. 2006;46(11):984-992.
93. **Malek D, Rabe P.** *Evaluationsbericht 2008-2009* , Kooperationsgemeinschaft
Mammographie, Berlin 2012.

94. **Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S et al.** *Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts.* AJR Am J Roentgenol 2007;189(4):860-866.
95. **Weigel S, Decker T, Korsching E et al.** *Minimal invasive biopsy results of "uncertain malignant potential" in digital mammography screening: high prevalence but also high predictive value for malignancy.* Rofo. 2011 Aug;183(8):743-8.
96. **Yim JH, Barton P, Weber B et al.** *Mammographically detected breast cancer. Benefits of stereotactic core versus wire localization biopsy.* Ann Surg. 1996 Jun;223(6):688-97.
97. **Liberman L, LaTrenta LR, Dershaw DD et al.** *Impact of core biopsy on the surgical management of impalpable breast cancer.* AJR Am J Roentgenol. 1997 Feb;168(2):495-9.
98. **Gundry KR, Berg WA.** *Treatment issues and core needle breast biopsy: clinical context.* AJR Am J Roentgenol. 1998 Jul;171(1):41-9.
99. **Verkooijen HM, Borel Rinkes IH, Peeters PH et al.** *Impact of stereotactic large-core needle biopsy on diagnosis and surgical treatment of nonpalpable breast cancer.* Eur J Surg Oncol 2001;27:244-249.
100. **Newman MR, Frost FA, Sterrett GF et al.** *Diagnosis of breast microcalcifications: a comparison of stereotactic FNA and core imprint cytology as adjuncts to core biopsy.* Pathology. 2001 Nov;33(4):449-53.
101. **Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J et al.** *Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study.* The RDOG5 investigators. Cancer. 1998 Feb 15;82(4):679-88.
102. **Parker SH, Burbank F, Jackman RJ et al.** *Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study.* Radiology. 1994 Nov;193(2):359-64.
103. **Britton PD, Flower CD, Freeman AH et al.** *Changing to core biopsy in an NHS breast screening unit.* Clin Radiol. 1997 Oct;52(10):764-7.

104. **Meyer JE, Smith DN, DiPiro PJ et al.** *Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device.* Radiology. 1997 Aug;204(2):575-6.
105. **Kettritz U, Morack G, Decker T.** *Stereotactic vacuum-assisted breast biopsies in 500 women with microcalcifications: radiological and pathological correlations.* Eur J Radiol. 2005 Aug;55(2):270-6.
106. **Kettritz U, Rotter K, Schreer I et al.** *Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study.* Cancer. 2004 Jan 15;100(2):245-51.
107. **Parker SH, Klaus AJ.** *Performing a breast biopsy with a directional, vacuum-assisted biopsy instrument.* Radiographics. 1997 Sep-Oct;17(5):1233-52.
108. **Philpotts LE, Shaheen NA, Carter D et al.** *Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun.* AJR Am J Roentgenol. 1999 Mar;172(3):683-7.
109. **Darling ML, Smith DN, Lester SC et al.** *Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision.* AJR Am J Roentgenol. 2000 Nov;175(5):1341-6.
110. **Won B, Reynolds HE, Lazaridis CL et al.** *Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ of the breast using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease.* AJR Am J Roentgenol. 1999 Jul;173(1):227-9.
111. **Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR et al.** *Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy.* Radiology. 1997 Apr;203(1):151-7.
112. **Jackman RJ, Burbank F, Parker SH et al.** *Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates.* Radiology. 2001 Feb;218(2):497-502.
113. **Müller-Schimpfle M, Wersebe A, Xydeas T et al.** *Microcalcifications of the breast: how does radiologic classification correlate with histology?* Acta Radiol. 2005 Dec;46(8):774-81.

114. **Lee AH, Denley HE, Pinder SE et al.** *Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3).* *Histopathology.* 2003 Apr;42(4):331-6.
115. **Lieske B, Ravichandran D, Alvi A et al.** *Screen-detected breast lesions with an indeterminate (B3) core needle biopsy should be excised.* *Eur J Surg Oncol.* 2008 Dec;34(12):1293-8.
116. **Houssami N, Ciatto S, Bilous M et al.** *Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3).* *Br J Cancer.* 2007 Apr 23;96(8):1253-7.
117. **Hungermann D, Weigel S, Korsching E et al.** *Mikrokalkdiagnostik an minimal-invasiven Biopsien im Mammographie-Screening.* *Pathologie* 2009; 30:31-35.
118. **Dillon MF, McDermott EW, Hill AD et al.** *Predictive value of breast lesions of "uncertain malignant potential" and "suspicious for malignancy" determined by needle core biopsy.* *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):704-11.
119. **Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB et al.** *Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge.* *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jan;192(1):229-34.
120. **Kohr JR, Eby PR, Allison KH et al.** *Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications.* *Radiology.* 2010 Jun;255(3):723-30.
121. **Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH et al.** *Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary?* *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Nov;179(5):1179-84.
122. **Becker L, Trop I, David J et al.** *Management of radial scars found at percutaneous breast biopsy.* *Can Assoc Radiol J.* 2006 Apr;57(2):72-8.
123. **Rajan S, Wason AM, Carder PJ.** *Conservative management of screen-detected radial scars: role of mammotome excision.* *J Clin Pathol.* 2011 Jan;64(1):65-8.

124. **Linda A, Zuiani C, Furlan A et al.** *Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant?* AJR Am J Roentgenol. 2010 Apr;194(4):1146-51.
125. **Carder PJ, Khan T, Burrows P et al.** *Large volume "mammotome" biopsy may reduce the need for diagnostic surgery in papillary lesions of the breast.* J Clin Pathol. 2008 Aug;61(8):928-33.
126. **Shin HJ, Kim HH, Kim SM et al.** *Papillary lesions of the breast diagnosed at percutaneous sonographically guided biopsy: comparison of sonographic features and biopsy methods.* AJR Am J Roentgenol. 2008 Mar;190(3):630-6.
127. **Liberman L, Tornos C, Huzjan R et al.** *Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy?* AJR Am J Roentgenol. 2006 May;186(5):1328-34.
128. **Mercado CL, Hamele-Bena D, Oken SM et al.** *Papillary lesions of the breast at percutaneous core-needle biopsy.* Radiology. 2006 Mar;238(3):801-8.
129. **Maxwell AJ.** *Ultrasound-guided vacuum-assisted excision of breast papillomas: review of 6-years experience.* Clin Radiol. 2009 Aug;64(8):801-6. .
130. **Tennant SL, Evans A, Hamilton LJ et al.** *Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases.* Breast. 2008 Dec;17(6):546-9.
131. **Wishart GC, Greenberg DC, Britton PD et al.** *Screen-detected vs symptomatic breast cancer: is improved survival due to stage migration alone?* Br J Cancer. 2008 Jun 3;98(11):1741-4.
132. **Blamey RW, Pinder SE, Ball GR et al.** *Reading the prognosis of the individual with breast cancer.* Eur J Cancer. 2007 Jul;43(10):1545-7.
133. **Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al.** *Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma.* J Clin Oncol. 2008 Jul 1;26(19):3153-8.
134. **Tabár L, Duffy SW, Vitak B et al.** *The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening?* Cancer. 1999 Aug 1;86(3):449-62.

135. *Qualitätsreport 2009*. AQUA–Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Göttingen, 2010.

136. *BQS-Bundesauswertung 2004*, Mammachirurgie. (Accessed October 2012 on www.bqs-qualitaetsreport.de).

8 Erklärung

„Ich, Annett Göttling, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Minimal-invasive Biopsieverfahren im Mammographie-Screening – Stellenwert und Ergebnisse“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Lüdenscheid, 25.11.2012

Annett Göttling

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Ute Kettritz, sowie dem Referenzzentrum Mammographie Berlin für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit. Durch den Einsatz in der Screening Einheit 1 in Berlin konnte ich Mammadiagnostik praxisnah kennenlernen. Ich danke für die großartige Ermutigung und Beratung, sowie alle Unterstützung, die ich von ihr erfahren habe.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Regitz-Jedermann, Frau Dipl. med. Angela Jennerjahn, Frau Dipl. med. Ulrike Krüger, sowie dem gesamten Mitarbeiterteam der Screening Einheit 1 in Berlin für ihre Hilfe und Anleitung, sowie die herzliche Aufnahme ins Team.

Mein herzlicher, tiefster Dank gilt meiner Familie, die mich in all der Zeit liebevoll und stetig motiviert und unterstützt hat.

Allen Freunden und Kollegen, die mir Mut zugesprochen und mich aufgebaut haben, gilt mein aufrichtiger Dank.