

## **6. Resultate eigener Untersuchungen**

### **6.1. Multilokuläre Stanzbiopsie in der Ausbreitungsdiagnostik des Mammakarzinoms**

Die Core-Biopsie 797 unklarer verdächtiger Befunde erbrachte in 382 Fällen einen benignen Befund. 42 mal wurde die histologische Diagnose als unsicheres Korrelat zur Bildgebung angesehen. In diesen Fällen wurde interdisziplinär eine Empfehlung zur Re-Biopsie oder kurzfristigen bildgebenden Kontrolle ausgesprochen.

Bei 375 Patientinnen wurde ein maligner Prozeß stanzbiopsisch diagnostiziert. Es handelte sich um 85 DCIS und 290 invasive Tumoren.

Von 156 Patienten, bei denen zusätzlich zur Sicherung des Tumors eine Biopsie der klinisch und bildgebend unauffälligen Retromamillärregion eine Stanzbiopsie erfolgte (Abbildung 23), konnte 18 mal eine Tumorausdehnung in den zentralen Drüsenkörper histologisch gesichert werden (DCIS:14, invasiv:4). Typische Beispiele für diese Situationen sind in den Abbildungen 23 und 24 dargestellt.

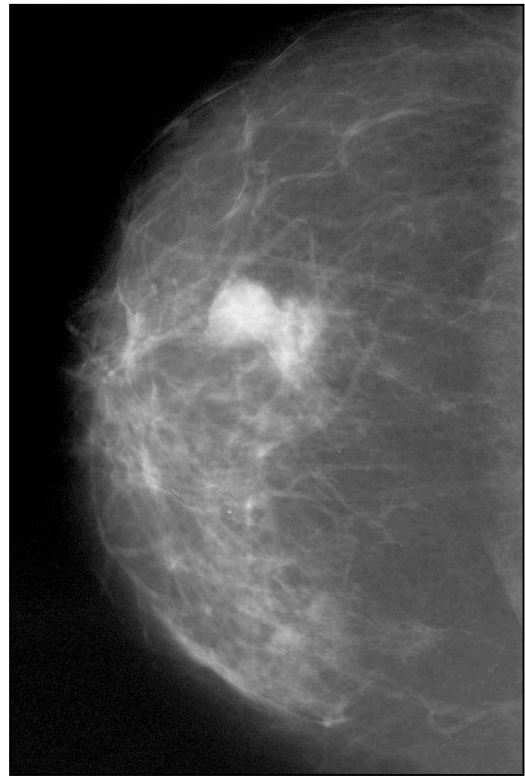
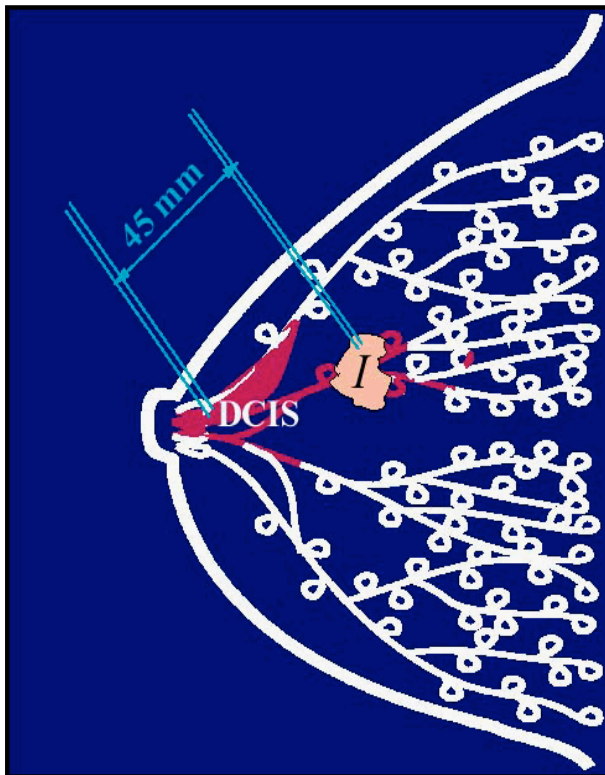


Abbildung 23 : Prinzip der multilokulären Biopsie : im Bereich der bildgebend unauffälligen Retromamillärregion werden mit der Core-Biopsie Gewebezylinder entnommen (links). Das rechte Bild zeigt die Mammographie einer Patientin mit einem 15mm großen invasiv-duktalem Karzinom. Die retromamilläre Biopsie ergab zusätzlich ein nicht vermutetes DCIS. Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung fand sich neben dem invasiven Herd ein 58 mm großes intermediate nuclear Grade DCIS mit Einbeziehung der Retromamillärregion.

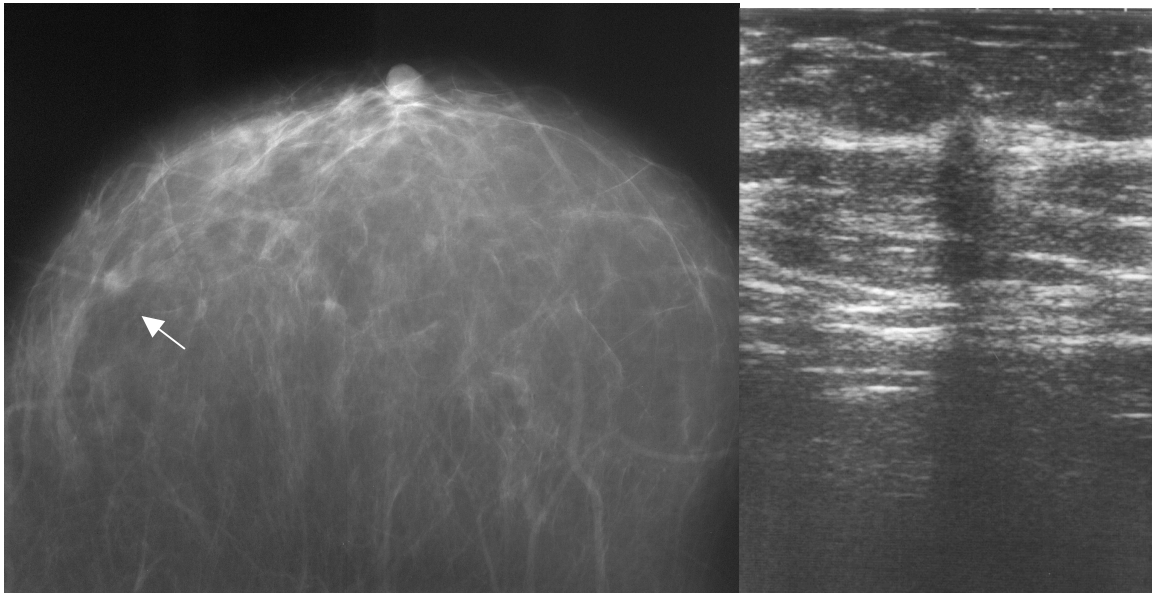


Abbildung 24: Mammographie (links) und Sonographie (rechts) eines 6mm großen suspekten Herdbefundes (Pfeil). Eine zusätzliche Stanzbiopsie in 45mm Distanz erbrachte auch in der Retromamillärregion ein bildgebend okkultes DCIS. Im Mastektomiepräparat wurde ein 6mm großes invasiv-duktales Karzinom auf dem Boden eines 65mm großen DCIS mit Einbeziehung mehrerer Quadranten nachgewiesen.

Die nachfolgende pathologische Aufarbeitung der OP-Präparate ergab einen zentralen Befall bei 40 der 156 Patientinnen (26%), entsprechend einer richtig-positiven präoperativen Sicherung von 45%. (Abbildung 25)

**Retromamillärregion  
nicht befallen (74%)**

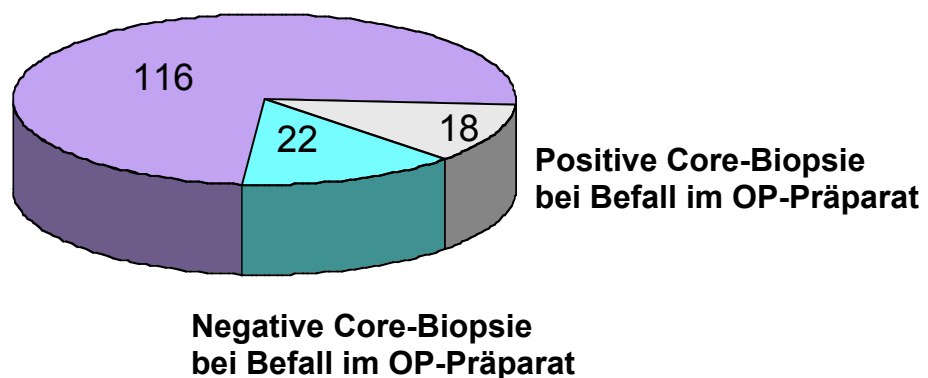


Abbildung 25: Vergleich der Ergebnisse der retromamillären Biopsie mit der histologischen Diagnose am Operationspräparat

Bei 13 der 19 Patientinnen (68%), bei denen radiologisch der Verdacht auf ein DCIS bestand, konnte die DCIS-Diagnose geklärt und eine Ausdehnung von mehr als 4cm präoperativ histologisch gesichert werden (Abbildung 26).

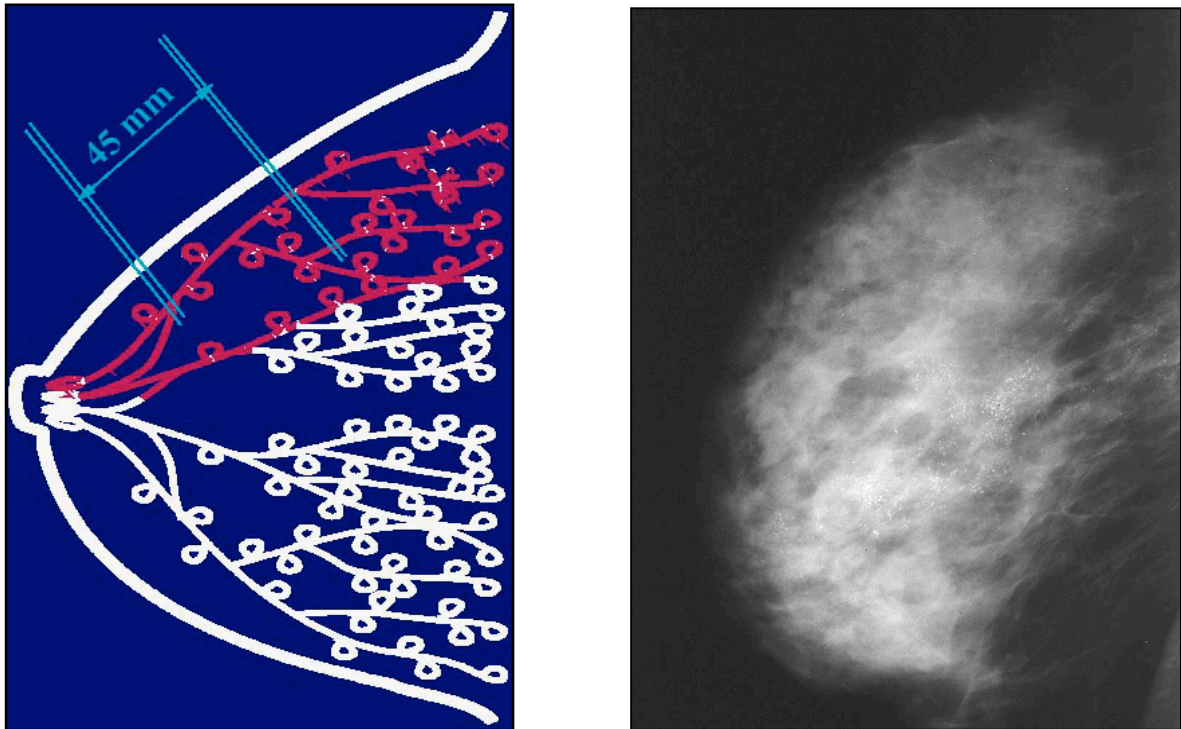


Abbildung 26 : Links: Prinzip der multilokulären Biopsie zur histologischen Sicherung eines ausgedehnten DCIS. Rechts: Mammographie mit Nachweis von suspekten Mikroverkalkungen mit straßenförmiger Anordnung innerhalb eines 35mm großen Areals

Bei allen 13 Patienten wurde das Mastektomiepräparat systematisch histologisch aufgearbeitet. Es bestätigte sich in allen Fällen ein ausgedehntes DCIS von 45 – 75mm Größe (Mittelwert 62mm).

Falsch-positive Biopsieergebnisse wurden nicht beobachtet.

Die befundbezogene Indikation zur primären Mastektomie wurde bei 117 Patientinnen interdisziplinär gestellt, davon in 31 Fällen allein als Resultat der multilokulären Stanzbiopsie (Tabelle 7).

Tabelle 7: Indikationen zur primären Mastektomie bei 117 Patientinnen

<b>Indikation zur primären Mastektomie</b>	<b>Zahl der Patientinnen</b>
Zentrale Lokalisation	70
Fortgeschrittenes Tumorstadium (pT4b)	5
Rezidiv nach BET und Radiatio	1
Multizentrisches invasives Karzinom	10
DCIS größer als 40mm	13
Klinisch und bildgebend okkulten Befall der Retromamillärregion	18

## **6.2. 500 stereotaktische Vakuumbiopsien zur Klärung von Mikroverkalkungen**

Es gelangten die Daten von 500 konsekutiven, als erfolgreich eingeschätzten Vakuumbiopsien zur Auswertung. Im gleichen Untersuchungszeitraum konnten 18 initial geplante Vakuumbiopsien nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Bei 7 Frauen (1,3%) konnte die Biopsie nicht durchgeführt werden. In 5 Fällen gelang es nicht, sehr feine Mikroverkalkungen anhand der digitalen Zielaufnahmen aufzulösen. Zweimal erwiesen sich die Verkalkungsareale als zu dicht unter der Haut liegend, um eine Vakuumbiopsie zu ermöglichen. In allen Fällen wurde mit den Patientinnen eine Kontrollmammographie in 4 bis 6 Monaten vereinbart. In 11 Fällen (2%) erfolgte eine Vakuumbiopsie, führte jedoch nicht zu einer repräsentativen Gewebeausbeute. Dieses war in 8 Fällen durch den fehlenden Nachweis von Verkalkungen in der Präparatradiographie bedingt, zweimal durch eine vorzeitige Beendigung der Biopsie infolge einer starken Blutung und einmal durch einen Gerätedefekt. In Abhängigkeit von der BI-RADS Klassifikation der Läsion erfolgte bei diesen 11 Patientinnen eine engmaschige mammographische Kontrolle (BI-RADS 3) oder eine erneute Biopsie (BI-RADS 4b).

5 Befunde (1%) wurden als hochverdächtig in die BI-RADS-Kategorie 5 eingruppiert. Die Mehrzahl der Läsionen, 83% (n=417) wurden als BI-RADS 4 Befunde eingestuft, davon 201 (40%) als BI-RADS 4a „unklar“ und 216 (43%) als BI-RADS 4b „verdächtig“. 78 Mikrokalkareale wurden als BI-RADS 3 „wahrscheinlich gutartig“ eingestuft. Es handelte sich dabei um rundliche, unverdächtige Verkalkungen, die lediglich eine angedeutete Gruppierung aufwiesen (n=40) oder um nicht gruppierte rundliche Verkalkungen, bei denen im Verlauf innerhalb der letzten 2 Jahre eine geringe Progredienz erkennbar war (n=38). Lag ein weiteres morphologisches Kriterium vor, wurde die Läsion in die Gruppe BI-RADS 4 eingeordnet.

Die Größe der Mikrokalkareale reichte von 3 bis zu 70mm (Mittelwert 14mm). 285 Befunde (57%) waren kleiner als 11mm. Der maximale Durchmesser der übrigen Areale war 11-20mm in 128 Fällen und größer als 20mm bei 87 Patientinnen.

### ***Histologische Diagnosen bei 500 Vakuumbiopsien***

Die histologischen Ergebnisse der 500 erfolgreich beendeten Vakuumbiopsien sind in Tabelle 8 und 9 zusammengefasst.

Tabelle 8. Aufstellung der benignen Diagnosen und Anteil der verschiedenen BI-RADS Klassifizierungen innerhalb der Diagnosegruppen bei 500 Vakuumbiopsien

<b>Diagnose In der Vakuumbiopsie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>BI-RADS 3</b>	<b>BI-RADS 4a</b>	<b>BI-RADS 4b</b>
Blunt-duct-Adenose	118	27 (23%)	61 (52%)	30 (25%)
Blunt-duct-Adenose und Mikrozysten	56	15 (27%)	21 (37%)	20 (36%)
Blunt-duct-Adenose und sklerosierende Adenose	39	9 (23%)	23 (59%)	7 (18%)
Fibroadenom	69	5 (7%)	30 (43%)	34 (49%)
Fettnekrose und Narbe	23	2 (9%)	7 (32%)	14 (61%)
Periduktale Mastitis	15	4 (27%)	6 (40%)	5 (33%)
Papillom	8	1 (12%)	3 (37%)	4 (50%)
Andere benigne Veränderungen	3	0	1 (33%)	2 (67%)
Blunt-duct-Adenose und CLIS	2	0	2 (100%)	0
<b>Gesamt benigne</b>	<b>333</b>	<b>63 (19%)</b>	<b>154 (46%)</b>	<b>116 (35%)</b>

Tabelle 9: Aufstellung der malignen Diagnosen und Anteil der verschiedenen BI-RADS Klassifizierungen innerhalb der Diagnosegruppen bei 500 Vakuumbiopsien

<b>Diagnose In der Vakuumbiopsie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>BI-RADS</b>			
		<b>3</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>5</b>
DCIS	118	6(5%)	32(27%)	75(64%)	5(4%)
DCIS und invasives Karzinom	25	2(8%)	9(35%)	14(56)	0
MIN	24	7(29%)	6(25%)	11(46)	0
ADH in Exzision	11	4(36%)	2(18%)	5(45%)	
DCIS in Exzision	12	3(25%)	3(25%)	6(50%)	
<b>Gesamt maligne</b>	<b>167</b>	<b>15(9%)</b>	<b>47(28%)</b>	<b>100(60%)</b>	<b>5(3%)</b>

66% aller Vakuumbiopsien hatten eine benigne Diagnose. Dabei waren die Blunt-duct-Adenose und das Fibroadenom die häufigsten Diagnosen.

In 34% der Biopsien ergab sich eine maligne Diagnose. Bei den 25 invasiven Karzinomen handelte es sich um 17 invasiv-duktales Karzinome, 6 invasiv-lobuläre Karzinome sowie um je ein muzinöses und tubuläres Karzinom.

Ein DCIS wurde bei 118 Patientinnen (24%) nachgewiesen. Dabei war das high nuclear grade DCIS mit 74% am häufigsten vertreten. Ein intermediär differenziertes DCIS wurde bei 25 Patientinnen (21%) und ein gut differenziertes DCIS bei 6 Patientinnen (5%) nachgewiesen. Bei Mischformen war der höchste Kernpolymorphiegrad entscheidend. Die Diagnose „minimaler Anteil einer intraduktalen Neoplasie“ (MIN) fand sich in 4,8 % aller Läsionen.

Ein lobuläres carcinoma in situ (CLIS) wurde bei 2 Frauen in Kombination mit einer Blunt-duct-Adenose nachgewiesen. Die Genese der Mikroverkalkungen konnte histologisch der Blunt-duct-Adenose zugeordnet werden, so dass das CLIS als Zufallsbefund angesehen wurde und keine Indikation zur operativen Sanierung bedeutete. Bei beiden Patientinnen mit diesem Befund wurde eine regelmäßige mammographische Kontrolle empfohlen, die nach 18 bzw. 24 Monaten keine mammographische Veränderung zeigte.

### ***Partielle oder komplette Befundentfernung***

Die Abnahme oder vollständige Entfernung der Verkalkungen wurde anhand einer Kontrollmammographie nach Vakuumbiopsie überprüft und dokumentiert. Der Nachweis einer partiellen oder kompletten Entfernung der zu klärenden Mikroverkalkungen unterstreicht die Annahme einer repräsentativen Gewebeentnahme. Das Mikrokalkareal wurde in 52% vollständig entfernt. Dabei wurden 76% der Areale von bis zu 10mm Größe entfernt und 26% der Areale mit einer Größe von 11-20mm.



### ***Größe der Mikrokalkareale***

Die Mikrokalkareale waren bei malignen Veränderungen größer als bei benignen Läsionen (mean 18mm versus 13mm,  $p < 0.0001$ ).

### ***Operative Ergebnisse der malignen Vakuumbiopsie-Diagnosen***

Bei allen malignen Veränderungen wurde eine operative Sanierung empfohlen. Sie erfolgte bis auf eine Patientin mit der Diagnose „minimale Anteile einer intraduktalen Neoplasie (MIN) in allen Fällen. Die histologischen Ergebnisse der Operation wurden mit denen der Vakuumbiopsie verglichen. Bei den 23 Patientinnen mit einer MIN erbrachte die Operation ein DCIS oder ein DCIS und invasives Karzinom in 12 Fällen (52%). Bei 18 der 118 Frauen (15%) mit einem DCIS-Nachweis in der Vakuumbiopsie erbrachte die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates zusätzlich den Nachweis eines invasiven Karzinoms. Falsch-positive Diagnosen fanden sich nicht.

### ***Follow-up der Patientinnen mit benignen Diagnosen***

Bei 2 Patientinnen mit einem gutartigen Befund wurde eine operative Entfernung empfohlen, die die Biopsiediagnose eines Papilloms und einer mucozelenartigen Läsion bestätigte. Den verbleibenden 331 Frauen wurden mammographische Kontrollen, zunächst nach 6 Monaten, dann jährlich, empfohlen. Die Ergebnisse dieser mammographischen Kontrollen lagen uns von 70% der Frauen vor. Die mittlere follow-up Zeit dieser Kontrollen lag bei 25 Monaten (6-42Monate).

Wir fanden 2 falsch-negative Biopsieergebnisse (0.4%). Bei einer 48-jährigen Frau mit einer 5mm großen Gruppierung strichförmiger Mikroverkalkungen ließen sich in 6 Präparaten feine Mikroverkalkungen nachweisen. Die histologische Aufarbeitung zeigte lamelläre Mikroverkalkungen von maximal 90 Micrometer Größe in Assoziation zu einer Blunt duct Adenose. Eine Kontrollmammographie 6 Wochen nach Vakuumbiopsie zeigte eine 80%ige Entfernung der Verkalkungen. Bei mammographischen Kontrollen 6 und 12 Monate später fanden sich im

Biopsiegebiet neu aufgetretene, dann rasch progrediente Mikroverkalkungen, diesmal polymorph konfiguriert. Eine erneute Vakuumbiopsie mit vollständiger Kalkentfernung erbrachte den Nachweis von Mikrokalzifikationen im Rahmen eines DCIS mit Mikroinvasion. Bei der zweiten Patientin handelt es sich um eine 64-jährige Frau mit einem 21mm großen Areal progredienter, gering polymorpher Mikroverkalkungen. In 3 der Zylinder ließen sich mittels Präparateradiographie Verkalkungen nachweisen, histologisch fanden sich lamelläre und polymorphe Mikroverkalkungen von maximal 200 micrometer Größe im Rahmen einer Blunt duct Adenose und sklerosierenden Adenose. Die Kontrolle nach 6 Wochen zeigte lediglich eine geringe Abnahme der Verkalkungen, keine neu aufgetretenen Mikroverkalkungen. Auf Wunsch der Patientin erfolgte die Entfernung des Kalkareals mit der offenen Exzision nach Drahtmarkierung. Hierbei fanden sich neben benignen Verkalkungen auch Mikroverkalkungen im Rahmen eines DCIS.

### ***Vergleich der histologischen Diagnosen mit der BI-RADS-Klassifizierung***

Maligne Veränderungen wurden bei 15 Frauen (19%) mit BI-RADS 3, 147 (35%) mit BI-RADS 4 und 5 (100%) mit BI-RADS 5 Läsionen gefunden. Die Malignitätshäufigkeit betrug 23% in BI-RADS-Gruppe 4a und 46% in BI-RADS-Gruppe 4b (Abbildung 27).

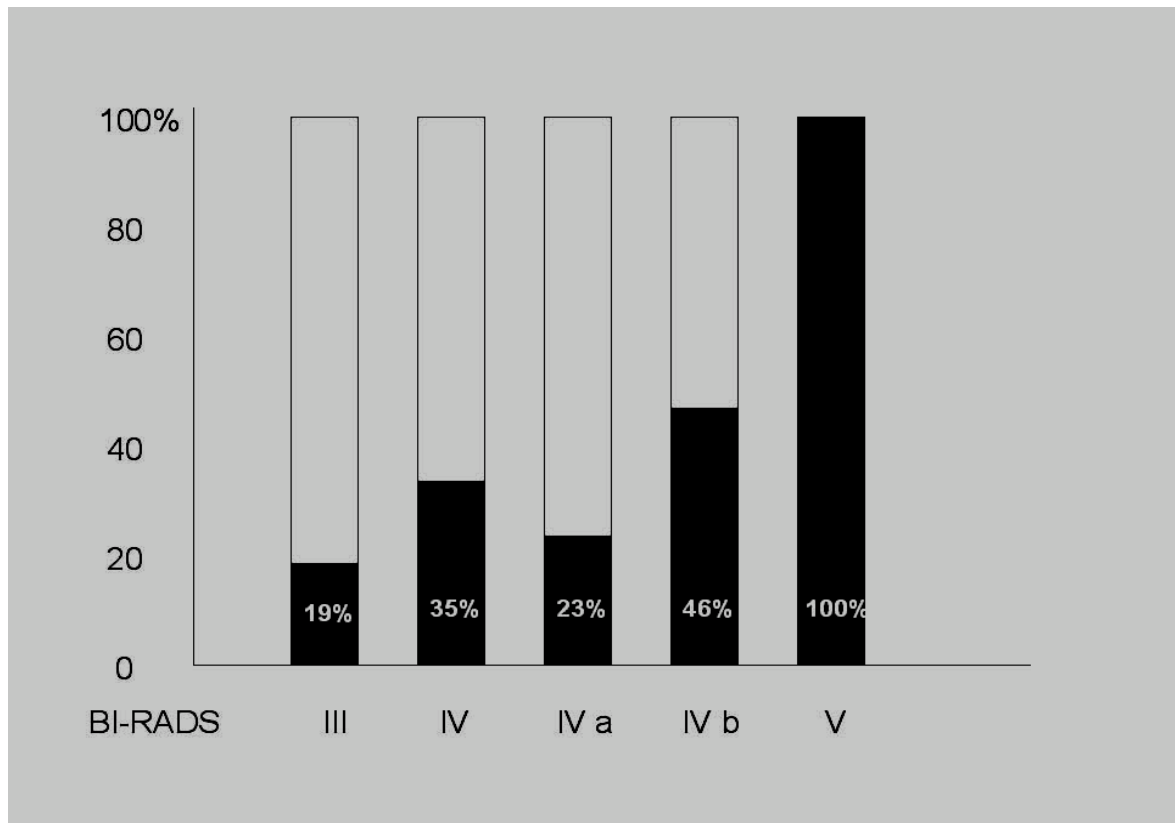


Abbildung 27: Anteil maligner Vakuumbiopsie-Diagnosen in den einzelnen BI-RADS Gruppen

Nur 19% der benignen Veränderungen wurden mammographisch als BI-RADS 3 Läsionen eingestuft, 46% als unklar (BI-RADS 4a) und 35% als verdächtig (BI-RADS 4b). Die Klassifikation einer histologisch benignen Veränderung als „verdächtig“ (BI-RADS 4b) kam am häufigsten in der Gruppe der narbigen Veränderungen und Fettgewebsnekrose (61%), beim Fibroadenom (49%) und Blunt-duct-Adenose mit mikroskopischen Zysten (36%) vor. Die Abbildungen 28-31 zeigen typische Beispiele dieser Läsionen.

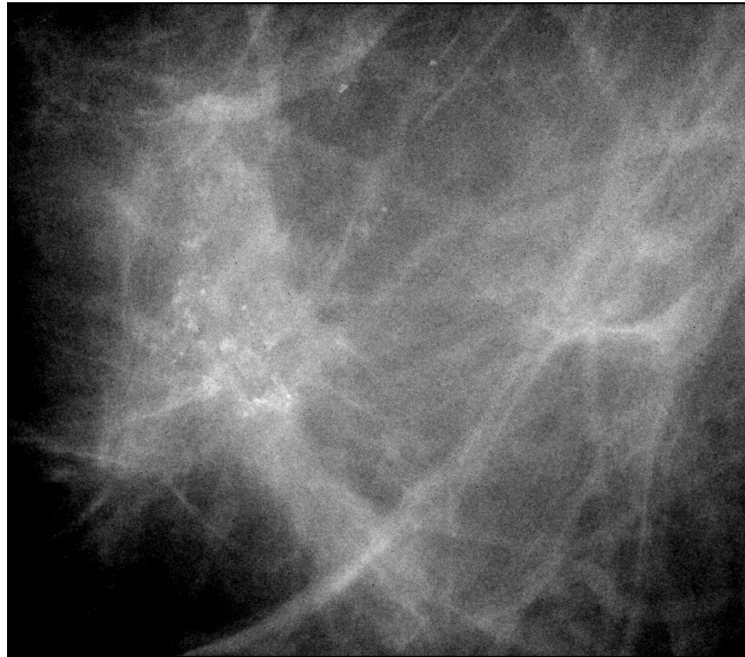


Abbildung 28: Die Mammographie zeigt gruppierte, polymorphe, zum Teil strichförmige Verkalkungen, die als BI-RADS 4b Läsion eingestuft wurden. Histologisch fanden sich dystrophe Verkalkungen im Rahmen einer Fettgewebsnekrose (kein Trauma in der Anamnese).

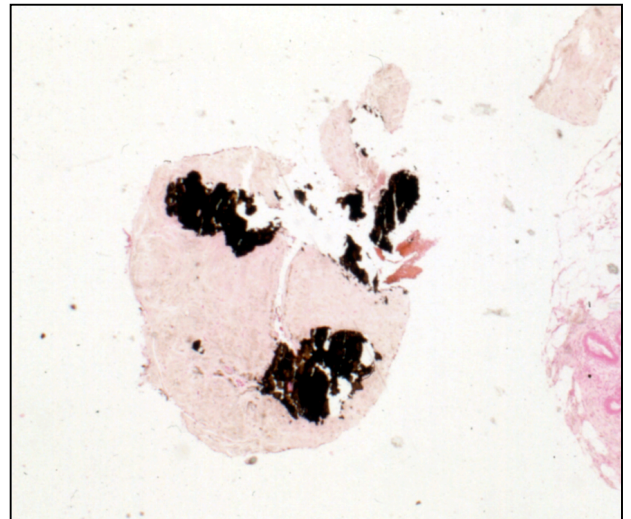
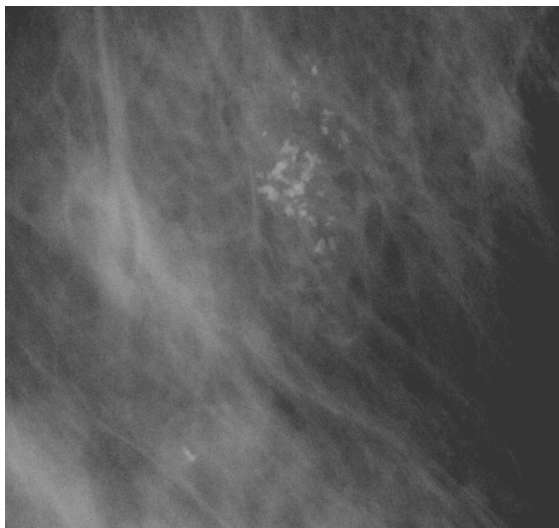


Abbildung 29: Die Mammographie (links) zeigt gruppierte, relativ grobe Mikroverkalkungen mit polymorpher Konfiguration ohne assoziierten Herdbefund. Histologisch (rechts, Kossa-Färbung) lassen sich grobe dystrophe Verkalkungen innerhalb eines Fibroadenoms mit sklerosiertem Stroma nachweisen.

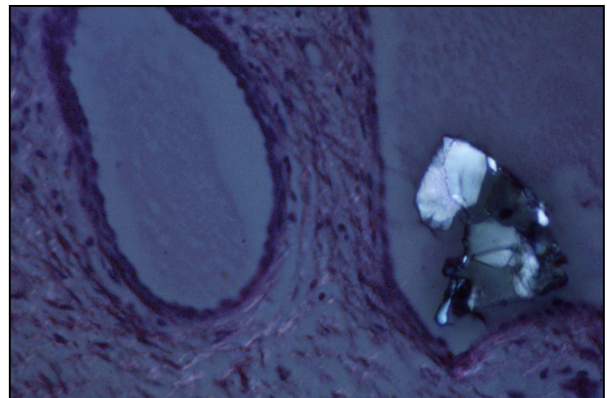
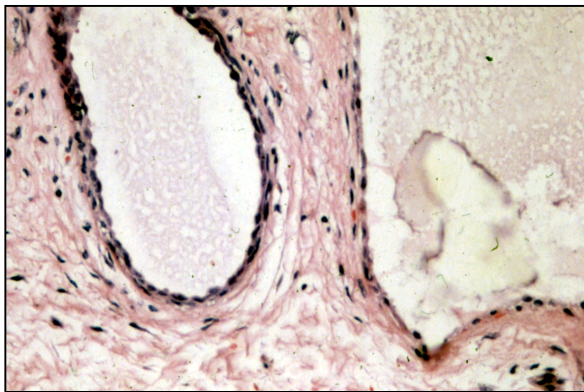
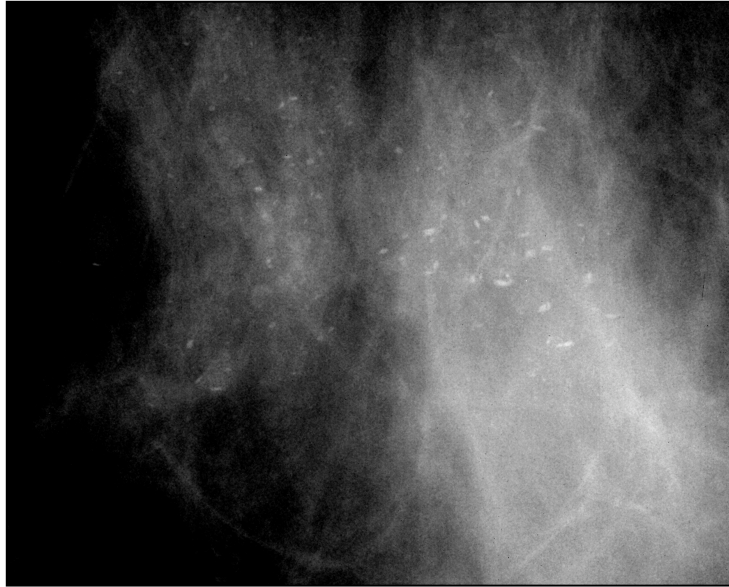


Abbildung 30: Die Mammographie (oben) zeigt gruppierte, strichförmige Mikroverkalkungen ohne das für Kalkmilchzysten typische „Teetassenphänomen“, die als BI-RADS 4b eingestuft wurden. Histologisch (links, HE-Färbung) finden sich Verkalkungen innerhalb mikroskopisch kleiner Zysten bei Blunt-duct-Adenose. Die polymorphe Form dieser relativ groben Verkalkungen vom Oxalat-Typ, die besonders im doppelbrechenden Licht (rechts) zum Ausdruck kommt, bedingt die polymorphe Konfiguration in der Mammographie.

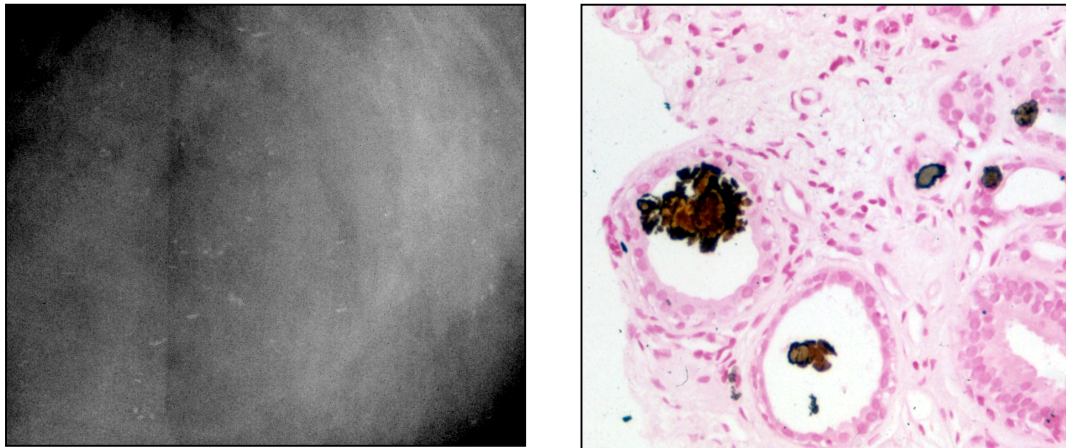


Abbildung 31: Die Mammographie (links) zeigt gruppierte, polymorphe Mikroverkalkungen (BI-RADS 4b). Histologisch (rechts, Kossa-Färbung) zeigen sich Verkalkungen im Rahmen einer Blunt-duct-Adenose. Agglomerierte Mikroverkalkungen sind die Ursache für größere, mammographisch sichtbare Mikroverkalkungen mit polymorpher Konfiguration.

### ***Vergleich der mammographischen Merkmale mit der histologischen Diagnose***

Die Häufigkeit der einzelnen morphologischen Kriterien der Mikroverkalkungen und deren Anordnung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen ist den Abbildungen 32 und 33 und den Tabellen 10 und 11 zu entnehmen.

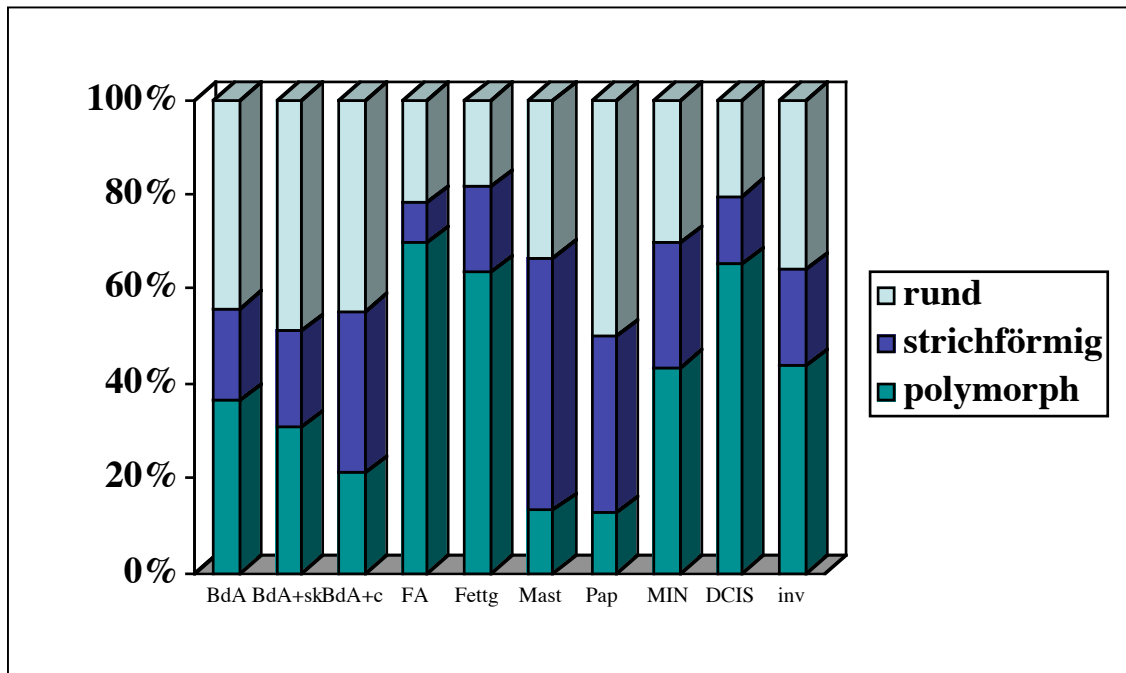


Abbildung 32: Verteilung der morphologischen Kriterien der Mikroverkalkungen innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen.

BdA=Blunt duct Adenose, BdA+sk = Blunt duct Adenose und sklerosierende Adenose, BdA+c = Blunt duct Adenose und Mikrozysten, FA = Fibroadenom, Fettg = Fettgewebsnekrose und Narbe, Mast = periduktale Mastitis, Pap = Papillom, MIN = minimale Anteile einer intraduktalen Neoplasie, DCIS = duktales in situ Karzinom, inv = DCIS+invasives Karzinom.

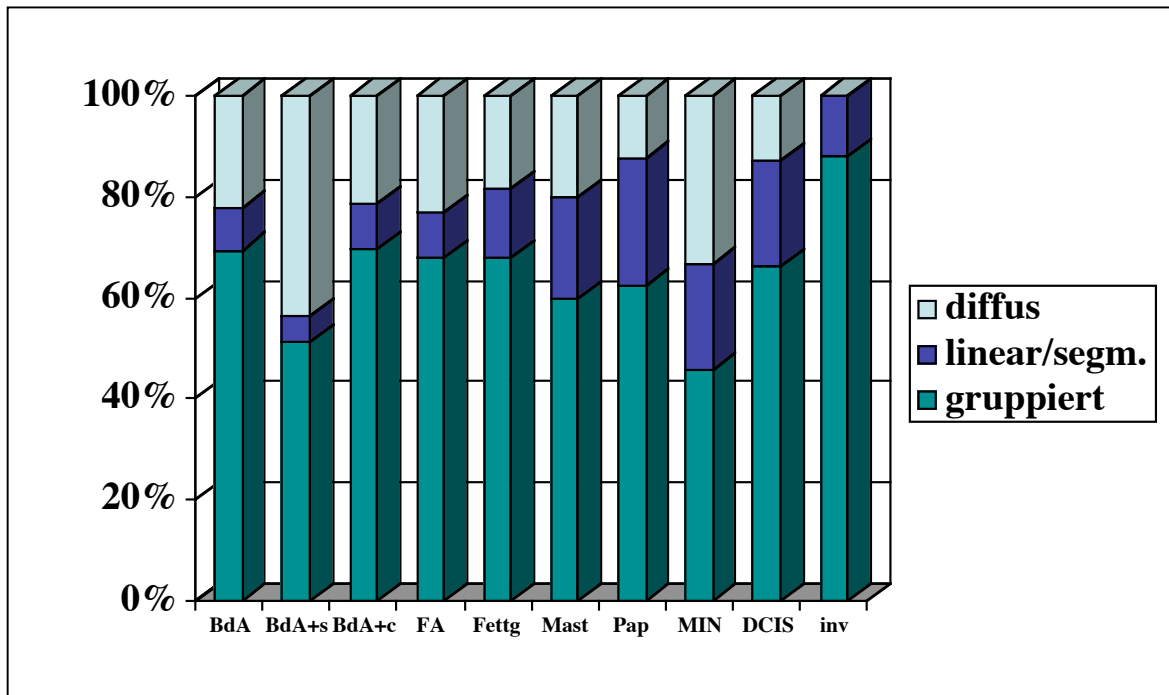


Abbildung 33: Verteilung der Kriterien der Anordnung der Mikroverkalkungen innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen.

BdA=Blunt duct Adenose, BdA+s = Blunt duct Adenose und sklerosierende Adenose, BdA+c = Blunt duct Adenose und Mikrozysten, FA = Fibroadenom, Fettg = Fettgewebsnekrose und Narbe, Mast = periduktale Mastitis, Pap = Papillom, MIN = minimale Anteile einer intraduktalen Neoplasie, DCIS = duktales in situ Karzinom, inv = DCIS+invasives Karzinom.

Tabelle 10: Häufigkeit der radiologischen Morphologiekriterien der Mikroverkalkungen innerhalb benigner und maligner Vakuumbiopsie-Diagnosen. Prozentzahlen in Klammern. <sup>1</sup>: Die Unterschiede der Häufigkeiten der Merkmale zeigte eine statistische Tendenz ohne Signifikanz

Diagnose in der Vakuumbiopsie	Morphologie			Total
	polymorph	linear	rund	
<b>benigne</b>	134 (40) <sup>1</sup>	73 (22)	126 (38)	333
<b>maligne</b>	98 (59) <sup>1</sup>	28 (17)	41 (24)	167
<b>Total</b>	232	101	167	500



Tabelle 11: Häufigkeit der verschiedenen Anordnung der Mikroverkalkungen innerhalb benigner und maligner Vakuumbiopsie-Diagnosen. Prozentzahlen in Klammern.

<sup>1</sup>: Die Unterschiede der Häufigkeiten der Merkmale zeigte eine statistische Tendenz ohne Signifikanz

Diagnose in der Vakuumbiopsie	Anordnung			Total
	linear und segmental	gruppiert	diffus	
<b>benigne</b>	33 (10) <sup>1</sup>	223 (67)	77 (23)	333
<b>maligne</b>	35 (21) <sup>1</sup>	112 (67)	20 (12)	167
<b>Total</b>	68	335	97	500

In der univariaten Analyse zeigte sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Mikrokalkform und –anordnung zu den Diagnosegruppen „benigne“ und „maligne“ mit einer tendenziell größeren Häufigkeit der Merkmale „Polymorphie“ und „straßenförmige Anordnung“ bei malignen Veränderungen (Abbildungen 34 und 35).

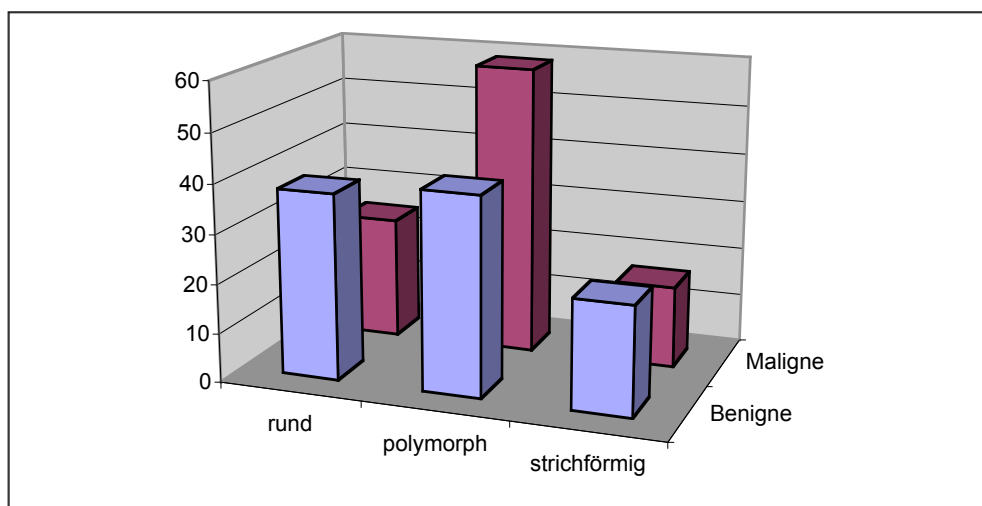


Abbildung 34: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Kreuztabellen der univariaten Analyse von Unterschieden in der Mikrokalkform in den Diagnosegruppen „benigne“ und „maligne“.

polym.= polymorph, strich. = strichförmig

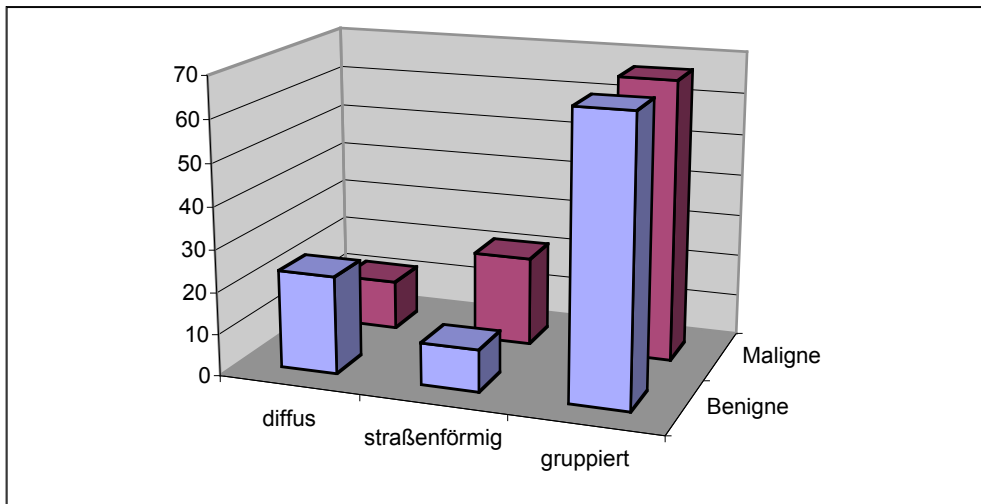


Abbildung 35: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Kreuztabellen der univariaten Analyse von Unterschieden in der Mikrokalkanordnung in den Diagnosegruppen „benigne“ und „maligne“.

Dieser Zusammenhang war statistisch nicht eindeutig signifikant (Cramer-V-Werte 0,176 bzw. 0,189). In der multivariaten Analyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Form und Anordnung der Mikroverkalkungen zu den Diagnosegruppen „benigne“ und „maligne“ ( $p < 0,005$ ), ein statistischer Zusammenhang zwischen Diagnosegruppe und einem einzelnen Merkmal ließ sich jedoch nicht sichern. Am häufigsten fanden sich maligne Veränderungen bei straßenförmig angeordneten polymorphen (58%) oder linearen (50%) Mikroverkalkungen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Häufigkeit maligner Diagnosen in Abhängigkeit von der Morphologie und Anordnung der Mikroverkalkungen

	<b>Mikrokalk Morphologie</b>			
<b>Mikrokalk-anordnung</b>	<b>rund</b>	<b>linear</b>	<b>polymorph</b>	<b>total</b>
<b>diffus</b>	9 / 38 (24%)	3 / 18 (17%)	8 / 41 (20%)	20 / 97 (21%)
<b>gruppiert</b>	31 / 121 (26%)	16 / 65 (25%)	65 / 147 (44%)	112 / 333 (34%)
<b>linear segmental</b>	1 / 7 (14%)	9 / 18 (50%)	25 / 43 (58%)	35 / 68 (51%)
<b>Total</b>	41 / 166 (25%)	28 / 101 (28%)	98 / 231 (42%)	167 / 498 (33%)

Die Beschreibung der Verkalkungen als „gruppiert und polymorph“ war mit 29% die häufigste. Der Anteil maligner Befunde in dieser Gruppe betrug 44%. Das Einzelsymptom „Polymorphie“ trat in malignen Veränderungen in 59% auf gegenüber 40% in der Gruppe benigner Diagnosen.

Ein Vergleich der mammographischen Kriterien zwischen high grade DCIS und non high grade DCIS erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Eine straßenförmige Anordnung war bei high grade DCIS statistisch tendenziell häufiger als bei non high grade Formen (Abbildung 35), jedoch ohne statistische Signifikanz.

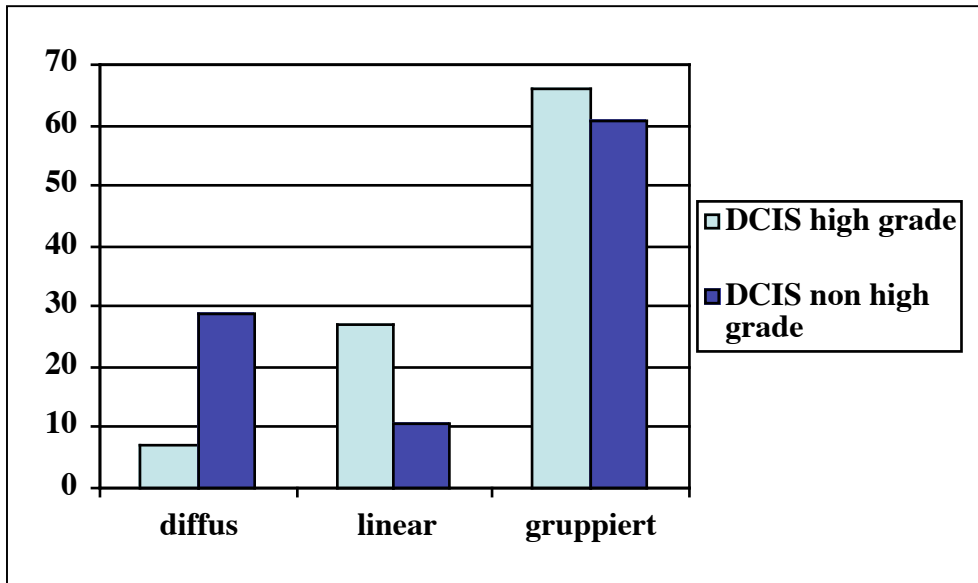


Abbildung 35: Vergleich der Mikrokalkanordnung bei high nuclear grade DCIS und non high nuclear grade DCIS

Eine rundliche Morphologie war bei non-high-grade DCIS mit 26% häufiger anzutreffen als bei high-grade Formen (Abbildung 36)

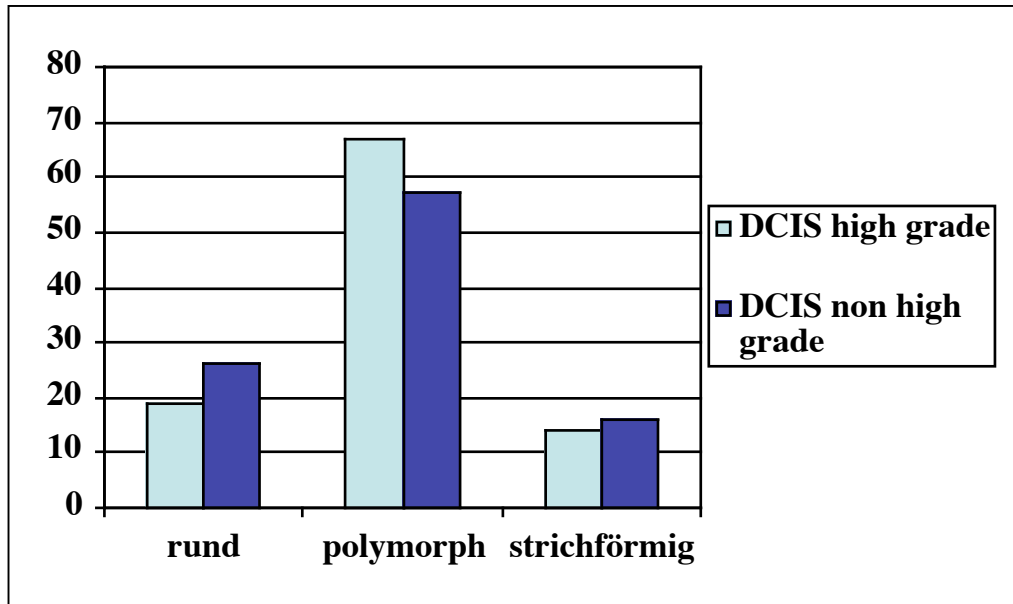


Abbildung 36: Vergleich der Mikrokalkmorphologie bei high-nuclear-grade und non-high-nuclear-grade DCIS

Bei den 11 entdeckten DCIS in der BI-RADS 3-Gruppe war der Anteil gering differenzierter DCIS mit 45% deutlich niedriger als in der gesamten DCIS-Gruppe (74%).

Bei 38 Frauen mit rundlichen, unverdächtigen Mikroverkalkungen mit einer regionalen oder diffusen Anordnung führte lediglich eine Befundänderung, d.h. eine Zunahme der Zahl der Verkalkungen im Vergleich zu früheren Untersuchungen zur Biopsie. In dieser Gruppe fanden sich bei 24% maligne Veränderungen. Diese Tatsache unterstreicht zum einen die Notwendigkeit des Vergleiches mit vorangegangenen Untersuchungen. Zum anderen wird ersichtlich, dass eine rundliche Mikrokalk-Morphologie einen malignen Prozess nicht ausschließt (Abbildung 37). Bei allen als rundlich eingeschätzten Mikroverkalkungen betrug der Anteil maligner Veränderungen 25%.

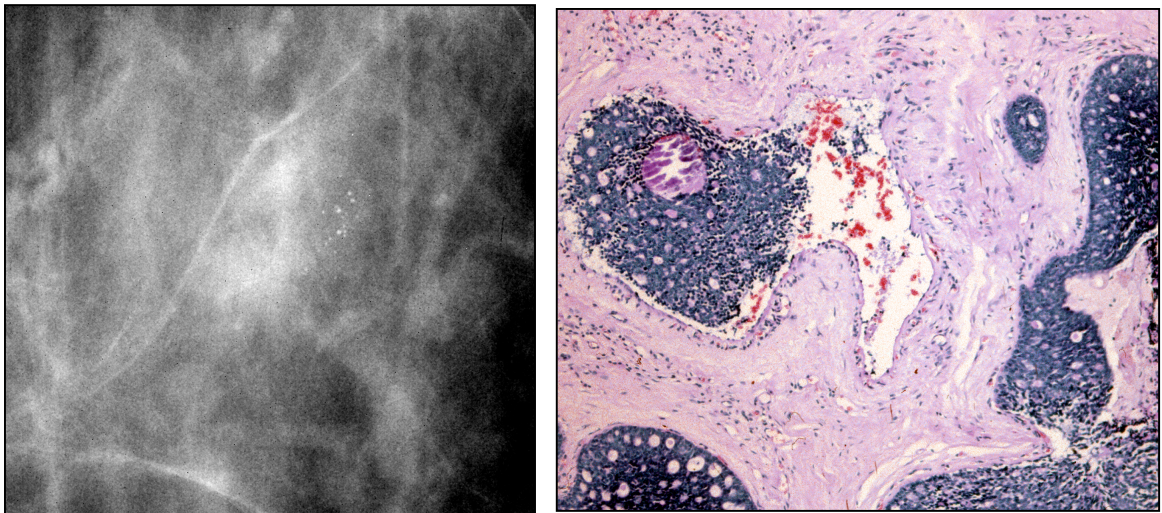


Abbildung 37: Gruppierte, rundliche Mikroverkalkungen (BI-RADS 3) in der Mammographie (links). Die Histologie der Vakuumbiopsie (rechts) zeigt ein intermediate grade DCIS mit ungewöhnlich kleinen, rundlichen Mikroverkalkungen innerhalb einer Komedonekrose.

## **Komplikationen**

Bei 6 Patientinnen traten Hämatome von 4cm und größer auf. Alle Patientinnen wurden ambulant beobachtet, bei einer Patientin wurde 2 Wochen nach Vakuumbiopsie ein Hämatom über eine Kanüle abgesaugt. Eine Patientin wurde für einen Tag stationär überwacht, da eine persistierende Blutung nach Vakuumbiopsie in der Nachbeobachtungsphase in der Radiologie nicht zum Stillstand gebracht werden konnte. Eine operative Intervention war nicht notwendig. Bei 2 Patientinnen entwickelte sich nach der Vakuumbiopsie eine akute Entzündung, die sich unter antibiotischer Therapie zurückbildete. Zusammenfassend traten Komplikationen bei 9 Patientinnen (1,8%) auf, eine operative Intervention war in keinem der Fälle erforderlich.

### **6.3. Multizenterstudie: 2874 stereotaktische Vakuumbiopsien**

Von 2939 anfangs geplanten Vakuumbiopsien wurden 2874 erfolgreich beendet. Bei 46 Frauen (1,6 %) wurde die Vakuumbiopsie nicht durchgeführt. Von diesen 46 Läsionen bestanden 19 Läsionen aus sehr feinen Mikrokalzifikationen, die sich auf den digitalen stereotaktischen Bildern nicht auflösen ließen. 27 Läsionen lagen entweder zu dicht an der Haut, um eine Biopsie zu ermöglichen, oder zu nah an der Brustwand, um visualisiert werden zu können. Bei den verbleibenden 19 Frauen (0,6 %) wurde die Vakuumbiopsie zwar durchgeführt, doch die Probeentnahme war nicht repräsentativ. Dieses war bedingt durch den fehlenden Mikrokalknachweis in der Präparatradiographie (acht Fälle), einen Fehler bei der stereotaktischen Berechnung der Koordinaten (fünf Fälle), durch Beschwerden von Patientinnen, die eine vorzeitige Beendigung des Eingriffes erforderlich machten (vier Fälle) oder durch technisches Versagen (zwei Fälle). Bei diesen 19 Frauen galt das Verfahren als nicht erfolgreich, und es wurde ihnen entweder eine Wiederholungs-Vakuumbiopsie oder eine chirurgische Exzision empfohlen.

## Histologische Ergebnisse

Die histologischen Ergebnisse der erfolgreich beendeten Vakuumbiopsien sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Verteilung der histologischen Befunde bei 2874 Vakuumbiopsien der Brust VB: Vakuumbiopsie der Brust; DCIS: duktales Carcinoma in situ; LCIS: lobuläres Carcinoma in situ; ADH: atypische duktale Hyperplasie. <sup>1</sup>:n Zentrum 3 wurden minimale Läsionen auf Grund der schwierigen Differenzierung zwischen atypischer duktaler Hyperplasie und einem minimalen Anteil eines duktales Carcinoma in situ im Biopsiematerial als „minimale Anteile einer intraduktalen Neoplasie“ eingeordnet.

Histologischer Befund	Anzahl der VB	(%)
<b>Maligne</b>	<b>784</b>	<b>27</b>
Invasives Karzinom	203	7
DCIS	422	15
LCIS	18	0,6
ADH <sup>1</sup>	141	5
<b>Benigne</b>	<b>2090</b>	<b>73</b>
Fibrozystische Veränderungen	1333	46
Fibroadenom	384	13
Andere gutartige Erkrankungen	373	13

Invasive Malignome wurden bei 203 Patientinnen und ein DCIS bei 422 Patientinnen gefunden. Grenzfälle wie lobuläres Carcinoma in situ oder ADH traten bei 5,5 % aller Läsionen auf und 73 % aller Läsionen waren gutartig. Fibrozystische Mastopathie und Fibroadenome machten den Hauptteil der gutartigen Läsionen aus. Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die in die BI-RADS-Kategorien eingestufteten Läsionen und den Prozentanteil der malignen Läsionen in jeder

Kategorie. Die Mehrheit der Frauen, die sich der Vakuumbiopsie unterzogen, hatte Läsionen der BI-RADS-Kategorie 4.

Tabelle 14: Häufigkeit einer malignen Diagnose in den Kategorien des Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS). VB= Vakuumbiopsie

<b>BI-RADS Kategorie</b>	<b>Anzahl der VB (%)</b>	<b>Anzahl der histologisch malignen Fälle (invasives Karzinom oder DCIS) (%)</b>
3	263 (9)	7 (2,7)
4	2439 (85)	499 (20)
5	172 (6)	147 (85)

Die Entfernung der Läsion wurde anhand einer 2-Ebenen Mammographie nach der Vakuumbiopsie beurteilt. Der Nachweis einer partiellen oder kompletten Entfernung der Läsion war für die Entscheidung wichtig, ob die endgültige Diagnose repräsentativ ist. Bei 53 % der Patientinnen wurde die Läsion vollständig entfernt. 76 % der Läsionen < 11 mm und 30 % der Läsionen mit einer Größe von 11–20 mm konnten vollständig entfernt werden. Die histopathologischen Befunde der Vakuumbiopsien wurden mit denen der darauf folgenden chirurgischen Exzision verglichen. Bei 32 Frauen (24 %) wurde eine ADH-Diagnose in der Vakuumbiopsie zu einem DCIS bzw. invasiven Karzinom hochgestuft. Bei 49 Frauen (12 %) mit einem DCIS ergab sich in der Operation ein invasives Karzinom. Falsch positive Diagnosen traten nicht auf. Von den 2090 Patientinnen mit einem gutartigen Biopsieergebnis unterzogen sich 24 aus verschiedenen Gründen, z. B. auf Patientenwunsch, einer Operation. Die Eingriffe bestätigten die Gutartigkeit der Läsionen. Den übrigen 2066 Patientinnen wurde eine Kontrollmammographie empfohlen, die bei 1438 Frauen (70 %) zur Auswertung zur Verfügung stand. Die mittlere Follow-up-Zeit für diese Frauen betrug 25 Monate (zwischen 6 und 67 Monaten).

Bei einer Patientin mit einer sternförmigen Läsion zeigte sich auf dem Mammogramm nach 6 Monaten eine größere, jetzt eindeutig verdächtige Herdbildung. Retrospektiv war das „post-Biopsie“-Mammogramm falsch interpretiert worden. Dieser Fall stellt das einzige falsch negative Ergebnis dar (0,05 %).



### **Beurteilung der Narbenbildung**

Bei 86 % der Patientinnen fand sich auf den Follow-up-Mammogrammen keine relevante Narbenbildung. Bei 196 Patientinnen (14 %) war an der Biopsiestelle eine geringfügige mammographische Verdichtung nachweisbar, die jedoch die diagnostische Interpretation nicht behinderte. Bei vier Patientinnen (0,3 %) zeigte sich eine kleine sternförmige Narbe, die ein diagnostisches Problem darstellen könnte, wenn deren Vorgeschichte nicht bekannt wäre.

### **Komplikationen**

25 Patientinnen hatten nach der Biopsie Hämatome von mehr als 4cm Durchmesser. Von diesen 25 Patientinnen wurden 21 ambulant nachbetreut, 3 wurden eine Nacht zur Beobachtung ins Krankenhaus aufgenommen und eine musste sich zur Drainage der Läsion einem chirurgischen Eingriff unterziehen. Weitere vier Patientinnen blieben auf Grund einer anhaltenden Blutung nach dem Eingriff zur Beobachtung im Krankenhaus. Drei davon mussten chirurgisch revidiert werden. Fünf Patientinnen hatten vasovagale Episoden und eine Patientin erlitt einen zerebralen Krampfanfall während oder direkt nach dem Eingriff. Zwei dieser Patientinnen blieben für eine Nacht zur Beobachtung im Krankenhaus. Fünf Patientinnen entwickelten Entzündungszeichen im Sinne einer Mastitis; diese Patientinnen erhielten Antibiotika. So traten bei 40 Patientinnen (1,4 %) Komplikationen auf, wobei 10 Patientinnen (0,3 %) stationär aufgenommen und 4 Patientinnen (0,1 %) operiert wurden.

## **6.4. Einfluß der minimal-invasiven Biopsie auf die Qualität der Operationen in einem interdisziplinären Brustzentrum**

Das Team aus Radiologen, Pathologen und Gynäkologen des heutigen Mamma-Zentrums im HELIOS-Klinikum Buch arbeitet bei der koordinierten Diagnostik von Erkrankungen der weiblichen Brust und der interdisziplinären Planung der operativen Therapie seit 1992 nach einem fachübergreifenden Protokoll. Dieses

"Berlin-Bucher Praxisprotokoll" wurde bei Einführung technischer oder organisatorischer Neuerungen jeweils adaptiert (s. Kapitel 4.4.1.). 1996 wurde die minimal invasive Biopsiediagnostik als fester Bestandteil in das Praxisprotokoll aufgenommen. Eine präoperative minimal-invasive histologische Klärung von unklaren und malignen Befunden war seither obligat.

Bei mehr als 98% der malignen Tumoren, die in der Frauenklinik des Mammazentrums operiert werden, lag präoperativ eine definitive histologische Diagnose vor, die eine individuell angepasste Therapieentscheidung erlaubte. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der European Society of Mastology (EUSOMA). Die EUSOMA, eine interdisziplinäre und die Patientinnen einbeziehende Organisation der EU-Staaten, hat im Jahr 2000 die Kriterien für Mamma-Zentren (Breast Units) als Konsensergebnis publiziert und im Jahr 2001 Minimalstandards für die Diagnostik sowie für die lokoregionäre Therapie vorgelegt [139]. Diese Qualitätsanforderungen spiegeln sich auch in den 2003 veröffentlichten S3-Leitlinien Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland wider, die von den Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. und der World Society for Breast Health verabschiedet wurden [136].

Die konsequente Einbeziehung der minimal-invasiven Biopsie in die präoperative Therapieplanung hat im Mamma-Zentrum Klinikum Buch zu einer Verbesserung der operativen Versorgung geführt. Wie aus Tabelle 15 hervorgeht, hat nach Einführung der präoperativen Stanzbiopsie der Anteil von Nachresektionen bei Brusterhaltender Therapie von 24% auf 18% abgenommen. Gleichzeitig konnte der Anteil benignen Befunde, die mittels offener diagnostischer Exzision geklärt wurden, drastisch reduziert werden.

Tabelle 15: Qualitätsparameter für interdisziplinäre Brustzentren im Mammazentrum Klinikum Buch, Vergleich der Ergebnisse aus dem Jahr 1995 (ohne konsequente minimal-invasive Klärung) mit den Ergebnissen des Jahres 2000. EUSOMA: European Society of Mastology, SS= diagnostische intraoperative Schnellschnittuntersuchung, BET=Brusterhaltende Therapie

	1995	2000	EUSOMA- Standards 2001*
<b>Präoperative histologische Sicherung</b>			
Karzinome gesamt	<b>27.7%</b> (56/202)	<b>98.5%</b> (257/261)	<b>&gt; 90%</b>
Non-palpable Karzinome	<b>0.0%</b> (0/ 32)	<b>96.3%</b> (104/108)	<b>&gt; 70%</b>
<b>Qualität der Operativen Eingriffe</b>			
Non-palpable Läsionen im 1. Exzizat	<b>100.0%</b> (96/ 96)	<b>100.0%</b> (174/174)	<b>&gt; 95%</b>
Rate benigner Läsionen **	<b>0.29:</b> (58/202)	<b>0.13:1</b> (35/261)	<b>&lt; 0.5 : 1</b>
SS bei Tumoren < 10mm	<b>0.0%</b>	<b>0.0%</b>	<b>&lt; 5%</b>
Rate der BET in max. 3 Sitzungen	<b>100.0%</b> (76/ 76)	<b>100.0%</b> (108/108)	<b>90%</b> <b>in max.</b> <b>3 Sitzungen</b>
Rate der BET in 1 Sitzung	<b>76.3%</b> (58/ 76)	<b>82.4%</b> (89/108)	

\*N.M. Perry et al. 2001 [140]

\*\* gem. EUSOMA: nicht präoperativ geklärte benigne Läsionen