

7. Diskussion der Ergebnisse

7.1. Multilokuläre Core-Biopsie in der Ausbreitungsdiagnostik des Mammakarzinoms

Minimal-invasive Verfahren haben sich als Alternative zur offenen Exzision in der Diagnostik unklarer und verdächtiger Befunde der Mamma etabliert. Dieses Vorgehen bietet Vorteile in verschiedener Hinsicht. Bei nicht tastbaren, in der Bildgebung aufgefallenen Befunden ist die Exzision nach Markierung nicht mit einer 100-prozentigen Treffergenauigkeit verbunden; in 2-7% wird der Befund verfehlt [141, 142]. Die Sensitivität der Core-Biopsie, die unter bildgebender Führung erfolgen kann, mit dem Verfahren, das den Befund am idealsten darstellt, erreicht bei erfahrenen Untersuchern eine Sensitivität von bis zu 97% [103, 105, 108, 143]. Ein wichtiger Aspekt ist die Vermeidung unnötiger Operationen bei gutartigen Diagnosen, da der Anteil maligner, operationspflichtiger Befunde innerhalb unklarer Läsionen lediglich bei 10-34% liegt [65, 67-69]. Bei letztlich gutartigen Befunden können größere Narben, die neben der kosmetischen Beeinträchtigung der Patientin auch zu einer eingeschränkten bildgebenden Beurteilbarkeit führen, vermieden werden. Nicht zuletzt führt die minimal-invasive Abklärung auch zu finanziellen Einsparungen [133-135, 144-147].

Nicht nur bei klinisch okkulten, unklaren Befunden bietet die Stanzbiopsie Vorteile. Bei klinisch und oder bildgebend suspekten Befunden wird die intraoperative Schnellschnittuntersuchung überflüssig, wenn präoperativ definitive Aussagen über die Tumorerkrankung minimal-invasiv gewonnen werden. Der Verzicht auf die Schnellschnittuntersuchung bedeutet nicht nur eine Einsparung von Narkosezeit, sondern beseitigt die diagnostischen Limitationen, die die Untersuchungen an Gefrierschnitten in sich bergen. In den EUSOMA Guidelines wird eine minimal invasive präoperative Abklärung bei mindestens 90% aller Malignome und mindestens 70% der nicht palpablen malignen Veränderungen gefordert [140]. In unserer Einrichtung erfolgt eine minimal-invasive Klärung bei 98% der malignen

Veränderungen, die einer operativen Therapie in der Frauenklinik des Mammazentrums zugeführt werden.

Prognostisch wichtige Informationen wie Grading des Tumors und Hormonrezeptorstatus können am Stanzbiopsiematerial zuverlässig bestimmt werden. Die Kenntnis dieser Informationen erlaubt präoperativ eine individuell angepasste Therapiewahl. Diese kann unter Einbeziehung der Patientin erfolgen, die vor der Operation definitiv über ihre Erkrankung aufgeklärt werden kann.

Nicht nur die histologischen Charakteristika des Tumors sind Prognose- und therapieentscheidend, sondern auch die Ausdehnung der Erkrankung. Die Entscheidung, ob eine BET möglich oder eine Mastektomie erforderlich ist, hängt von der Größe des Tumors, seiner Lokalisation und einer Mitbeteiligung von Nachbarstrukturen ab. Das Ziel der operativen Therapie liegt in einer vollständigen Entfernung invasiver und nicht invasiver Tumoranteile zur Verhinderung eines Lokalrezidivs. Bei einer BET ist gleichzeitig ein akzeptables kosmetisches Ergebnis zu fordern, da sonst der Hauptvorteil gegenüber der Mastektomie für die Frau nicht gegeben ist. Aus diesen Forderungen ergibt sich, dass nicht alle Befunde für eine BET geeignet sind. Fortgeschrittene invasive Tumoren, ein zentraler Tumorsitz oder ein Mehrquadrantenbefall stellen eine Indikation zur Mastektomie dar. In unserer Untersuchung wurde bei 86 Patientinnen auf Grund der präoperativen Stanzbiopsie die Indikation zur primären Mastektomie gestellt, dabei war ein zentraler Sitz des Tumors die häufigste Indikation. Bei 10 Frauen wurden gleichzeitig invasive Tumoren in verschiedenen Quadranten stanzbiopsisch gesichert und die Indikation zur Mastektomie gestellt.

Aber auch das in situ Karzinom, entweder als reines DCIS oder in der Umgebung des invasiven Tumors vorkommend, hat einen Einfluß auf die Wahl des Operationsverfahrens. Prinzipiell ist heute auch beim DCIS die BET neben der Mastektomie etabliert [27, 52, 130]. Jedoch ist das Lokalrezidivrisiko nach BET mit 6% - 40% deutlich höher als nach ME mit 1-2% [20, 26, 27]. Lokalrezidive intraduktaler Karzinome sind zur Hälfte invasiv und damit potentiell lebensbedrohlich [48, 49, 148]. Man geht davon aus, dass die Ursache für das Lokalrezidiv in einem in der Brust verbliebenen Residualtumor liegt [21, 41]. Daher muß die komplette Tumorentfernung das vorrangige Therapieziel sein.

Voraussetzung dafür ist eine möglichst genaue präoperative Bestimmung der Größe der DCIS. Derzeit erlaubt kein bildgebendes Verfahren die genaue Bestimmung der Größe eines DCIS. Aus diesem Grund ziehen der nicht vermutete Befall der Schnittländer am BET-Präparat Nachresektionen oder eine sekundäre Mastektomie nach sich. Diese Situation birgt in sich vor allem eine enorme psychische Belastung der Frau, die erst nach einer Operation und der histologischen Aufarbeitung des Präparates erfährt, dass für sie eine BET nicht in Frage kommt. Aufwendige Rekonstruktionsmaßnahmen während der BET waren überflüssig und können unter Umständen den kosmetischen Erfolg einer Mastektomie beeinträchtigen.

In unserer Studie wurde bei für die BET geeigneten, nicht zentral gelegenen invasiven Tumoren zusätzlich die retromamilläre Region stanzbiptisch auf das Vorhandensein von klinisch und bildgebend okkulten Tumoranteilen untersucht. Die retromamilläre Region ist relevant, da die DCIS-Ausbreitung stärker in mamillärer Richtung erfolgt [46] und gleichzeitig in den zentralen Anteilen Ganganastomosen existieren, die einen Risikofaktor für eine multisegmentale, operativ nicht beherrschbare Ausbreitung des DCIS darstellen [47, 58, 61]. Der histologische Nachweis eines nicht vermuteten zentralen Befalls ergab sich bei 26% der Frauen, bei denen aus klinischer und bildgebender Sicht keine Kontraindikation zur BET bestand. Von diesen Fällen konnten 18 durch die retromamilläre Biopsie präoperativ gesichert werden. Das heißt, dass 45% der 40 Frauen mit einem okkulten Befall des zentralen Drüsenkörpers die mehrzeitige Operation erspart werden konnte. Eine primäre Mastektomie wurde geplant. Dabei können mit der Frau vor Beginn der operativen Therapie die verschiedenen Optionen der Brustrekonstruktion, bis hin zum sofortigen Wiederaufbau, diskutiert werden. Bei 55% der Fälle mit einem okkulten zentralen Befall konnte dieser durch die retromamilläre Biopsie nicht diagnostiziert werden. Die Ursache hierfür ist in der ungezielten Präparategewinnung zu suchen. Im Gegensatz zur Peripherie des Drüsenkörpers finden sich im Retromamillärbereich größere, jedoch weniger verzweigte Milchgänge, die von Fettgewebe umgeben werden. Bei der klinisch geführten Biopsie ist es vorstellbar, dass eventuell von DCIS befallene Ganganteile nicht getroffen werden, da eine bildgebende Führung der Nadel nicht möglich ist.

Es ist davon auszugehen, dass die Entnahme größerer Gewebevolumina in dieser Situation Vorteile bietet, so dass die Entnahme einer größeren Zylinderzahl oder der Einsatz großlumiger Nadeln geprüft werden könnte. Dieses ist jedoch mit der dann verstärkten Traumatisierung und Wahrscheinlichkeit von Hämatomen abzuwägen, zumal die zusätzliche Biopsie den Frauen, die keinen zentral ausgedehnten Tumor haben, keinen Vorteil bringt. Letztlich brachte die retromamilläre Biopsie nur für einen kleinen Prozentsatz aller in der Studie beteiligten Frauen den Vorteil der Vermeidung einer zusätzlichen Operation. Größere Fallzahlen wären wünschenswert um zu evaluieren, welche Patientengruppe von der zusätzlichen Biopsie profitiert.

Bei 13 der 19 Patientinnen mit einem ausgedehnten DCIS konnte durch die multilokuläre Biopsie das Vorliegen eines DCIS von mehr als 45mm histologisch bewiesen werden. DCIS in dieser Größenordnung sind mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden, das auf eine multisegmentale Ausbreitung zurückgeführt wird [56-58]. Sie stellen nach dem Bucher Praxisprotokoll eine Indikation zur Mastektomie dar.

Die präoperative Entscheidung zur Mastektomie fällt bei Befunden mit ausgedehnten, sich über mehrere Quadranten erstreckenden suspekten Mikroverkalkungen nicht schwer (Abbildung 38).

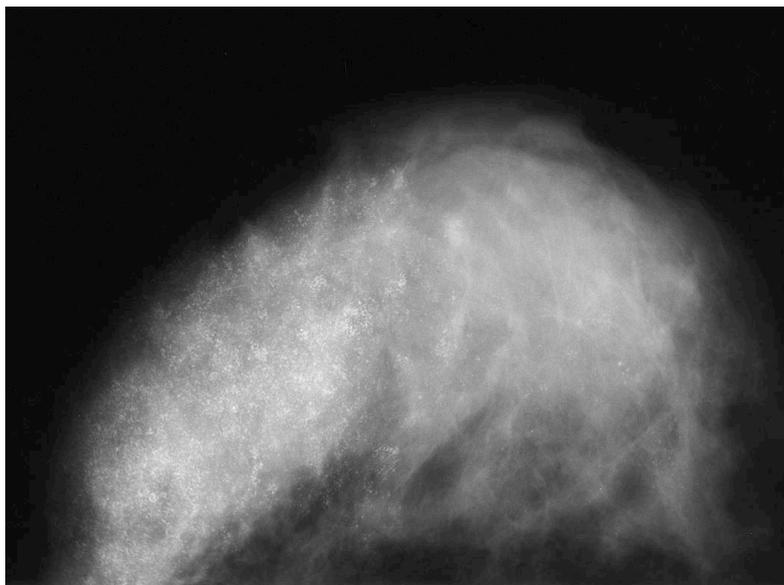


Abbildung 38: Ausgedehntes DCIS high-nuclear-grade mit polymorphen Mikroverkalkungen in mehreren Quadranten

Die Entscheidung, ob eine BET möglich ist, ist jedoch schwierig bei Verkalkungsarealen geringerer Größenordnung (Abbildung 39)

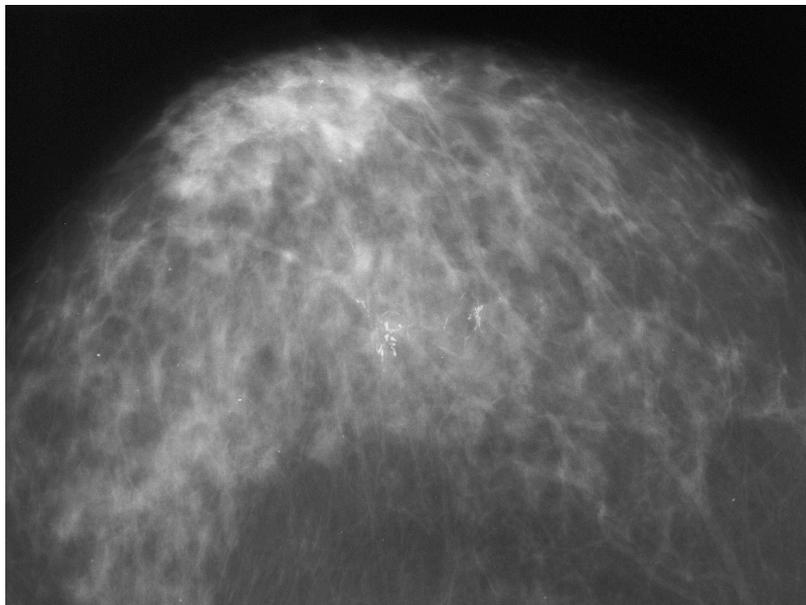


Abbildung 39: Die Mammographie zeigt verdächtige Mikroverkalkungen in einem 39mm großen Areal. Die Stanzbiopsie konnte ein high-grade-DCIS sichern. Eine zweite Biopsie in 45mm Distanz erbrachte ebenfalls Anteile des DCIS, so dass die Indikation zur Mastektomie gestellt wurde. Am Mastektomiepräparat wurde histologisch ein high-grade-DCIS von 58mm Größe nachgewiesen.

In den EUSOMA Guidelines wird eine Indikation zur Mastektomie beim DCIS bereits bei Mikrokalkarealen von mehr als 30mm Größe gesehen [140]. Der Leitbefund für ein DCIS sind mammographisch nachweisbare Mikrokalzifikationen. 70-90% der reinen DCIS-Erkrankungen werden über Mikroverkalkungen entdeckt [130, 149]. Die reale Größe der DCIS-Areale überschreitet jedoch stets die der Mikrokalkareale. Diese Diskrepanz ist bei non-high-grade DCIS größer als bei high-grade DCIS [150]. Holland et al. [57] fanden bei 47% der non-high-grade DCIS nicht verkalkende DCIS-Reste am Schnitttrand selbst bei einer Distanz zum Kalkareal von 20mm. Bei high-grade DCIS lag der Anteil bei 16%. Mokbel et al. fanden bei non high grade DCIS häufiger einen Befall der Schnitttränder als bei high grade Formen [150]. Auch eine weite Exzision der Kalkareale kann somit die Möglichkeit eines Schnitttrandbefalls nicht verhindern. Auch wenn aktuelle Studien in solchen Situationen eine Verminderung des Rezidivrisikos durch eine

anschließende Radiotherapie zeigen konnten, liegt die Rezidivrate hier dennoch viel höher als in Situationen, bei denen das DCIS mit einem mindestens 10mm breiten Sicherheitssaum entfernt wurde [49, 50, 151]. Abgesehen davon ist die Radiotherapie nicht risikofrei. Sie schließt außerdem eine erneute Strahlentherapie der entsprechenden Brust, z.B.im Anschluß an eine BET wegen einer späteren Tumorerkrankung, aus.

Um Nachoperationen zu vermeiden, müssen die Befunde der Mammographie, die histologischen Befunde der präoperativen Core-Biopsien und die Lokalisation in der Brust zu einer möglichst genauen Schätzung der Größe der DCIS zusammengeführt werden. Dies erfordert eine interdisziplinäre Therapieentscheidung von Radiologen, Pathologen und Operateuren. Eine multilokuläre Biopsie kann in Grenzfällen die Ausdehnung eines DCIS präoperativ histologisch belegen.

7.2. 500 stereotaktische Vakuumbiopsien zur Klärung von Mikroverkalkungen

Mikroverkalkungen stellen ein spezielles diagnostisches Problem dar, das insbesondere in Screeningsituationen relevant wird. Die Treffsicherheit der Corebiopsie, die bei Herdbefunden excellent ist, ist auf Grund des Sampling Errors bei der Diagnostik von Mikroverkalkungen limitiert [108, 112, 115]. Die stereotaktische Vakuumbiopsie kann den Sampling Error minimieren und bietet sich somit insbesondere für die Klärung von Mikrokalkarealen an [127, 153-155].

Für die nachfolgende operative Therapieplanung ist die histologische Differenzierung zwischen invasiven Karzinomen, DCIS und ADH von großer Bedeutung. In dieser Hinsicht zeigte sich die Vakuumbiopsie der Corebiopsie in vielen Studien überlegen [119, 124, 126], konnte jedoch das Auftreten von upgrade Befunden im OP-Präparat nicht vollständig verhindern. In unserem Patientengut wurde bei 16% der Patientinnen mit einem DCIS in der Biopsie operativ ein invasiver Tumor nachgewiesen. In vergleichbaren Studien lag dieser Prozentsatz bei 5-15% [122, 124, 126, 156].

Die Konsequenz aus dem Nachweis einer ADH in der Biopsie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es existieren Gemeinsamkeiten im histologischen Bild der ADH und des DCIS. Anhand der Biopsiepräparate ist offensichtlich eine sichere Abgrenzung einer ADH gegenüber geringen Anteilen eines nicht vollständig entfernten DCIS nicht möglich. Upgrades einer ADH zu einem DCIS im OP-Präparat sind seltener bei der Vakuumbiopsie als bei der Core-Biopsie, lassen sich jedoch nicht vermeiden. Im OP-Präparat ist in 11-35% mit einem upgrading zu rechnen [123, 157-160]. Aus diesem Grund wird von den meisten Autoren nach einer ADH-Diagnose in der minimal-invasiven Biopsie die nachfolgende offene Excision gefordert [157, 161, 162]. Die Pathologen unserer Einrichtung vermeiden den Terminus ADH am Biopsiezylinder und beschreiben in diesen Fällen „minimale Anteile einer intraduktalen Neoplasie“(MIN). Da sowohl der Nachweis einer ADH als auch eines DCIS eine offene Entfernung nach sich ziehen, ergeben sich aus dieser Nomenklatur keine von anderen Gruppen abweichenden therapeutischen Konsequenzen. Die in unserem Material resultierende Rate von malignen Befunden nach MIN in der Vakuumbiopsie beträgt 54%, was die von der Mehrzahl der Autoren geforderte operative Sanierung dieser Läsion bekräftigt.

Minimal-invasive Biopsiemethoden haben die offene Exzision zur Klärung unklarer mammographischer Befunde abgelöst. Bei gleicher Treffsicherheit und geringerer Belastung für die Frau sinken auch die Kosten minimal-invasiver Abklärung im Vergleich zur offenen Exzision [144-146, 163]. Dennoch bleibt eine Biopsie eine psychische Belastung für die Frau und ein Kostenfaktor in Screeningsituationen. Eine geringe Biopsierate mit einem sukzessiv höheren Anteil maligner Veränderungen gilt als Qualitätskriterium. Aus diesem Grund gilt der Dignitätseinschätzung mammographischer Befunde und der sich daraus ergebenden Biopsieindikation große Aufmerksamkeit. Hilfreich auf diesem Weg hat sich die vom American College of Radiology entwickelte BI-RADS-Klassifikation erwiesen [99]. Das System hat sich auch in anderen Ländern etabliert. Die Einordnung mammographischer Befunde in die Klassen 1-5 ist sowohl mit einer bestimmten Malignitätswahrscheinlichkeit als auch mit Handlungsempfehlungen verbunden.

Bei Mikroverkalkungen bleibt es ein Problem, die Dignität verlässlich einzuschätzen, da sowohl die Morphologie der Einzelverkalkung als auch die Anordnung der Kalkpartikel Hinweise auf die zugrunde liegende histologische Veränderung geben können, es aber bei beiden Symptomengruppen breite Überlappungen zwischen benignen und malignen Veränderungen gibt. [132]. Nur etwa 20-35% der zur Biopsie empfohlenen Befunde erweisen sich als maligne [65, 128]. In unserer Studie wurden maligne Veränderungen in 33% der 500 Mikroverkalkungen gefunden. In Übereinstimmung mit anderen Studien [160, 164] nahm dabei das DCIS mit 71% der malignen Befunde den größten Anteil ein.

Mit der Einordnung mammographischer Läsionen in die BI-RADS-Gruppen ist eine Handlungsempfehlung verbunden, die in den Gruppen 4 und 5 eine minimal-invasive Biopsie bedeutet. Der größte Anteil der Mikroverkalkungen, 83%, wurde in die BI-RADS Gruppe 4 eingruppiert. Dieser hohe Anteil ist auch in anderen Studien zu finden, da diese Dignitätsgruppe die klassische Indikation für die Vakuumbiopsie darstellt [101, 160]. Der Anteil maligner Veränderungen in dieser Gruppe betrug 35%, in Übereinstimmung mit Literaturdaten, die von 25 – 40% reichen [100, 101, 165].

Wegen der zu großen Symptomenbreite und unterschiedlichen Malignitätswahrscheinlichkeit von Läsionen in dieser Gruppe haben wir die Gruppe 4 in 2 Subgruppen unterteilt. Diese Unterteilung erachten wir als wichtig, da die vom Radiologen signalisierte Malignitätswahrscheinlichkeit bei der pathologisch-radiologischen Korrelation eine Rolle spielt. Das ACR trägt in der aktuellen Ausgabe [99] diesem Problem Rechnung und empfiehlt eine Unterteilung der Kategorie 4. 40% unserer Mikrokalkbefunde wurden als „unklar“ in Kategorie 4a eingruppiert, 43% als „verdächtig“ in Kategorie 4b. Letztere Gruppe beinhaltet Läsionen, bei denen eine hohe Malignitätswahrscheinlichkeit angenommen wurde, jedoch noch nicht das pathognomonische Befundbild der BI-RADS-Kategorie 5 vorlag. Von diesen als verdächtig angesehenen Läsionen erwiesen sich nur 46% als maligne, mehr als die Hälfte konnten als benigne Veränderungen gesichert werden.

Die Fehleinschätzung „verdächtig“ bei einer benignen Läsion kam am häufigsten bei Fettgewebsnekrosen und narbigen Veränderungen (61%), beim Fibroadenom

(49%) und beim Papillom (50%) vor. Fettgewebsnekrosen können zu mammographisch typischen Veränderungen führen, die sich problemlos als benigne einordnen lassen [166]. Ebenso führt die Plasmazellmastitis zu typischen Makroverkalkungen, die keine differentialdiagnostischen Probleme bereiten [99]. Bei beiden Entitäten können jedoch im Anfangsstadium polymorphe oder lineare Mikroverkalkungen auftreten, die nicht sicher von malignen Veränderungen abgegrenzt werden können.

Bei herdförmig sichtbaren Fibroadenomen ist das Auftreten von innerhalb des Herdes gelegenen Verkalkungen eine Bestätigung der Diagnose. Bekannt ist jedoch das differentialdiagnostische Problem bei Verkalkungen innerhalb kleiner, mammographisch und sonographisch nicht sichtbarer Fibroadenome mit sklerosiertem Stroma. Hier lassen sich polymorphe, oftmals bizarre Verkalkungen ohne Herdassoziation nachweisen, die als klärungsbedürftig anzusehen sind [84]. Finden sich beidseits mehrere Gruppen bizarrer Mikroverkalkungen ohne rasche Progredienz, kann mammographisch zumindest der Verdacht auf Fibroadenome geäußert werden [99]. Bei einzelnen, dezenten Befunden dieser Art lassen sich aus unserer Sicht radiologische Unsicherheiten mit der Konsequenz einer minimal-invasiven Klärung nicht ganz vermeiden.

Die BI-RADS Gruppe 3, „sehr wahrscheinlich gutartig“, soll Veränderungen vorbehalten werden, die eine sehr geringe Malignitätswahrscheinlichkeit (maximal 2%) tragen [99-101]. Die generelle Handlungsempfehlung für Läsionen in dieser Kategorie ist eine mammographische Kontrolle in einem halben Jahr. Bleibt die Läsion stabil, ist eine Biopsie nicht nötig. In unserer Studie erfolgte bei 78 Läsionen der BI-RADS-Gruppe 3 eine Vakuumbiopsie. Jeder Radiologe, der in einem Referenzzentrum mit vielen nur mammographisch entdeckten Befunden konfrontiert wird, wird die Erfahrung gemacht haben, dass einige Frauen mit BI-RADS 3 Befunden sich mit der Empfehlung einer bildgebenden Kontrolle nicht beruhigen lassen und die sofortige histologische Klärung wünschen; sei es auf Grund einer familiären Belastung, oder als Folge einer erheblichen vorangegangenen Verunsicherung durch andere betreuende Ärzte. In diesen Fällen sollte aus unserer Sicht die Vakuumbiopsie durchgeführt werden, um eine offene Excision zu vermeiden. 19% der als BI-RADS 3 kategorisierten Mikroverkalkungen

erwiesen sich als maligne. Dieser Anteil erscheint hoch, allerdings muss berücksichtigt werden, dass auch in unserer Einrichtung bei BI-RADS 3 Befunden generell eine mammographische Kontrolle angestrebt wird, die Malignomrate also nur die der bioptierten Ausnahmen entspricht. Da es sich um Areale rundlicher, nicht suspekter Verkalkungen handelte, bei denen lediglich eine angedeutet gruppierte Anordnung oder eine dezente Zunahme bei eher regionaler, diffuser Anordnung auffiel, ist die Rate entdeckter maligner Veränderungen dennoch hoch.

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 Mikrokalkmorphologie einen malignen Prozess nicht ausschließt. Bei allen als rundlich eingeschätzten Mikroverkalkungen betrug der Anteil maligner Veränderungen 25%. Die Ursache ist darin zu suchen, dass beim DCIS nicht nur Comedo-Verkalkungen auftreten, die durch nekrotischen Zerfall von DCIS-Zellen entstehen. Diese Verkalkungen bieten ein geringeres diagnostisches Problem, da sie schnell entstehen und sich durch die intraduktale Anordnung oftmals zu typisch malignen linearen und verzweigenden Verkalkungen formieren. Comedo-Verkalkungen sind typisch für das high nuclear grade DCIS, das radiologisch mit einer höheren Treffsicherheit zu entdecken ist als besser differenzierte Formen [167]. Gleichzeitig kann im Rahmen eines DCIS ein zweiter Verkalkungstyp auftreten. Es handelt sich um lamelläre Verkalkungen, die durch Retention von kalziumhaltigem Sekret entstehen. Diese Verkalkungen haben nicht nur die gleiche Ursache, sondern auch die gleiche Morphologie von Verkalkungen im Rahmen benigner Veränderungen. Diese kleineren, granulären oder rundlichen Verkalkungen sind häufiger in höher differenzierten DCIS-Formen anzutreffen [129, 167-169]. In Übereinstimmung damit ist bei den 11 entdeckten DCIS in der BI-RADS 3 Gruppe der Anteil gering differenzierter DCIS mit 45% deutlich niedriger

als in der gesamten DCIS-Gruppe (74%). Andere Autoren fanden maligne Veränderungen bei rundlichen Mikroverkalkungen in 10 – 27% [164, 167, 170].

High-grade DCIS waren in unserer Studie öfter straßenförmig angeordnet als non high-grade DCIS (nicht statistisch signifikant). Die Mikrokalkmorphologie erlaubte jedoch keine verlässliche Differenzierung der verschiedenen DCIS-Subtypen, was mit den Ergebnissen in der Literatur übereinstimmt [171, 172]

Die Analyse einzelner Kriterien der Mikrokalkmorphologie und –Anordnung erbrachte kein verlässliches Symptom, das sich sicher zur Differenzierung maligner und benigner Läsionen eignet. Eine polymorphe Konfiguration und straßenförmige Anordnung waren statistisch tendenziell in malignen Veränderungen häufiger zu finden, dieser Zusammenhang erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die Malignomhäufigkeit war am höchsten bei einer straßenförmigen Anordnung polymorpher (58%) oder linearer (50%) Mikroverkalkungen. (Tabelle 12). Diese Ergebnisse stimmen überein mit denen von Liberman et al., die bei 492 nicht palpablen Befunden als BI-RADS-Kriterien mit den höchsten positiven Vorhersagewerten (ppV) eine lineare Morphologie oder straßenförmige bzw. segmentale Anordnung der Mikroverkalkungen identifizierten [101]. Auch andere Autoren fanden eine straßenförmige Anordnung typischerweise bei malignen Veränderungen [164]. Übereinstimmend wurden auch in unserer Studie die Mikroverkalkungen am häufigsten (29%) als „gruppiert und polymorph“ beschrieben. Der Anteil maligner Befunde in dieser Gruppe betrug in der vorliegenden Studie 44% gegenüber 37% bei Liberman et al. [101]. Das Einzelsymptom „Polymorphie“ trat in malignen Veränderungen in 59% auf gegenüber 40% in der Gruppe benigner Diagnosen. Linear konfigurierte Mikroverkalkungen, die in anderen Studien typisch waren für ein DCIS [101, 164] waren in unserer Studie in benignen Veränderungen etwas häufiger zu finden als in malignen. Die Ursache ist darin zu suchen, dass von uns in dieser Morphologiegruppe sowohl lineare als auch verzweigende („branching“) Verkalkungen zusammengefaßt wurden.

Ein signifikanter Unterschied fand sich hinsichtlich der Größe des Mikrokalkareals. Ähnlich wie bei Fondrinier et al. [164] nahmen maligne Mikroverkalkungen größere Areale ein als benigne. Dieser Fakt ist durch die duktal-segmentale Ausbreitung

des DCIS mit straßenförmiger Anordnung zu erklären. Benigne Veränderungen mit Mikroverkalkungen folgen nicht zwangsweise dem Gangsystem und sind deshalb häufiger regional, diffus oder gruppiert angeordnet.

Die beiden falsch-negativen Diagnosen in unserer Studie unterstützen die Notwendigkeit einer radiologisch-pathologischen Korrelationsdiskussion in jedem einzelnen Fall. Die Entscheidung, ob die histologische Diagnose das Korrelat der mammographisch nachgewiesenen Verkalkungen darstellt, muss sich an der Form und Größe der Verkalkungen orientieren. Mikroverkalkungen sind erst ab 100 Mikrometer Größe eindeutig mammographisch sichtbar; kleinere Verkalkungen können nicht als das Korrelat angesehen werden [120]. Demzufolge hätte bei unserer Patientin das Korrelat in Frage gestellt werden müssen. Die zweite falsch negative Diagnose unterstreicht die Tatsache, dass die Treffsicherheit der Vakuumbiopsie mit der Zahl der kalktragenden Zylinder und dem Prozentsatz der entfernten Läsion zunimmt [122, 158]. Auch wenn eine vollständige Entfernung des Kalkareals nicht das wichtigste Ziel der Vakuumbiopsie darstellt, sollte eine ausreichende Gewebemenge mit Verkalkungen entfernt werden. Eine vollständige Entfernung der Läsion, die in unserer Studie in 52% erfolgte, hat zusätzlich den Vorteil, kurzfristige befundbezogene Kontrollen überflüssig zu machen.

Zusammenfassend macht die Studie deutlich, dass bei dezenten Befunden gruppierter Mikroverkalkungen die Dignität mammographisch nicht verlässlich eingeschätzt werden kann. Auch bei einer rundlichen Mikrokalkmorphologie, die zu einer Klassifikation der Läsion als BI-RADS 3 oder 4a führt, fanden sich zu einem hohen Anteil in situ Karzinome. Diese Tatsache unterstützt die Beobachtung von Evans et al., die bei Patientinnen mit einem DCIS frühere Mammogramme retrospektiv nochmals einer Analyse unterzogen. Sie fanden in 22% der Fälle anhand der früheren Aufnahmen Mikrokalkareale im entsprechenden Bereich, wobei es sich typischerweise um kleine Gruppierungen rundlicher Mikroverkalkungen handelte [173]. Sickles et al. [174] beschreiben bei kleinen Gruppen feiner Verkalkungen eine Rate maligner Diagnosen von 20-30%. Die Einordnung gruppierter Mikroverkalkungen in die entsprechende BI-RADS-Kategorie ist schwierig, da sowohl die Form der Einzelverkalkungen als auch die Kalkanordnung berücksichtigt werden müssen. Die in der Literatur angegebene

Malignitätswahrscheinlichkeit für die BI-RADS Gruppe 3 von 2% wurde in unserer Studie deutlich überschritten. Bisherige Erhebungen bezogen jedoch jeweils alle mammographischen Befunde, also auch Herdbefunde in die statistischen Untersuchungen ein. Unsere Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Unsicherheiten der Dignitätseinschätzung und damit die Malignitätswahrscheinlichkeit von Befunden der BI-RADS Gruppe 3 bei alleinigen Mikrokalkbefunden höher ist als bei herdförmigen Veränderungen in der Mammographie. Da die stereotaktische Vakuumbiopsie mit hoher Treffsicherheit und geringer Komplikationsrate minimal-invasiv zur Klärung dieser Verkalkungsgruppen beitragen kann, sollte über eine Ausweitung der Biopsieindikation auch auf Befunde mit diesen mammographischen Charakteristika diskutiert werden.

7.3. Multizenterstudie: 2874 stereotaktische Vakuumbiopsien

Die Studie zeigt, dass die Vakuumbiopsie mit entsprechender Qualitätssicherung selbst in einem multizentrischen Setting treffsicher und reproduzierbar war. Die hervorragenden Ergebnisse wurden erzielt, obwohl die Läsionen klein und in den meisten Fällen unklar waren (BI-RADS 4). Typischerweise bestand die Hauptindikation zur Vakuumbiopsie in Mikroverkalkungen (70%).

Mehr als zwei Drittel der Patientinnen mit malignen Diagnosen hatten nicht-invasive Karzinome, d. h. frühe Läsionen. Die Biopsierate von 27 % malignen und Borderline-Läsionen gegenüber 73 % benignen Veränderungen liegt im Bereich der international veröffentlichten Ergebnisse [156, 175-177]. Auch der Anteil maligner Diagnosen innerhalb der BI-RADS Gruppen entspricht den in der Literatur berichteten Häufigkeiten. 85% der Patientinnen mit Läsionen der BI-RADS-Kategorie 5 hatten maligne Diagnosen, was in der von anderen Autoren veröffentlichten Größenordnung von 81–97 % liegt [100, 101, 165]. 20 % der Patientinnen der BI-RADS-Kategorie 4 hatten maligne Läsionen, was geringfügig

unter dem in der Literatur angegebenen Bereich von 23–25 % liegt [100, 101, 165]. In Anbetracht der in der Studie untersuchten kleinen Läsionen (58 % der Läsionen waren < 1 cm) ist der geringfügig niedrigere Prozentsatz der Patientinnen mit Malignität immer noch akzeptabel, da sich die Angaben aus der Literatur auf Läsionen jeder Größe beziehen – also auch auf größere Läsionen, für die die Vakuumbiopsie nicht die klassische Biopsiemethode darstellt. 2,7 % der Patientinnen mit BI-RADS-3-Läsionen hatten histologisch einen malignen Befund. Der empfohlene Prozentsatz bei BI-RADS 3-Läsionen liegt bei 2 %. Dieser Unterschied ist nicht relevant, da letztere Zahl maligne Diagnosen innerhalb aller BI-RADS-3-Läsionen betrifft. Die aktuelle Studie bezog sich aber nur auf Patientinnen, die sich einer Biopsie wegen BI-RADS-3-Läsionen unterzogen. Diese Patientinnen stellen nur einen geringen Anteil aller BI-RADS-3-Läsionen an den beteiligten Institutionen dar, da übereinstimmend Läsionen dieser Kategorie zunächst mammographisch kontrolliert werden.

Ausgehend von den derzeit vorliegenden Follow-up-Daten wurde eine Sensitivität von > 99 % erzielt. Dieses Ergebnis legt nahe, dass eine gutartige Diagnose in der Vakuumbiopsie sehr verlässlich ist und den meisten Patientinnen eine diagnostische offene Operation wegen einer benignen Läsion erspart werden kann. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Autoren berichtet [118, 119, 146]. Chirurgische Eingriffe wegen gutartiger Läsionen ($n = 24$) wurden in unserer Studie auf einem Minimum gehalten. Wir führen dies auf das strenge Qualitätssicherungsprotokoll zurück, das in der Studie verwendet wurde. An allen Zentren wurde routinemäßig eine relativ große Anzahl von 11-Gauge-Proben ($n > 20$) gewonnen. Das größere Gewebavolumen reduziert den Sampling Error auf ein Minimum, kompensiert für geringe Nadelverschiebungen und erzeugt einen Hohlraum, der eine Gegenkontrolle am „post-Biopsie“-Mammogramm gestattet, das in zwei orthogonalen Ebenen angefertigt wird. Die bei Mikroverkalkungen obligate Präparatradiographie ermöglichte eine erste Bestätigung der Entfernung der Verkalkungen. Anhand der nach der Biopsie angefertigten Mammographie in zwei Ebenen kann die Entfernung der richtigen Gruppe von Mikrokalzifikationen weiter bestätigt werden.

Es gab nur ein falsch negatives Ergebnis. Dieser Fehler war retrospektiv erkennbar, wurde jedoch in der initialen Kontrollmammographie nach Vakuumbiopsie nicht realisiert. Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung einer kritischen Gegenkontrolle aller Ergebnisse.

Alle Zentren bemühten sich um ein möglichst vollständiges Follow up der benignen Läsionen. Die verfügbaren Ergebnisse sind zwar ermutigend, doch das Follow-up ist noch nicht beendet. In Anbetracht der Tatsache, dass das Follow-up an den fünf Zentren aktiv durchgeführt wurde, ist es nicht wahrscheinlich, dass sich unter den Patientinnen, die nicht erreicht werden konnten, falsch negative Fälle häufen. Dennoch müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, die bestehenden Follow-up-Daten weiter zu vervollständigen.

Eine präzise histologische Diagnose vor einer chirurgischen Intervention ist wünschenswert. Die Operation kann geplant und die Wahl des Eingriffes präoperativ getroffen. Invasive Karzinome wurden mit der Vakuumbiopsie exakt diagnostiziert, so dass im gleichen Eingriff die Operation der Axillalymphknoten durchgeführt werden konnte. 12 % der Patientinnen mit einem DCIS in der Vakuumbiopsie wurden in der Operation auf ein invasives Karzinom hochgestuft, was den Ergebnissen anderer Studien (d. h. 5–15 %) entspricht [122, 124, 126, 156] und niedriger ist als die veröffentlichte Hochstufungsrate nach Core-Biopsie (d. h. 20–50 %) [119, 123, 124, 126]. Diese Ergebnisse unterstreichen den Vorteil der Vakuumbiopsie für die Behandlungsplanung.

Auch hinsichtlich einer Unterschätzung eines DCIS als Atypische Ductale Hyperplasie (ADH) in der Biopsie erweist sich die Vakuumbiopsie der Core-Biopsie überlegen (11–35 % versus 44–56 %) [119, 123, 157, 178, 179]. In der aktuellen Studie wurden 24 % der Patientinnen von einem ADH auf ein DCIS hochgestuft, was den Ergebnissen aus der Literatur entspricht. Eine Unterschätzung kann auch mit der Vakuumbiopsie nicht vollständig vermieden werden. Eine Erklärung ist eine gewisse Subjektivität der Diagnose einer ADH. Es existieren verschiedene Kriterien sowohl quantitativer als auch qualitativer Art zur Unterscheidung zwischen ADH und DCIS. Zusätzlich wird ein gleichzeitiges Vorkommen von ADH und DCIS in derselben Brustläsion beschrieben [123]. Die Daten aus der aktuellen Studie

unterstreichen die Empfehlung, dass sich Patientinnen mit einer durch perkutane Biopsie diagnostizierten ADH einer chirurgischen Exzision unterziehen sollten.

Die Vakuumbiopsie ist sensitiv und spezifisch genug, um die chirurgische Biopsie für die Diagnosestellung zu ersetzen und sie ermöglicht eine bessere Behandlungsplanung. Es wurden nur minimale Nebenwirkungen und Narbenbildungen festgestellt. Diese Ergebnisse belegen Vorteile der Vakuumbiopsie bei der Klärung von kleinen unklaren Läsionen und Mikrokalzifikationen.

7.4. Einfluß der minimal-invasiven Biopsie auf die Qualität der Operationen in einem interdisziplinären Brustzentrum

Der konsequente Einsatz der minimal invasiven Biopsie in der präoperativen Diagnostik unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten, die die verschiedenen Biopsieverfahren bieten, hat im Mammazentrum Klinikum Buch zu einer Verringerung der Zahl der Nachresektionen nach brusterhaltender Therapie geführt. Dieses gelang nur durch konsequente interdisziplinäre Zusammenarbeit, die im Bucher Praxisprotokoll festgelegt ist. Gleichzeitig konnte die Zahl der offenen diagnostischen Exzisionen, die wegen benignen Diagnosen erfolgte, drastisch gesenkt werden. Auf Grund einer hohen Treffsicherheit der minimal-invasiven Biopsieverfahren konnte bei benignen Diagnosen in der minimal-invasiven Biopsie auf die offene Entfernung verzichtet werden. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen den diagnostischen Radiologen und Pathologen. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Erfahrungen aus der Literatur. Eine Mortalitätssenkung in Screeningprogrammen war erst durch qualitätsgesicherte interdisziplinäre Arbeit bei der Klärung unklarer mammographischer Befunde zu erreichen. Die Heilungschancen und Zufriedenheit von Brustkrebspatientinnen steigt bei der Behandlung durch erfahrene, spezialisierte Ärzte [44, 45, 152]. Eine Möglichkeit hierzu bieten interdisziplinäre

Brustzentren. Hier werden sämtliche Entscheidung zu Abklärung, Diagnostik und Therapie interdisziplinär durch die effektive Zusammenarbeit der Teammitglieder ermöglicht. Gleichzeitig sind Qualitätskontrolle und die indikationsgerechte Teilnahme an größeren Studien möglich.

Es gibt durchaus Daten für die Auswirkungen der Versorgung von Brustkrebspatientinnen in interdisziplinären Zentren mit Mindestfallzahlen auf ihr Überleben. Roohan et al. [44] dokumentierten ein besseres Langzeitüberleben nach Behandlung in Zentren mit hohen Patientenzahlen. Gillis und Hole [45] fanden eine 16%ige Reduktion der Mortalitätsrisikos bei Patientinnen fünf Jahre nach Behandlung in einer Brustklinik mit definierter Zusammenarbeit des Chirurgen mit Onkologen und Pathologen und mit Studienteilnahme verglichen mit einem nicht spezialisierten Arzt. Skinner et al. [152] dokumentierten für Patientinnen nach Operation in einem Brustzentrum eine 5-Jahresüberlebensrate von 86% im Vergleich mit 79% bei Operation außerhalb von Zentren, was einer 33%igen Senkung des Risikos entspricht. Spezialisierung des Zentrums, Spezialisierung des Operateurs und Fallzahlen pro Operateur waren prognostisch relevant.