

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen

**Erfolg und Patientinnenakzeptanz der stereotaktischen
Vakuumbiopsie zur Abklärung mammografisch
suspekter Läsionen
Längsschnittstudie von 1999 - 2007**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eva Christina Johannsen
aus
Villingen-Schwenningen
2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Heuschmid
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Becker

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1 Mammakarzinom: Inzidenz- und Mortalitätsraten	9
1.2 Prognose und Prognoseparameter	9
1.3 Ätiologie des Mammakarzinoms	10
1.4 Histopathologie des Mammakarzinoms	10
1.4.1 In-situ Karzinome	11
1.4.2 Invasive Karzinome	12
1.5 Therapie des Mammakarzinoms	12
2. Bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik	14
2.1 Mammografie	14
2.1.1 Mammografie-Technik	14
2.1.2 Mammografie-Indikationen	16
2.1.3 Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS®)	17
2.2 Mammasonografie	18
2.3 Dynamische Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie (KM-MRT)	19
3. Minimal invasive Mammadiagnostik	21
3.1 Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie	22
3.2 Vakuumbiopsie	23
3.2.1 Stereotaktische Vakuumbiopsie	23
3.2.2 Magnetresonanztomografisch und sonografisch gestützte Vakuumbiopsie	23
4. Zielsetzung	24

5. Material und Methode	25
5.1 Patientinnen und Kategorisierung der Läsionen	25
5.2 Das Mammotome® Vakuumbiopsiesystem: Prinzip und Durchführung	27
5.3 Patientinnenbefragung	33
5.4 Beurteilung der Befundung nach BI-RADS®: Berechnung von positivem prädiktiven Wert (PPV) für Malignität, Sensitivität und Spezifität	34
5.4.1 PPV für Malignität nach BI-RADS®	34
5.4.2 Sensitivität nach BI-RADS®	34
5.4.3 Spezifität nach BI-RADS®	35
5.5 Diagnostische Exaktheit der stereotaktischen Vakuumbiopsie: Berechnung von Sensitivität, Spezifität, negativem und positiven prädiktiven Wert (NPV/PPV)	35
5.5.1 Sensitivität der Vakuumbiopsie	36
5.5.2 Spezifität der Vakuumbiopsie	36
5.5.3 NPV & PPV für Malignität der Vakuumbiopsie	37
5.6 Statistik	37
6. Ergebnisse	38
6.1 Patientinnen und Läsionen	38
6.2 Dauer des Eingriffs und Läsionsgröße	39
6.3 Läsionsentfernung	40
6.4 Technische Fehlrate und Interventionsabbrüche	40
6.5 Histologische Ergebnisse der stereotaktischen Vakuumbiopsie bei erfolgreich biopsierten Läsionen	41
6.5.1 Maligne Läsionen nach Vakuumbiopsie, PPV für Malignität und Sensitivität nach BI-RADS®	41
6.5.2 Benigne Läsionen nach Vakuumbiopsie und Spezifität nach BI-RADS®	43
6.6 Korrelation der histologischen Befunde von Vakuumbiopsie und operativer Biopsie: histologische Übereinstimmung und Unterschätzung	44
6.6.1 Mittels stereotaktischer VB nicht repräsentativ entfernte Läsionen	44
6.6.2 Durch stereotaktische VB diagnostizierte ADH	45
6.6.3 Diskrepante maligne Befunde nach stereotaktischer VB und OP	46
6.7 Follow-Up, Diagnostische Sicherheit der Vakuumbiopsie (NPV/PPV/	

Sensitivität/Spezifität)	47
6.8 Patientinnenbefragung: Schmerzen und Akzeptanz	48
6.9 Unerwünschte Ereignisse	50
7. Diskussion der Ergebnisse	51
7.1 Technische Fehlrate und Interventionsabbrüche	51
7.2 Läsionsentfernung und Dauer des Eingriffs	51
7.3 Histologische Ergebnisse der stereotaktischen VB	52
7.4 PPV für Malignität nach BI-RADS®	52
7.5 Follow-Up, Diagnostische Sicherheit der Vakuumbiopsie (NPV/PPV/ Sensitivität/Spezifität)	54
7.6 Histologische Unterschätzung durch stereotaktische VB	54
7.7 PPV für Malignität und Sensitivität von BI-RADS® 4/5-Läsionen, Spezifität von BI-RADS® 2/3-Läsionen	55
7.8 Unerwünschte Ereignisse	56
7.9 Patientinnenbefragung: Schmerzen und Akzeptanz	56
8. Schlussfolgerung	57
9. Zusammenfassung	58
10. Literaturverzeichnis	61
Danksagung	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BI-RADS® Kategorisierung

Tabelle 2: Kombinierte Beurteilung von Morphologie und Verteilungsmuster von Mikrokalk basierend auf der BI-RADS® Terminologie

Tabelle 3: Kontingenztabelle des positiven Vorhersagewerts (PPV) für Malignität analysiert nach BI-RADS®

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Stereoaufnahme („Prefire“-Aufnahme) vor Vakuumbiopsie (VB)
- Abbildung 2:** 15° angulierte Stereoaufnahme („Postfire“-Aufnahme) vor VB
- Abbildung 3:** 15° angulierte Stereoaufnahme nach VB
- Abbildung 4:** 15° angulierte Stereoaufnahme nach VB mit Markierungsclip
- Abbildung 5:** Präparateradiografie mit Dokumentation des entfernten Mikrokalks
- Abbildung 6:** Das Mammotome® Vakuumbiopsie-System
- Abbildung 7:** Beispielmammografie mit segmental gruppiertem, pleomorphem Mikrokalk (BI-RADS® 4)
- Abbildung 8:** Kategorisierung der Läsionen nach BI-RADS®
- Abbildung 9:** Läsionsentfernung durch stereotaktische VB
- Abbildung 10:** Verteilung maligner Läsionen nach stereotaktischer VB
- Abbildung 11:** Verteilung benigner Läsionen nach stereotaktischer VB
- Abbildung 12:** Procedere bei mittels stereotaktischer VB nicht repräsentativ entfernten Läsionen
- Abbildung 13:** Verteilung histologisch unterschätzter Befunde nach stereotaktischer VB im Vergleich zur chirurgischen Exzision
- Abbildung 14:** Biopsiebedingte Schmerzen in der Brust, bewertet anhand einer Schmerzskala von 0-4
- Abbildung 15:** Anhand von Patientinnenbefragung ermittelte Akzeptanz der stereotaktischen VB

1. Einleitung

1.1 Mammakarzinom: Inzidenz- und Mortalitätsraten

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau in westlichen Industrienationen. Laut interdisziplinärer S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (1. Aktualisierung 2008) [1] werden pro Jahr fast 60.000 Neuerkrankungen in Deutschland festgestellt. Damit erkrankt circa jede 12. Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter, die höchste Brustkrebsinzidenz findet sich in der Altersgruppe der 65- bis 69-jährigen [2]. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts [3] starben im Jahr 2005 17.455 Frauen in Deutschland an Brustkrebs. Während die Mammakarzinom-Inzidenz in Deutschland seit 1980 stetig ansteigt, ist seit Mitte der 1990er Jahre eine leichte Mortalitätssenkung zu verzeichnen [2]. Dies wird hauptsächlich durch eine vorgezogene Diagnosestellung in prognostisch günstigen Stadien erklärt.

1.2 Prognose und Prognoseparameter

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien des Mammakarzinoms beträgt derzeit ca. 81% [2]. Entscheidend für die Heilung ist die Früherkennung. Die wichtigsten Prognosefaktoren stellen die Größe des Karzinoms und der Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dar [4]. Primärtumor (T), Lymphknoten (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M) werden nach Größe oder Ausmaß des Befalls klassifiziert und beschreiben die TNM-Formel. Laut tumorspezifischer Auswertungen des Tumorregisters München [5] (Datenbankstand: 13.10.2007) werden folgende 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜLR) angegeben: Die relative 5-JÜLR für Tumoren, die kleiner als 2 cm und lymphknotennegativ sind (pT1N0M0), beträgt 99,3%. Bei Tumoren mit Befall von Lymphknoten (pT1N+M0) sinkt sie auf 90,0%. Ist der Tumor größer als 5 cm in größter Ausdehnung und sind Lymphknoten befallen (pT3N+M0), sinkt

die 5-JÜLR auf 66,1%. Diese Angaben beziehen sich auf 25.400 Patientinnen aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2006.

Nach erfolgter Metastasierung des Mammakarzinoms hängt die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant von Alter, Grading, Rezeptorstatus und metastasenfrier Zeit ab [6]. Weitere Prognoseparameter sind histologischer Typ, tumorfreier Randsaum im Operationspräparat und histologische Faktoren wie z. B. HER2-neu-Status [7].

1.3 Ätiologie des Mammakarzinoms

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist unbekannt. Jedoch gibt es Anhaltspunkte dafür, dass genetische Disposition, hormonelle Einflüsse sowie Umweltfaktoren eine Rolle spielen.

Eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA1 (breast cancer 1)/BRCA2 (breast cancer 2) sowie des p53 Gens soll in bis zu 5% mitverantwortlich für die Entstehung der Erkrankung sein [7]. Frauen mit Keimbahnmutationen in einem dieser prädisponierenden Gene haben ein lebenslanges Risiko von bis zu 80%, an einem Mammakarzinom, und von 60%, an einem kontralateralen Mammakarzinom zu erkranken. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko von 10-40% für ein Ovarialkarzinom [8].

Die übrigen 95% aller Mammakarzinome sind multifaktorieller Genese. Als Risikofaktoren wurden unter anderem zunehmendes Alter, vermehrte Nahrungsfettaufnahme/Adipositas, Alkoholabusus, die Einnahme von Hormonen, eine positive Familienanamnese für ein Mammakarzinom und die atypisch duktales Hyperplasie (ADH) ermittelt [9, 10].

1.4 Histopathologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist ein maligner, vom Epithel der Drüsenlobuli (lobuläres Karzinom) oder der Milchgänge (duktales Karzinom) ausgehender Tumor [7]. Die histologischen Subtypen sind heterogen und zeigen Unterschiede hinsichtlich Verlauf, Prognose und Ansprechen auf eine Therapie. 50% der

Mammakarzinome entstehen im äußeren, oberen Quadranten, je 10% in den restlichen Quadranten und 20% im Mamillenbereich [7].

1.4.1 In-situ Karzinome

In-situ Karzinome können duktaler (95%) oder lobulärer (5%) Genese sein. Das lobuläre Carcinoma in situ (CLIS) entwickelt sich aus dem Epithel der Lobuli. Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO 2003) [13] werden Veränderungen im Sinne einer atypisch lobulären Hyperplasie (ALH) sowie das CLIS als lobuläre Neoplasie (LN) zusammengefasst und repräsentieren benigne Veränderungen. Die LN tritt häufig multizentrisch (in 46-85% der Fälle) und in 30-67% bilateral auf [1]. Nach heutiger Auffassung wird die lobuläre Neoplasie als Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko, und nicht als obligate Präkanzerose aufgefasst [11]. Sie ist selten mit Mikroverkalkungen assoziiert, wohingegen das duktale Carcinoma in situ (DCIS), von dem Epithel der ductus ausgehend, meist unizentrisch segmental im Drüsenbaum wächst und sich mammografisch in 70-90% mit Mikrokalk präsentiert [12]. Das DCIS gehört zu den malignen Veränderungen. Verschiedene Differenzierungen des DCIS sind: solide, komedoartig, kribriform und papillär. In der WHO-Klassifikation von 2003 [13] wird der Begriff ductal intraepithelial neoplasia (DIN) eingeführt, um Subtypen der heterogenen Gruppe des DCIS hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Präsentation, Histopathologie, biologischen Marker und ihres Progressionsrisikos zu differenzieren. Hierbei kennzeichnet sich der Grad DIN 1C (low grade) durch ein monomorphes Erscheinungsbild mit kleineren Zellkernen. Der Grad DIN 2 (intermediate grade) weist definitionsgemäß ein monomorphes Erscheinungsbild aus Zellen mit kleineren Zellkernen und intraluminalen Nekrosen auf. Ein high-grade-DCIS, entsprechend DIN 3, zeichnet sich durch große Zellkerne und deutliche Zellkernpolymorphie aus [12]. Breitet sich das DCIS bis in die mamillennahe Epidermis aus, spricht man vom Morbus Paget [7].

1.4.2 Invasive Karzinome

Bei Durchbruch der in-situ Formen durch die Basalmembran und Infiltrierung des umliegenden Gewebes spricht man von einem invasiven Karzinom. Vorläufer des invasiv duktales Karzinoms (IDC) ist das DCIS, wobei die Latenzzeit variabel ist und bei einem Grad DIN 1C (low grade) über Jahrzehnte gehen kann [14].

Das IDC ist die häufigste Form, von welcher 80% nicht weiter spezifiziert werden (NOS, not otherwise specified). Seltenerer Formen des IDC sind das medulläre (<1%), tubuläre (1-2%), papilläre (<1%) und das muzinöse (2%) Karzinom [7].

10-15% aller invasiven Mammakarzinome sind lobulärer Genese (ILC). Das klassische Erscheinungsbild des invasiv lobulären Karzinoms zeigt kleine, runde und uniforme Zellen. Es tritt häufig multifokal oder bilateral auf [15].

Die Metastasierung eines invasiven Mammakarzinoms kann über den Lymph- und Blutweg erfolgen. Bei der lymphogenen Metastasierung sind vor allem die axillären Lymphknotenstationen entlang der Axillarvene und ihrer Äste betroffen. Hämatogen entstandene Fernmetastasen werden am häufigsten in Skelett, Lunge, Leber und Gehirn gefunden [7].

1.5 Therapie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist eine biologisch heterogene Erkrankung und bedarf deswegen einer individuellen Therapie, die im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen wird [1]. Bei der Behandlung des Mammakarzinoms ergänzen sich operative Therapie, Strahlentherapie und systemische Therapie. Letztere kann in Form einer Chemotherapie, endokrinen Therapie, Immuntherapie oder aber in Kombination dieser Optionen vor oder nach der Operation durchgeführt werden [1].

Präoperativ müssen möglichst viele Informationen über die Art und Ausdehnung der malignen Erkrankung bekannt sein, um die optimale Therapie zu wählen. Minimal invasive diagnostische Methoden ermöglichen anhand präoperativ

gewonnener Biopsatzylinder deren histologische und immunhistochemische Aufarbeitung. Die histologische Diagnose und immunhistochemisch bestimmte Parameter (z. B. Östrogen-, Progesteronrezeptorstatus, HER2-neu-Status) sind für die Therapieplanung entscheidend. Bei Vorliegen von multiplen suspekten Läsionen können diese gezielt biopsiert werden. Dank dieser Ausdehnungsdiagnostik kann präoperativ die optimale chirurgische Therapie festgelegt werden. Neben der brusterhaltenden Therapie (BET) mit segmentaler Resektion und der Entfernung der Brust einschließlich des Mamillen-Areola-Komplexes (Mastektomie) existieren heutzutage diverse Modifikationen v. a. hautsparender Verfahren. Außerdem kann durch Kenntnis der Histologie ein einzelntages operatives Vorgehen inklusive einer axillären Lymphknotendissektion ermöglicht werden.

Die Therapie des Mammakarzinoms erfolgt stadienadaptiert. Laut S3-Leitlinie [1] ist das optimale Therapiekonzept für die heterogene Gruppe der DCIS noch nicht ausreichend definiert. Kerngrading, Architektur, Größe, Verteilungsmuster und Resektionsrandstatus beeinflussen das Progressionsrisiko für ein invasives Karzinom sowie das Rezidivrisiko und somit auch die Therapieplanung entscheidend [16].

Die Therapieoptionen für das DCIS umfassen die therapeutische Exzision, die postoperative (adjuvante) Radiotherapie und die medikamentöse Therapie. Operative Verfahren haben das Ziel der Tumorentfernung mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0-Resektion) und können brusterhaltend oder ablativ, gegebenenfalls in Kombination mit einer Sentinellymphknoten-Biopsie durchgeführt werden. Im Falle eines günstigen Verhältnisses zwischen Brustgröße und Ausdehnung der Läsion kann eine BET mit anschließender Radiotherapie durchgeführt werden. Studien belegten, dass das Auftreten von nicht invasiven und invasiven Lokalrezidiven durch eine adjuvante Bestrahlungstherapie nach BET bei DCIS gesenkt werden kann [17, 18, 19].

Wie bei der Therapie eines DCIS wird auch bei einem invasiven Mammakarzinom die Exstirpation des Tumors mit tumorfreiem Resektionsrand angestrebt. Zusätzlich wird anhand der Lymphknotenentfernung der histologische Nodalstatus bestimmt. Nach BET ist eine adjuvante Bestrahlung der betroffenen Brust obligat [20]. Durch randomisierte klinische Studien konnte

für die Überlebensrate unter Berücksichtigung klinischer und histologischer Charakteristika eine Gleichwertigkeit der BET mit adjuvanter Bestrahlungstherapie und der alleinigen Mastektomie festgestellt werden [21, 22]. Ist ein nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis nach BET zu erwarten oder besteht eine Kontraindikation für eine Nachbestrahlung nach BET, wird eine Mastektomie durchgeführt. Eine Mastektomie ist auch die Methode der Wahl bei diffus ausgedehnten, multizentrischen oder inflammatorischen invasiven Karzinomen oder auf Wunsch der Patientin.

Durch eine systemische adjuvante Therapie lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität senken: in wiederholten Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG) wurde die Effektivität insbesondere für die Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen im Rahmen einer Polychemotherapie, für eine Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern sowie für die Immuntherapie mit Trastuzumab unter Beweis gestellt [23, 24]. Eine neoadjuvante (präoperative) systemische Therapie wird in der S3-Leitlinie [1] Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen empfohlen. Sie ermöglicht zudem eine in-vivo-Chemosensitivitätstestung, um die Wirksamkeit der Behandlung zu prüfen. Bei Ansprechen des Tumors stellt die neoadjuvante systemische Therapie durch eine Reduktion der Tumorgöße eine Alternative für Patientinnen dar, bei denen eine Mastektomie indiziert ist, die aber eine BET wünschen [25].

2. Bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik

2.1 Mammografie

2.1.1 Mammografie-Technik

Die Mammografie ist ein bildgebendes Röntgenverfahren, das in der Diagnostik von Neubildungen der Brust eingesetzt wird. Mit Hilfe von Bildern, die durch die unterschiedliche Absorption von Röntgenstrahlen im Körper entstehen, sollen dabei pathologische Veränderungen sichtbar gemacht werden. Sie zu erkennen

erfordert eine qualitativ hochwertige analoge oder digitale Mammografie. Die analoge Mammografie ist das ursprüngliche Verfahren, bei welchem ein Röntgenstrahler Strahlen produziert, die die Brust durchdringen und auf der Rückseite über ein Film-Folien-System den Röntgenfilm schwärzen. Die Röntgenstrahlen treffen sowohl auf den Röntgenfilm und belichten ihn als auch auf die verstärkende Filmfolie, die den Röntgenstrahl in sichtbares Licht umwandelt und den Film ohne zusätzlichen Bedarf an Röntgenstrahlung stärker schwärzt (=Verstärkung) als dies ohne Folie der Fall wäre.

Bei der digitalen Mammografie wird das Mammografiebild durch elektronische Datenumwandlung von Röntgenstrahlen durch digitale Detektoren erzeugt. Zur Erstellung dieses Bildes werden gleichwertige Röntgenstrahlen wie bei der analogen Mammografie benötigt. Gegenüber der analogen Mammografie hat das digitale Verfahren durch die Möglichkeit der Bildnachverarbeitung, einfache Bildübermittlung und Archivierung deutliche Vorteile.

Die Standardmammografie wird beidseits in zwei Ebenen angefertigt: MLO-Schrägaufnahme (mediolateral oblique) und CC-Aufnahme (craniocaudal). Die MLO-Aufnahme ist die wichtigste Aufnahme, da sie sowohl das thoraxwandnahe Gewebe wie axilläre Ausläufer am besten darstellen kann. Auf der MLO-Projektion kommen die meisten Karzinome zur Darstellung [26]. Bei Bedarf sind als Ergänzungsaufnahmen Zieltubuskompressions- und Vergrößerungsaufnahmen sowie laterale, nach außen oder innen gedrehte kraniokaudale Aufnahmen oder Tangential- oder andere Schrägaufnahmen möglich [26].

Ein digitales Mammogramm setzt wie bei der analogen Technik eine bestimmte Strahlendosis voraus, welche annähernd identisch ist. Es handelt sich bei der Mammografie um eine Weichstrahluntersuchung mit geringer Durchdringungsfähigkeit und wenig Streustrahlung. Bei einer Mammografie ist mit einer Parenchymdosis von bis zu 2 mGy pro Aufnahme zu rechnen [27]. Der Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland [28] belegt das Überwiegen des individuellen Nutzens der Mammografie ab dem Alter von 40 Jahren. Das Optimum des Verhältnisses aus Nutzen und Risiken, die sich durch die Strahlenexposition ergeben, liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr [28].

2.1.2 Mammografie-Indikationen

In der Mammadiagnostik ist die Mammografie die bedeutendste bildgebende Methode und aufgrund ihrer hohen Sensitivität als Screening-Verfahren geeignet. Ihre Sensitivität wird im Allgemeinen mit 85–90% angegeben, d.h. 10–15% der Karzinome werden mammografisch nicht entdeckt [26]. Eine vergleichbar hohe Spezifität der Mammografie bleibt auf wenige Fälle wie beispielsweise ein Malignomausschluss bei charakteristischen Befunden wie einem Lipom oder einem verkalkten Fibroadenom beschränkt [26]. Indikationen zur mammografischen Diagnostik sind die Früherkennung für Frauen ab dem 40. Lebensjahr, das zweijährliche Mammografie-Screening für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, die Abklärung sonografisch suspekter Befunde sowie pathologischer Inspektions-, Palpations- und Sekretionsbefunde. Ziel des Mammografie-Screenings ist eine Mortalitätsreduktion durch Erkennung präinvasiver Karzinome und invasiver Tumoren im Frühstadium. Mit zunehmender Einführung des Mammografie-Screenings nahm die Zahl der entdeckten in-situ Karzinome um 15–20% zu [29]. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Studiendaten einer 2006 erfolgten Cochrane-Analyse [30], die Screeningprogramme in Schweden, Schottland, den USA und Kanada umfasste, wurde für das Mammografie-Screening eine relative Risikoreduktion der Mammakarzinomsterblichkeit um ca. 15% erreicht. Die Reduktion der Mortalität wird auf den höheren Anteil niedriger Tumorstadien und DCIS zurückgeführt [31]. Eine Limitation der Mammografie ist die eingeschränkte Sensitivität bei röntgendichter Brust vor allem jüngerer Patientinnen und Frauen unter Hormonbehandlung in der Menopause, sowie bei mit Prothesen versorgten und operierten oder bestrahlten Patientinnen [26]. Besondere Bedeutung hat die Mammografie bei der Darstellung von Mikrokalk, welcher als das röntgendiagnostische Indiz für duktales in-situ-, bzw. Frühkarzinome gilt: circa 65% der duktales in-situ Karzinome (DCIS) weisen suspektes Mikrokalzifikationen auf [27]. Würden jedoch alle Mikroverkalkungen diagnostisch abgeklärt, wäre nur in 10-20% der Exzidate ein Malignom nachweisbar [32]. Daher sollten nur suspektes Mikroverkalkungen biopsiert werden. Die Indikation zur bioptischen Abklärung von Mikrokalk erfolgt nach

den Kriterien Lokalisation, Morphologie und Verteilungsmuster. Polymorph gruppierte, linear oder segmental angeordnete Kalzifikate sprechen für Bösartigkeit [33].

2.1.3 Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS®)

Um die Terminologie der mammografischen Befundbeschreibung und das weitere Vorgehen zu standardisieren, wurde 1993 vom American College of Radiology (ACR) das Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS®) etabliert und 2003 in seiner 4. Auflage aktualisiert [34] (Tabelle 1).

Tabelle 1: BI-RADS® Kategorisierung [34]

BI-RADS®	Befund der Mammografie	Empfehlung
0	Bildgebung unvollständig	Zusätzliche Bildgebung erforderlich
1	„negativ“, kein Befund, Malignitätsrisiko 0%	Keine
2	sicher gutartiger Befund, Malignitätsrisiko 0%	Keine
3	wahrscheinlich gutartiger Befund, Malignitätsrisiko < 2%	Kurzfristige Kontrolle (6 Monate)
4	malignitätsverdächtiger Befund, Malignitätsrisiko 2-94%	Indikation zur Biopsie
5	malignomtypischer Befund, Malignitätsrisiko > 95%	Indikation zur Biopsie und Therapieplanung
6	histologisch gesicherte Malignität	Einleitung einer entsprechenden Therapie

Auf Empfehlung des ACR sollen mammografische Befunde der Kategorien BI-RADS[®] 4 und 5 histologisch geklärt, Befunde der BI-RADS[®] 3 Gruppe kurzfristig (üblicherweise nach 6 Monaten) mammografisch kontrolliert werden. In der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2008 [1] wird empfohlen, jeden mammografisch suspekten Befund der Kategorien BI-RADS[®] 4 und BI-RADS[®] 5 und/oder sonografische Befunde US-BI-RADS[®] 4 oder 5 und/oder magnetresonanztomografische Befunde MRT-BI-RADS[®] 4 oder 5, wenn möglich minimal-invasiv, histologisch zu sichern. Läsionen der Gruppe BI-RADS[®] 3 werden teilweise ebenfalls biopsiert, wobei die Indikationsstellung hier nicht einheitlich und nicht in der Leitlinie empfohlen ist [35].

2.2 Mammasonografie

Die Mammasonografie gilt als die wichtigste bildgebende Ergänzungsmethode zur Mammografie in der Mammadiagnostik [36]. Für die Sonografie der Mammae wird ein Hochfrequenz-Linearschallkopf benötigt. Die Frequenz des Schallkopfes sollte mindestens 7,5 MHz betragen [1]. Höhere Frequenzen können die Auflösung verbessern, sind jedoch mit einer geringeren Durchdringungsfähigkeit verbunden.

Eine Indikation zur Ultraschalluntersuchung ist die Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammografischer Befunde der Kategorien BI-RADS[®] 0, 3, 4 und 5 [28]. Zudem ist die Sonografie die bildgebende Methode der Wahl, um solide Läsionen von Zysten zu differenzieren, um so mammografisch suspekte Befunde besser zu charakterisieren [37]. Darüber hinaus sollte die Sonografie bei symptomatischen Befunden und bei Frauen, die jünger als 40 Jahre sind, eingesetzt werden [38]. Bei hoher mammografischer Dichte (nach dem American College of Radiology bestimmten Dichtetypen ACR 3 und 4) sowie bei BRCA1/2-Mutation soll die Sonografie als ergänzendes bildgebendes Untersuchungsverfahren zur Erhöhung der in diesen Fällen eingeschränkten Sensitivität der Mammografie beitragen [28]. Zusätzlich findet die Mammasonografie Anwendung bei der Durchführung minimal-invasiver Verfahren (z. B. Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie). Als alleinige

Früherkennungsmethode ist die Mammasonografie nicht geeignet [39], da Morphologie und Ausmaß DCIS-assoziiertes Mikroverkalkungen nicht zuverlässig dargestellt werden können. Deswegen sollte die Mammasonografie als bildgebende Ergänzungsmethode zur Mammografie eingesetzt werden, um deren Sensitivität zu erhöhen [40, 41]. Das American College of Radiology hat in seiner 4. BI-RADS[®] Edition (2003) [37] die für das Röntgenbild international akzeptierte BI-RADS[®] Klassifikation auf sonografische Befunde ausgedehnt. Analog zur Mammografie gilt hierbei eine Befundung der Kategorie US-BI-RADS[®] 0 als unvollständig. Sie bedarf einer weiteren bildgebenden Untersuchung, beispielsweise einer MRT. Ein sonografischer BI-RADS[®] 1-Befund ist negativ, zeigt also keine pathologischen Veränderungen wie z.B. Architekturstörungen. Benigne Befunde wie einfache Zysten, intramammäre Lymphknoten oder Brustimplantate werden als BI-RADS[®] 2 bewertet. Analog der mammografischen BI-RADS[®] Klassifizierung ist auch in der Sonografie ein Befund der Kategorie BI-RADS[®] 3 wahrscheinlich gutartig und sollte kurzfristig kontrolliert werden. BI-RADS[®] 4 Läsionen sind suspekt und sollten daher biopsiert werden. Sie zeigen sich im Ultraschallbild als solide Raumforderungen ohne typische Kriterien eines Fibroadenoms oder einer anderen gutartigen Läsion. Die Malignomwahrscheinlichkeit liegt zwischen 2% und 94%. Ein Befund der Kategorie BI-RADS[®] 5 ist höchst malignomverdächtig und zu $\geq 95\%$ maligne. Die Einleitung einer entsprechenden Therapie sowie eine bildgebende Darstellung der Lymphknoten werden empfohlen. Eine sonografisch gestützte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie kann Aufschluss über die histopathologische Diagnose geben. Die Kategorie BI-RADS[®] 6 beschreibt einen malignen Befund, welcher vor Einleitung einer Therapie durch eine Biopsie histologisch gesichert wurde.

2.3 Dynamische Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie (KM-MRT)

Bei dem Schnittbildverfahren MRT der Brust wird die Patientin in Bauchlage untersucht. Um eine hohe Treffsicherheit der Mamma-Läsionen zu erreichen, sind Aufnahmen mit hoher Ortsauflösung bei Magnetfeldstärken von mindestens 1,0 Tesla, besser 1,5 Tesla, notwendig. Die Mammæ werden in

eine Doppelbrustspule platziert, die als kombinierte Sende- und Empfangsspule für das MR-Signal dient. Um gleichzeitig eine hohe zeitliche Auflösung zu erzielen, werden dynamische T1-gewichtete Bildsequenzen in schneller zeitlicher Folge angefertigt. Die erste Sequenz verläuft ohne Kontrastmittel (KM). Anschließend wird gadoliniumhaltiges KM intravenös verabreicht und mehrere weitere Sequenzen von jeweils 1–2 Minuten Dauer angefertigt.

In der nativen T1-gewichteten Bildserie kommen Fettgewebe und frische Hämatoome hell, Wasser und Drüsengewebe dunkel zur Darstellung. Das KM bewirkt durch T1-Zeitverkürzung ein helles Signal und reichert sich in gut vaskularisiertem Gewebe an, wie z.B. in den meisten Karzinomen und einigen Fibroadenomen. Um das Signal von KM und von Fettgewebe differenzieren zu können, wird eine Subtraktionstechnik verwendet, bei der die native T1-gewichtete Serie von jeder KM-unterstützten Serie abgezogen wird. Hierbei zeigen sich KM-aufnehmende Areale signalintens, während das restliche Gewebe dunkel (=hypointens) dargestellt wird. Da die meisten Karzinome schnell KM aufnehmen, wird für die Diagnostik meist eine frühe Subtraktionsaufnahme kurz nach KM-Applikation verwendet.

Zur Darstellung von wasserhaltigen Geweben (z.B. Lymphknoten) wird eingangs eine fettsupprimierte T2-gewichtete Serie angefertigt. Die Axillen werden in der MR-Mammographie allerdings oftmals nur inkomplett miterfasst. In der Axilla gelegenes Drüsenparenchym oder pathologische Lymphknoten können somit der Diagnostik entgehen [42]. Die KM-MRT wird bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen und anderen Frauen mit erhöhtem familiären Brustkrebsrisiko (Heterozygotenrisiko größer als 20% oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko, welches größer als 30% ist) empfohlen [43]. Bei histologisch gesicherten invasiven Mammakarzinomen hat die KM-MRT Bedeutung in der präoperativen Ausdehnungsdiagnostik (lokales Staging) zur Bestimmung der Exzisionsgrenzen [44]. Außerdem wird die KM-MRT zum Rezidivausschluss nach brusterhaltender Therapie und zur Primärtumorsuche bei histologisch gesicherter axillärer Lymphknotenmetastase eines Mammakarzinoms (CUP, cancer of unknown primary) eingesetzt, wenn ein Primärtumor weder klinisch noch mittels Mammografie oder Mammasonografie dargestellt werden konnte [45]. Weitere Indikationen zur

KM-MRT sind die Klärung unklarer Befundkonstellationen sowie die Beurteilung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie [45].

Die KM-MRT zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus: für invasive Karzinome wurden in verschiedenen Studien Sensitivitäten von 94,6% [46], bzw. 97,4% [47] erreicht. Eine Multizenter-Studie von Bazzocchi et al. [48] berichtet von einer Sensitivität von 79% für die Diagnose von duktalem in-situ Karzinomen. Jedoch ist eine Evaluierung von mammografisch detektiertem suspektem Mikrokalk mittels ausschließlicher KM-MRT nicht zu empfehlen, da zuweilen nicht alle DCIS-Anteile in der MRT sichtbar sind. Die MRT ist zur Ausdehnungsdiagnostik bei Patientinnen mit gesichertem oder mit Verdacht auf DCIS sinnvoll, da sie eine genauere präoperative Therapieplanung als Mammografie und Ultraschall ermöglicht [49, 50].

Seit dem Jahr 2003 ist eine Klassifikation der Mamma-MRT nach BI-RADS[®] möglich. Die BI-RADS[®] Kategorien 0 bis 6 entsprechen hinsichtlich Befund und Empfehlung den oben erwähnten mammografischen, bzw. sonografischen Kategorien. Morphologische Kriterien in der KM-MRT wie runde, ovale oder lobulierte Form sowie glatte Begrenzung weisen auf gutartige Läsionen hin, wohingegen unregelmäßige Konturen, unscharfe Begrenzung und vor allem randliche Spikulae häufiger bei Malignomen gefunden werden [51, 52].

3. Minimal-invasive Mammadiagnostik

Durch zunehmenden Einsatz der Mammografie im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung werden suspektere, nicht palpable Mammaläsionen entdeckt, die im Falle der BI-RADS[®] Kategorien 4 und 5 einer weiteren Klärung bedürfen. Da sich laut in der Literatur veröffentlichten Studien nur 21,7% - 25,9% [53, 33, 54] der mammografisch suspekten, nicht palpablen Befunde (zumeist Mikrokalk der BI-RADS[®] Kategorien 4 und 5) als maligne erweisen, sollte bei gleicher Sicherheit der Methode eine minimal invasive Vorgehensweise gegenüber der operativen Abklärung bevorzugt werden, um Narkosenebenwirkungen, Narbenbildung, psychische Belastung und ein eventuell ungünstiges kosmetisches Ergebnis zu vermeiden oder zu minimieren.

Zur histologischen Sicherung von suspekten Mammaläsionen wurden die minimal invasiven Techniken perkutane Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie und perkutane Vakuumbiopsie entwickelt. Ziel der Entwicklung dieser Nadelbiopsieverfahren war es, die in Allgemeinanästhesie durchgeführte chirurgische Probeexzision der Mamma durch eine ebenso sichere, jedoch gleichzeitig schonendere, zeit- und kostensparendere [55, 56] und mit weniger Morbidität verbundene Methode zu ersetzen. Bei benignen Mammaläsionen können durch die perkutane Biopsie chirurgische Exzisionen vermieden werden, bei malignen Befunden kann eine optimale Behandlungs- und Operationsplanung ermöglicht werden [57].

3.1 Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS)

Die HGS wird meistens unter Ultraschallsicht durchgeführt und ermöglicht durch die Entnahme von Gewebezyllindern eine histologische Diagnose, sowie die Bestimmung von Grading und Hormonrezeptorstatus bei Malignomen. Voraussetzungen für eine Sensitivität von 96,0%-98,5% und eine Spezifität von bis zu 100% sind die Verwendung großlumiger Nadeln und die Gewinnung mehrerer Biopsatzylinder [58, 59, 60, 61, 62, 63]. Laut S3-Leitlinie 2008 [1] wird bei sonografisch gestützter HGS eine Anzahl von ≥ 4 Gewebeentnahmen à 14-Gauge (Nadelstärke) pro Läsion empfohlen.

Die HGS stellt ein treffsicheres, zuverlässiges und zudem kostengünstiges Verfahren dar. Vom ACR wird sie als Methode der Wahl zur Abklärung von sonografischen Läsionen der Kategorien BI-RADS[®] 4 und 5 empfohlen [34]. Limitationen betreffen die Abklärung von sonografisch nicht sicher detektierbarem Mikrokalk. Hierbei ist die Rate histologischer Unterschätzung verglichen mit der stereotaktischen Vakuumbiopsie signifikant erhöht [64]. Zudem ist eine sichere histologische Differenzierung zwischen einer ADH (=benigne) und einem DCIS (=maligne) nicht möglich, da der Unterschied rein quantitativ ist und nicht anhand von Stanzzyllindern diagnostiziert werden kann [64, 65].

3.2 Vakuumbiopsie

3.2.1 Stereotaktische Vakuumbiopsie (VB)

Für die Durchführung einer stereotaktischen VB stehen Systeme verschiedener Firmen zur Verfügung: System Mammotome[®] (Firma Ethicon Endo-Surgery, Norderstedt), System Vacora[®] (Firma Bard, Karlsruhe), System ATEC[®] (Suros Surgical Systems, Hologic, Massachusetts, USA).

Die seit 1995 eingesetzte VB erlaubt mittels Unterdruck die kontinuierliche Gewebeabtragung einer mammografisch suspekten Läsion über einen perkutanen Zugangsweg in Lokalanästhesie [35]. Durch mammografische Stereoaufnahmen können 3D-Läsionskoordinaten berechnet, gezielt angesteuert und biopsiert werden. Unter Verwendung großkalibriger Nadeln (11-Gauge) ermöglicht die VB die Gewinnung größerer Gewebevolumenta als die 14-Gauge-HGS. Dadurch kann insbesondere bei Mikrokalk der sampling error reduziert werden [66, 67]. Für eine histologisch sichere Diagnosestellung werden nach Empfehlung eines Konsensuspapiers von Heywang-Köbrunner et al. > 20 Gewebezylinder à 11-Gauge (G) benötigt [68]. Hauptindikationsgebiet der stereotaktischen Vakuumbiopsie ist die Diagnostik von suspekten Mikroverkalkungen. Hierdurch können vor allem DCIS, die oftmals allein durch Mikrokalk auffallen, frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden [69, 70].

3.2.2 Magnetresonanztomografisch und sonografisch gestützte Vakuumbiopsie

Die Vakuumbiopsie eignet sich auch zur Abklärung sonografisch sowie magnetresonanztomografisch darstellbarer Mammaläsionen. Gemäß eines interdisziplinären Konsensus zur Anwendung und Technik der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsie [71] wird diese Methode zur Gewebegewinnung suspekter Läsionen (BI-RADS[®] 4 oder 5) empfohlen, wenn diese ausschließlich in der MRT sichtbar sind. Indikationen zur sonografisch gestützten Vakuumbiopsie sind laut Arbeitsgemeinschaft Minimalinvasive Mammainterventionen (AG MiMi) der Deutschen Gesellschaft für Senologie

(DGS) der weiterhin bestehende Malignomverdacht (BI-RADS® 4/5) nach histologisch benigner Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie, kleine Läsionen der Kategorien BI-RADS® 4 oder 5 (Durchmesser 5mm), die diagnostische Resektion von intraduktalen oder intrazystischen Vegetationen sowie eindeutig gutartige symptomatische Befunde [72].

4. Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit war die Evaluation der stereotaktischen Vakuumbiopsie an der Universitätsklinik Tübingen unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

Die Methode sollte hinsichtlich ihrer technischen Erfolgsrate in Bezug auf die radiologische Befundentfernung als komplett, repräsentativ oder nicht repräsentativ bewertet werden, um die Sicherheit der Befundentfernung einschätzen zu können. Um den positiven prädiktiven Wert (PPV) für Malignität zu berechnen, wurde die Malignitätsrate nach erfolgter Vakuumbiopsie mit der mammografischen BI-RADS® Kategorie korreliert. Die histologische Diagnosesicherheit der stereotaktischen Vakuumbiopsie wurde bei Nachexzisionen anhand einer Korrelation der Diagnose des OP-Präparates mit dem Vakuumbiopsiepräparat überprüft. Konkordante Ergebnisse sowie histologische Unterschätzungen wurden separat analysiert.

Um eine Aussage über den negativen prädiktiven Wert (NPV) für Malignität und damit den Langzeiterfolg der Methode treffen zu können, wurden nach stereotaktischer Vakuumbiopsie histologisch gesicherte benigne Befunde mit mammografischen Diagnosen im Rahmen eines Follow-Up nach 6 Monaten und weiteren 12 Monaten nach stereotaktischer Vakuumbiopsie verglichen.

Schließlich wurde die subjektive Akzeptanz der Methode durch Patientenbefragung ermittelt und das Auftreten unerwünschter Ereignisse durch die stereotaktische Vakuumbiopsie ausgewertet.

5. Material und Methode

5.1 Patientinnen und Kategorisierung der Läsionen

Alle Patientinnen, die seit Einführung der stereotaktischen VB (04/1999) im UKT bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (08/2007) eine stereotaktische VB erhielten, wurden mittels retrospektiver Datenanalyse evaluiert.

Insgesamt wurde bei 863 Patientinnen im Alter von 31 bis 83 Jahren (Durchschnittsalter: 55,8 Jahre) im Zeitraum von April 1999 bis August 2007 die Indikation zur stereotaktischen Vakuumbiopsie von 960 Läsionen gestellt. Aufgrund von sieben Interventionsabbrüchen (s. Kap. 6.4) ergab sich eine Fallzahl von insgesamt 856 Patientinnen mit 953 Läsionen. Diese abklärungsbedürftigen, mammografisch detektierten Läsionen wiesen in 97,9% (n = 933) Mikrokalzifikationen auf; 2,1% (n = 20) der Fälle waren Verdichtungen oder Architekturstörungen.

Größe und Lage der Läsionen wurden notiert. Alle Läsionen wurden vor dem Eingriff nach BI-RADS[®] anhand der Mammografien inklusive Vergrößerungsaufnahmen klassifiziert. Die Befundung fand in Konsens durch zwei Radiologen mit 1-8 jähriger Erfahrung in Mammografiebefundung statt und wurde auf Interventionsprotokollen festgehalten. Für die Kategorisierung des Mikrokalks wurden verschiedene Merkmale (Morphologie und Verteilungsmuster) berücksichtigt und nach einer Matrix in BI-RADS[®] Kategorien übersetzt [33] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kombinierte Beurteilung von Morphologie und Verteilungsmuster von Mikrokalk basierend auf der BI-RADS[®] Terminologie (vereinfacht nach Müller-Schimpfle et al. [33])

Verteilungsmuster	Morphologie		
	typisch benigne (rund, stabförmig, mit zentraler Aufhellung, vaskulär, etc.)	unbestimmt (amorph, grobkörnig heterogen)	malignomtypisch (fein pleomorph, fein linear/verzweigt)
diffus	2	3	4
rund/oval/"gebündelt"	2	3	4
segmental/regional	3	4	5
Linear/verzweigt	3	5	5

Legende:

Die Zahlen entsprechen den BI-RADS[®] Kategorien 2–5.

BI-RADS[®] 2: benigner Befund, keine Notwendigkeit zu weiterer Abklärung;

BI-RADS[®] 3: wahrscheinlich benigner Befund, ein Follow-up in kurzen Intervallen wird empfohlen (z. B. erstmalig nach 6 Monaten, weitere Untersuchungen in 12-monatigen Abständen);

BI-RADS[®] 4: verdächtige Anomalie (eine Biopsie sollte durchgeführt werden);

BI-RADS[®] 5: malignomtypischer Befund (nach erfolgter Biopsie wird die Einleitung einer entsprechenden Therapie empfohlen)

Befunde der Gruppe BI-RADS[®] 3 (104 von 953) wurden nur dann vakuumbiopsiert, wenn die Patientinnen von extern zur histologischen Sicherung zugewiesen waren, auf Wunsch der Patientin oder wenn ein erhöhtes familiäres Brustkrebsrisiko bestand.

Drei Patientinnen mit BI-RADS[®] 2 Läsionen wurden zur stereotaktischen Vakuumbiopsie von extern zugewiesen: eine Patientin davon aufgrund von neu aufgetretenem Mikrokalk. Die beiden anderen wiesen inhomogenes dichtes Brustdrüsengewebe auf und wünschten bei diffusem, disseminiertem Mikrokalk ausdrücklich eine diagnostische Abklärung mittels stereotaktischer Vakuumbiopsie.

5.2 Das Mammotome[®] Vakuumbiopsiesystem: Prinzip und Durchführung

Alle Patientinnen wurden mindestens einen Tag vor der stereotaktischen Vakuumbiopsie über die Vorgehensweise und mögliche Komplikationen aufgeklärt, anschließend erfolgte eine schriftliche Einwilligung. Auf Wunsch der Patientinnen erfolgte oftmals eine intravenöse Sedierung mittels titrierter Benzodiazepin-Gabe (1-5mg Midazolam, Dormicum, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland).

Die Vakuumbiopsie wurde in Bauchlage der Patientin am Stereotaxietisch mittels Mammotome[®] mit digitaler Bildgebung in Form von 5,5cm x 5,5cm großen Zielaufnahmen durchgeführt.

Nach einer Übersichtsaufnahme in 0° Strahlengang („Scout-view“), wurden Stereoaufnahmen in +15° und -15° Angulation angefertigt. Die Raumkoordinaten des Befundes wurden computerunterstützt berechnet und auf den „Autoguide“, eine PC-gesteuerte Nadelführung, per Datenleitung übertragen. Nach lokaler Anästhesie mit Xylocain mit 1:200.000 Adrenalinzusatz und kutaner Stichinzision wurde die 11-G-Nadel mittels Autoguide in Position gebracht und in gespanntem Zustand bis zur errechneten Läsionstiefe in die Brust vorgeschoben. Sogenannte „Prefire“-Aufnahmen in Stereotechnik dokumentierten die korrekte Nadellage vor dem Befund (Abbildung 1).

Abbildung 1: Stereoaufnahme („Prefire“-Aufnahme) vor Vakuumbiopsie (VB)



Interventionsbild (15° Stereobild „prefire“) einer 48-jährigen Patientin mit Mikrokalzifikationen BI-RADS® 4. Histologie: fibröse Mastopathie

Durch „Abfeuern“ der Nadel mittels Spannfedermechanismus wurde diese automatisch in Biopsieposition vorgeschoben. Eine erneute Dokumentation erfolgte mittels Stereoaufnahmen („Postfire“) (Abbildung 2).

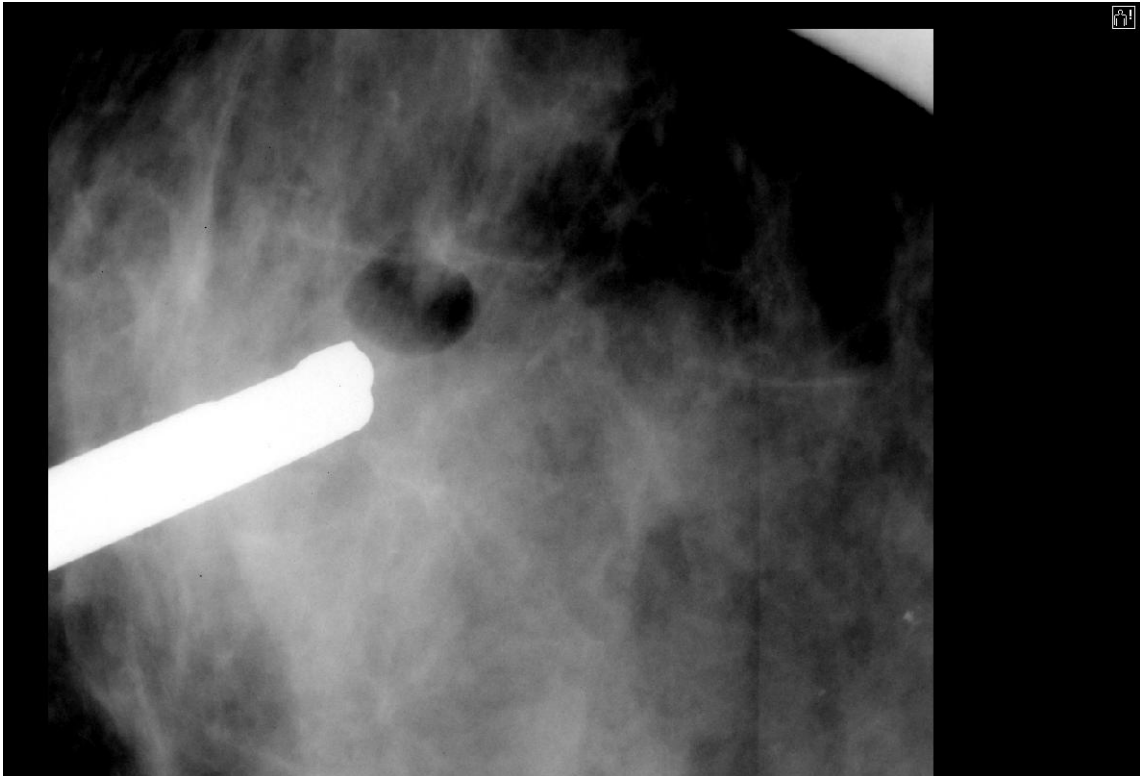
Abbildung 2: 15° angulierte Stereoaufnahme („Postfire“-Aufnahme) vor VB (gleiche Patientin wie in Abbildung 1)



Durch Unterdruck des Vakuumsystems wurde über eine seitliche Öffnung der Nadel das suspekte Gewebe in diese angesaugt und anschließend mit einem in der Nadel vorgeschobenen Rotationsmesser abgeschnitten. Das resezierte Gewebestück wurde nach Zurückziehen des Rotationsmessers vakuumassistent aus der Brust transportiert und konnte dann mit einer Pinzette entnommen werden. Die Mammotome-Nadel selbst verblieb dabei in unveränderter Position im suspekten Gewebeareal. Durch Drehung der Nadel und damit deren Biopsieöffnung im Uhrzeigersinn wurden gezielt 20 oder mehr Zylinder aus verschiedenen Richtungen (Uhrzeiten) entnommen. Dadurch konnte ein Gewebeareal von etwa 2cm Durchmesser entfernt werden. Während der Untersuchung wurde anfallendes Blut kontinuierlich mittels Vakuum abgesaugt. Mammografische Kontrollaufnahmen mittels Ausschnittmammografien (Abbildung 3) am Stereotaxietisch sowie eine Vollfeldmammografie nach der Biopsie am Mammografiegerät wurden

angefertigt, um zu beurteilen, ob der Befund anteilig (=repräsentativ), komplett oder nicht repräsentativ entfernt wurde.

Abbildung 3: 15° angulierte Stereoaufnahme nach VB (gleiche Patientin wie in Abbildungen 1 und 2)



Das Mikrokalkareal wurde durch die stereotaktische VB komplett entfernt. Nach der Intervention ist in der Biopsiehöhle Luft nachweisbar.

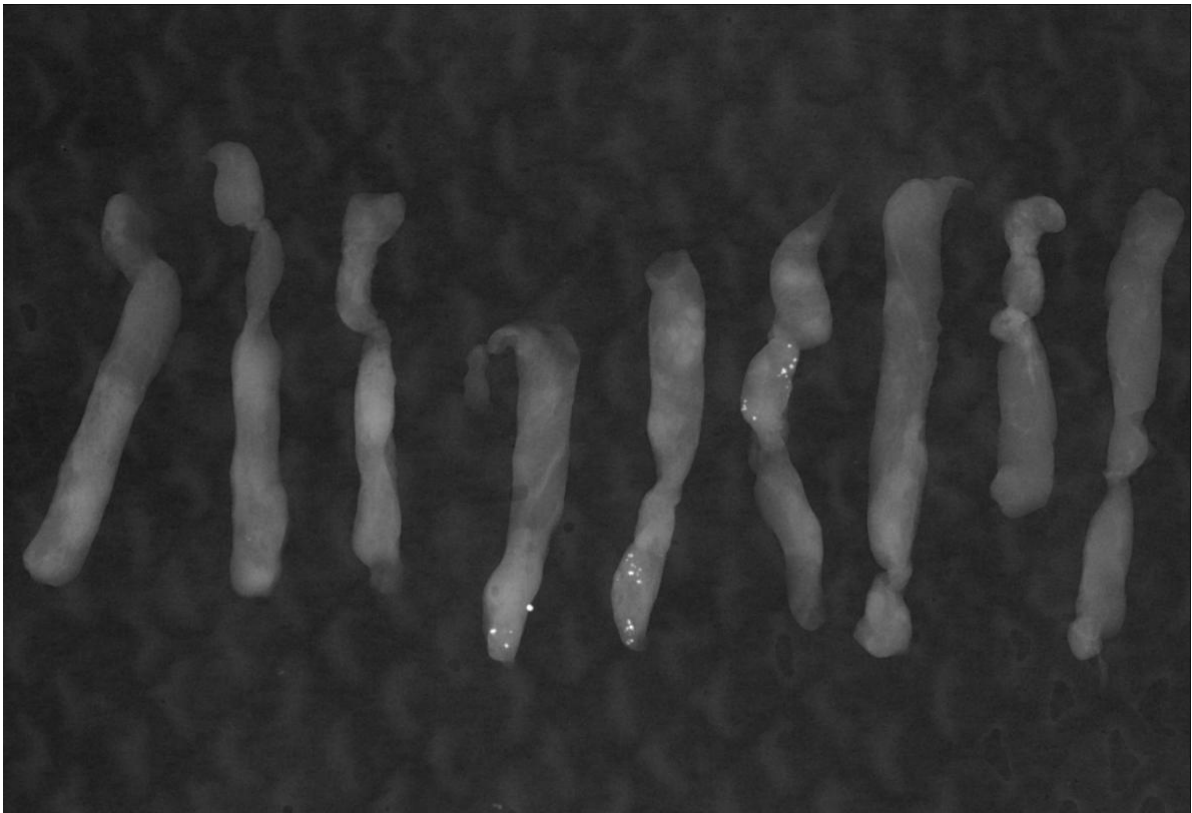
Im Falle einer kompletten Entfernung wurde optional ein röntgendichter Clip (MammoMark, Ethicon Endo-Surgery, Norderstedt, Deutschland) über die belassene Biopsie-Nadel im Hämatom platziert (Abbildung 4).

Abbildung 4: 15° angulierte Stereoaufnahme nach VB mit Markierungsclip (gleiche Patientin wie in Abbildungen 1-3)



Durch diese Markierung ließ sich die Läsionslokalisierung im Falle einer bei malignen Befunden erforderlichen Operation trotz komplett entfernten Mikrokalks wieder auffinden. Die Biopsiezylinder wurden vor Beendigung der Intervention am Mammografiegerät geröntgt, um eine suffiziente Mikrokalk-Entfernung zu dokumentieren (Abbildung 5).

Abbildung 5: Präparateradiografie (der gleichen Patientin wie in Abbildungen 1-4) mit Dokumentation des entfernten Mikrokalks



Die Biopsate wurden auf dem Röntgenfilm nach der Präparateradiografie nummeriert. Die Nummern der Mikrokalk-tragenden Präparate wurden dem Pathologen auf dem Anforderungsschein mitgeteilt, damit diese separat aufgearbeitet werden konnten.

War in den Zylindern kein Mikrokalk nachweisbar, und sah der Befund in der Mammografie unverändert aus, wurde die Entfernung per stereotaktischer Vakuumbiopsie als nicht repräsentativ beurteilt. Eine erneute Vakuumbiopsie oder eine operative Exzision wurde dann zur Befundabklärung empfohlen.

Die Interventionsdauer, gemessen von der Patientenlagerung auf dem Stereotaxietisch bis zur Entfernung der Biopsienadel, wurde den Interventionsprotokollen entnommen.

In Abbildung 6 sind die Komponenten des Mammotome® Vakuumbiopsiesystems dargestellt.

Abbildung 6: Das Mammotome® Vakuumbiopsie-System



Stereotaxietisch



Legende:

1 Stereotaxietisch, 2 Mammotome, 3 Autoguide, 4 Röntgenröhre

5.3 Patientinnenbefragung

Zur Erfassung von biopsiebedingten Schmerzen in der Brust wurden alle Patientinnen im Anschluss an die Vakuumbiopsie gebeten, diese mittels 5-Punkte-Score zu bewerten (0 = keine, 1 = leichte, 2 = mäßig starke, 3 = starke, 4 = unerträgliche Schmerzen). Außerdem wurden die Patientinnen befragt, ob sie im Falle einer erneuten histologisch abklärungsbedürftigen Brustläsion eher die Vakuumbiopsie oder eine operative Biopsie in Allgemeinanästhesie bevorzugen würden (Antwort: ja/nein). Mittlere Schmerzintensität und Streubreite wurden analysiert.

5.4 Beurteilung der Befundung nach BI-RADS®: Berechnung von positivem prädiktiven Wert (PPV) für Malignität, Sensitivität und Spezifität

Jede mammografisch suspekten Läsion wurde nach der BI-RADS® Klassifikation kategorisiert. Um eine Aussage über die Exaktheit dieser Befundung in die entsprechende BI-RADS® Kategorie zu treffen, wurde die nach erfolgreicher, d.h. repräsentativer oder kompletter, stereotaktischer Vakuumbiopsie entfernte Läsion histologisch untersucht und die Diagnose nach Benignität oder Malignität mit der zuvor gestellten BI-RADS® Kategorie korreliert. Der PPV, die Sensitivität und die Spezifität nach BI-RADS® sind Kennwerte zur Beurteilung dieser Klassifizierung.

5.4.1 PPV für Malignität nach BI-RADS®

Der PPV für Malignität wurde für jede BI-RADS® Kategorie nach folgender Formel berechnet:

PPV für BI-RADS® x = Anzahl maligner Läsionen von allen technisch erfolgreich biopsierten BI-RADS® x- Läsionen
(x = 2, 3, 4 oder 5)

5.4.2 Sensitivität nach BI-RADS®

Die Sensitivität wird nach folgender Formel berechnet:

Sensitivität = richtig Positive / alle Malignen

In richtig positive Aussagen gingen alle nach Mammografie befundenen Kategorien BI-RADS® 4 und 5 ein, die nach stereotaktischer Vakuumbiopsie histologisch Malignität zeigten. Als falsch negative Aussagen wurden nach erfolgter stereotaktischer Vakuumbiopsie maligne Befunde der Kategorien BI-RADS® 2 und 3 bewertet, so dass sich folgende Formel für die Berechnung der Sensitivität ergab:

Sensitivität = maligne BI-RADS[®] 4 und 5 Läsionen / alle Malignome BI-RADS[®]
2-5

5.4.3 Spezifität nach BI-RADS[®]

Die Spezifität wird nach folgender Formel berechnet:

Spezifität = richtig Negative / alle Benigen

Richtig negativ waren histologisch benigne diagnostizierte Läsionen der BI-RADS[®] Gruppen 2 und 3. Falsch positiv waren als BI-RADS[®] 4 oder 5 mammografisch befundene Läsionen, die histologisch benigne waren. Für die Berechnung der Spezifität ergab sich daraus:

Spezifität = benigne BI-RADS[®] 2 und 3 Läsionen / alle benigne Läsionen
BI-RADS[®] 2-5

5.5 Diagnostische Exaktheit der stereotaktischen Vakuumbiopsie:

Berechnung von Sensitivität, Spezifität, negativem und positiven prädiktiven Wert (NPV/PPV)

Die stereotaktische Vakuumbiopsie sollte auf ihre diagnostische Genauigkeit überprüft werden. Es wurden alle nach stereotaktischer VB operativ resezierten Läsionen analysiert. Histologische Diagnosen der stereotaktischen VB und operative Probeexzision (PE) wurden vergleichend beurteilt, um diskrepante Befunde zu evaluieren. Bei einem nach stereotaktischer Vakuumbiopsie als ADH (= benigne) diagnostizierten Befund, welcher im Operationspräparat Anteile eines DCIS oder eines IDC aufwies, handelte es sich um eine histologische Unterschätzung durch die stereotaktische Vakuumbiopsie. Wurde im Falle eines durch stereotaktische Vakuumbiopsie entfernten DCIS im Operationspräparat ein IDC nachgewiesen, wurde dies ebenfalls als Unterschätzung bewertet. Bei benigner Diagnose (außer ADH) nach Vakuumbiopsie erfolgte die Überprüfung der diagnostischen Exaktheit durch

mammografische Kontrollaufnahmen im Rahmen des Follow-Up. Wurde bei einer mammografischen Verlaufskontrolle bis zu 18 Monate nach stereotaktischer Vakuumbiopsie eine neue suspekte Läsion oder Progredienz der Läsion entdeckt und histologisch ein Karzinom nachgewiesen, wurde dies als falsch negativer Befund durch die Vakuumbiopsie gewertet.

5.5.1 Sensitivität der Vakuumbiopsie

Sensitivität = richtig Positive / richtig Positive + falsch Negative

Als richtig positiv wurden Ergebnisse bewertet, die sich sowohl nach Vakuumbiopsie als auch nach anschließender Operation (OP) als histologisch maligne erwiesen. Falsch negative Ergebnisse waren solche, die nach Vakuumbiopsie als benigne diagnostiziert wurden, im Follow-Up oder in der operativen PE jedoch Malignität zeigten. Hierzu wurden auch die mittels stereotaktischer VB diagnostizierten ADH gezählt, die sich im PE- /OP-Präparat als maligne erwiesen. Hieraus ergab sich für die Sensitivität:

Sensitivität = Maligne in stereotaktischer VB + OP / Maligne in stereotaktischer VB, OP oder Follow-Up

5.5.2 Spezifität der Vakuumbiopsie

Spezifität = richtig Negative / richtig Negative + falsch Positive

Richtig negative Werte sind nach durchgeführter Vakuumbiopsie als benigne diagnostizierte Befunde, die sich auch 18 Monate postinterventionell in der Mammografie der Verlaufskontrolle konstant zeigten, d.h. weiterhin keine Malignität aufwiesen. Die Fälle von ADH, die auch nach PE, bzw. 18 Monate postinterventionell die benigne histologische Diagnose der stereotaktischen VB bestätigten, gingen ebenfalls als richtig negativ in die Berechnung ein. Wenn eine Läsion histologisch nach Vakuumbiopsie eine maligne Entität aufwies, die sich im Operationspräparat nicht mehr finden ließ, bedeutete dies eine

komplette Entfernung des Karzinoms durch die stereotaktische Vakuumbiopsie und keine histologische Diskrepanz. Infolgedessen wurde die Spezifität wie folgt errechnet:

Spezifität = Benigne nach VB + Follow-Up oder PE (ADH) / alle Benigen

5.5.3 NPV & PPV für Malignität der Vakuumbiopsie

NPV = richtig Negative / richtig Negative + falsch Negative

Der NPV der Vakuumbiopsie bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass mittels stereotaktischer VB diagnostizierte, benigne Befunde auch in der operativen PE (bei ADH), bzw. im Follow-Up benigne sind. Falsch negative Werte waren solche, die sich im Follow-Up oder aber nach PE (bei ADH) als maligne herausstellten.

NPV = benigne bei Follow-Up oder nach PE (bei ADH) / benigne VB-Histologie

PPV = richtig Positive / richtig Positive + falsch Positive

Der PPV gibt an, wie zuverlässig ein Karzinom bereits durch die Vakuumbiopsie diagnostiziert werden kann.

PPV = maligne in VB + PE / alle Malignen

5.6 Statistik

Der positive Vorhersagewert für Malignität in den BI-RADS®-Klassen wurde mittels Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Dazu wurde das Signifikanzniveau des Chi-Quadrat-Wertes nach Pearson mittels JMP Version 7.0.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) bestimmt. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant definiert. Negativer prädiktiver Wert, positiver Vorhersagewert, Sensitivität und Spezifität wurden mittels Vierfeldertafel

berechnet. Für die graphische Darstellung wurde Microsoft® Excel 2002 SP3 verwendet.

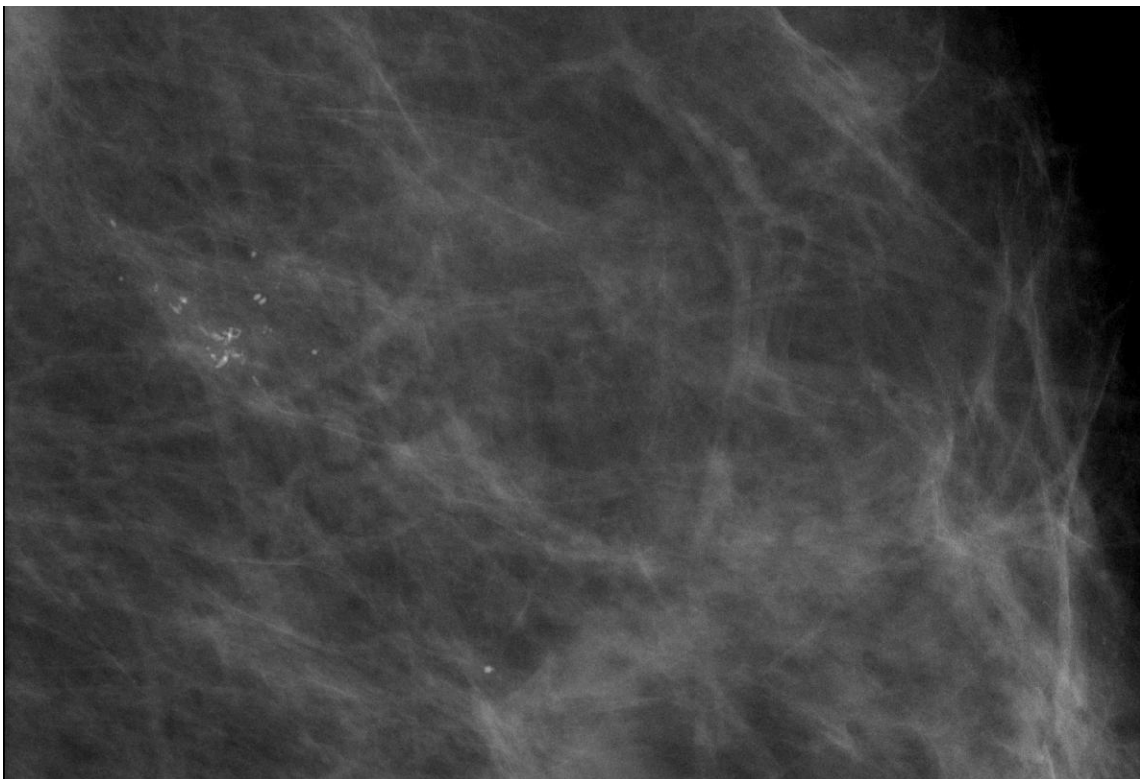
6. Ergebnisse

6.1 Patientinnen und Läsionen

Bei 856 Patientinnen mit 953 abklärungsbedürftigen mammografisch detektierten Läsionen wurde im Zeitraum von April 1999 bis August 2007 eine stereotaktische Vakuumbiopsie (VB) durchgeführt.

Die Indikation zur VB erfolgte in 97,9% (n = 933) aufgrund suspekter Mikrokalzifikationen (Abbildung 7), in 2,1% (n = 20) aufgrund von Verdichtungen oder Architekturstörungen.

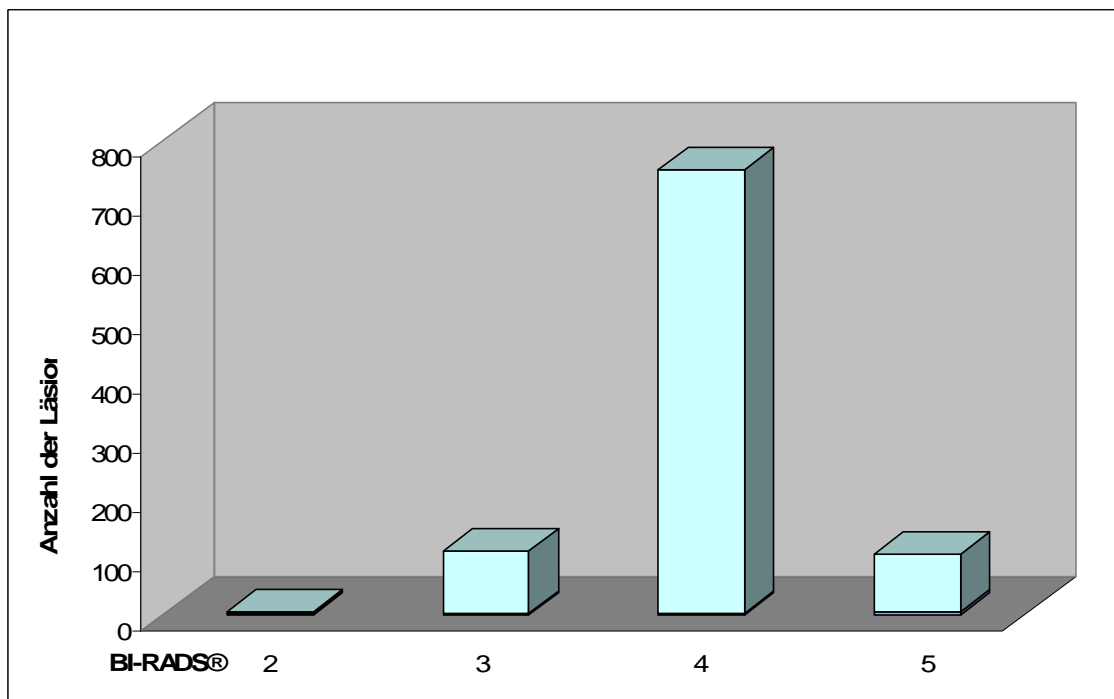
Abbildung 7: Beispielmammografie mit segmental gruppiertem, pleomorphem Mikrokalk (BI-RADS® 4)



Vergrößerungsaufnahme in MLO-Strahlengang einer 57-jährigen Patientin mit segmental gruppierten Mikrokalzifikationen BI-RADS® 4. Histologie: DCIS

Die meisten der zu biopsierenden Befunde gehörten der Kategorie BI-RADS® 4 an (n = 748; 78,5%), gefolgt von Läsionen der Klasse BI-RADS® 3 (n = 104; 10,9%). Hochgradig malignomsuspekte Fälle – entsprechend BI-RADS® 5 - wurden 98 mal biopsiert (10,3%). Drei zur VB zugewiesene Patientinnen wiesen Läsionen der Gruppe BI-RADS® 2 auf (0,3%). In diesen Fällen wurden die Patientinnen von externen Zuweisern bereits über eine Biopsie aufgeklärt und wünschten daher die histologische Abklärung (Abbildung 8).

Abbildung 8: Kategorisierung der Läsionen nach BI-RADS®



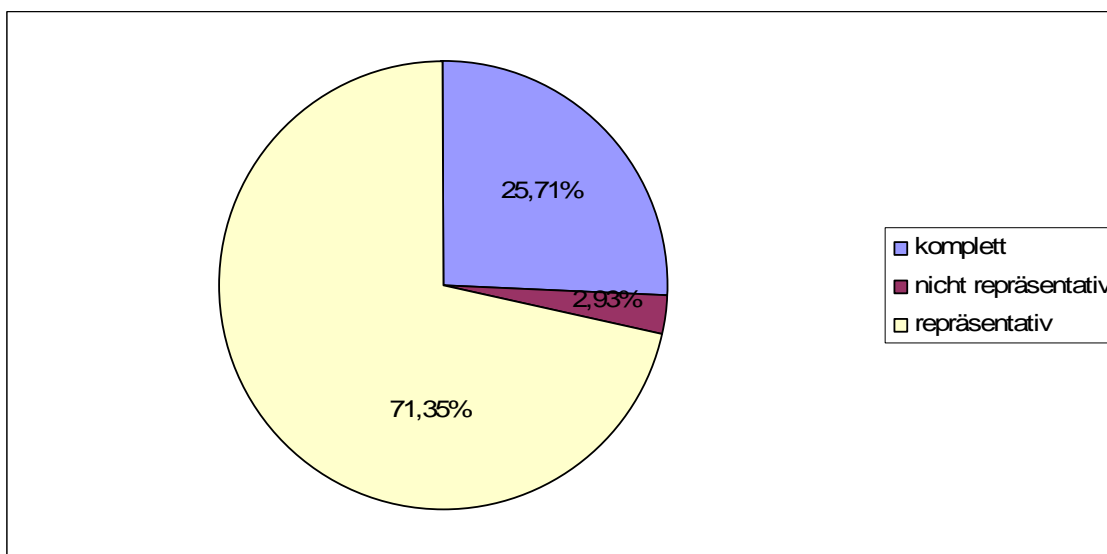
6.2 Dauer des Eingriffs und Läsionsgröße

Die stereotaktische Vakuumbiopsie dauerte durchschnittlich pro Läsion 56,3 Minuten (Streuung 17 bis 185 Minuten). Dabei wurden pro Läsion zwischen 4 und 72, im Mittel 24,8 Gewebezylinder entfernt. Die Läsionsgröße variierte zwischen 2 mm und 120 mm, im Mittel 17,2 mm.

6.3 Läsionsentfernung

Anhand der postinterventionellen Mammografien wurden 25,7% der Läsionen (n = 245) komplett, 71,4% (n = 680) repräsentativ und 2,9% (n = 28) nicht repräsentativ entfernt (Abbildung 9). Das weitere Vorgehen bei nicht repräsentativ entfernten Läsionen ist in Kapitel 6.6 beschrieben.

Abbildung 9: Läsionsentfernung durch stereotaktische VB



6.4 Technische Fehlrate und Interventionsabbrüche

Bei 7 (0,7%) Interventionen konnte aufgrund technischer Fehler keine Gewebeentnahme durch stereotaktische Vakuumbiopsie erzielt werden: ursächlich war ein Gerätedefekt in einem Fall, die übrigen Läsionen waren aufgrund ihrer pectoralis-, gefäßnahen- bzw. axillanahen Lage nicht am Stereotaxietisch einstellbar. Diese Patientinnen wurden im Fall von wahrscheinlich benignen Läsionen (BI-RADS[®] 3, n = 1) nach 6 Monaten und nach 18 Monaten mammografisch kontrolliert. Bei Läsionen der Kategorien BI-RADS[®] 4 (n = 6) wurde eine operative Biopsie durchgeführt.

In einem Fall (0,1%) musste die Intervention aufgrund unerträglicher Schmerzen nach 11 entfernten Biopsaten abgebrochen werden. Die Gewebezyylinder zeigten sich in Bezug auf entfernten Mikrokalk als

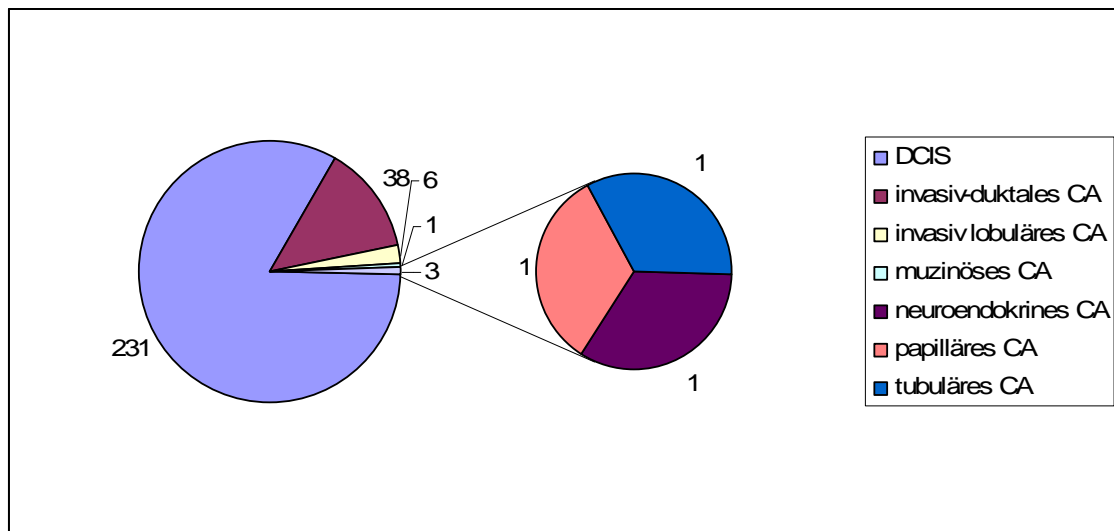
repräsentativ, und die histologische Untersuchung ergab ein benignes Ergebnis, weswegen eine erneute Biopsie unnötig war. Bisherige mammografische Kontrollen zeigten weiterhin keinen malignomsuspekten Herd. Bei 49 Interventionen traten stärkere Blutungen auf (5,1%), wobei in 1,8% davon (n = 17) die Biopsie vorzeitig beendet werden musste (< 20 Biopsatzylinder). In allen Fällen konnte durch die sich anschließenden Präparateradiografien, Ausschnitt- und Vollfeldmammografien eine komplette bzw. repräsentative, d.h. erfolgreiche Läsionsentfernung diagnostiziert werden.

6.5 Histologische Ergebnisse der stereotaktischen Vakuumbiopsie bei erfolgreich biopsierten Läsionen (n = 925)

6.5.1 Maligne Läsionen nach Vakuumbiopsie, PPV für Malignität und Sensitivität nach BI-RADS®

Insgesamt ergab die stereotaktische VB in 30,2% (n = 279) der biopsierten Läsionen maligne und in 69,8% (n = 646) benigne Histologien. Unter den Malignomen waren duktale in-situ Karzinome (DCIS) mit 82,8% (n = 231) am häufigsten vertreten. Invasiv duktale Karzinome (IDC) kamen in 13,6% (n = 38) vor. Invasiv lobuläre Karzinome (ILC) stellten 2,2% (n = 6) aller Malignome. Muzinöse, neuroendokrine, papilläre oder tubuläre Karzinome traten jeweils zu 0,4% (n = 1) auf (Abbildung 10).

Abbildung 10: Verteilung maligner Läsionen nach stereotaktischer VB (n = 279)



Entsprechend der BI-RADS[®] Klassifikation stieg der positive prädiktive Wert (PPV) für Malignität mit steigender BI-RADS[®] Klasse von 0% (n = 0 von 3) bei Läsionen der Kategorie BI-RADS[®] 2 auf 15,8% (n = 16 von 101) für BI-RADS[®] 3 Läsionen auf 26,5% (n = 193 von 728) bei BI-RADS[®] 4 Läsionen bis auf 75,3% (n = 70 von 93) bei Befunden der Klasse BI-RADS[®] 5 (Tabelle 3).

Tabelle 3: Kontingenztabelle des positiven Vorhersagewerts (PPV) für Malignität analysiert nach BI-RADS[®]

Häufigkeiten	benigne	maligne	Gesamtsumme von BI-RADS [®] Läsionen	PPV
BI-RADS [®] 2	3	0	3	0,0%
BI-RADS [®] 3	85	16	101	15,8%
BI-RADS [®] 4	535	193	728	26,5%
BI-RADS [®] 5	23	70	93	75,3%
Gesamtsumme	646	279	925	

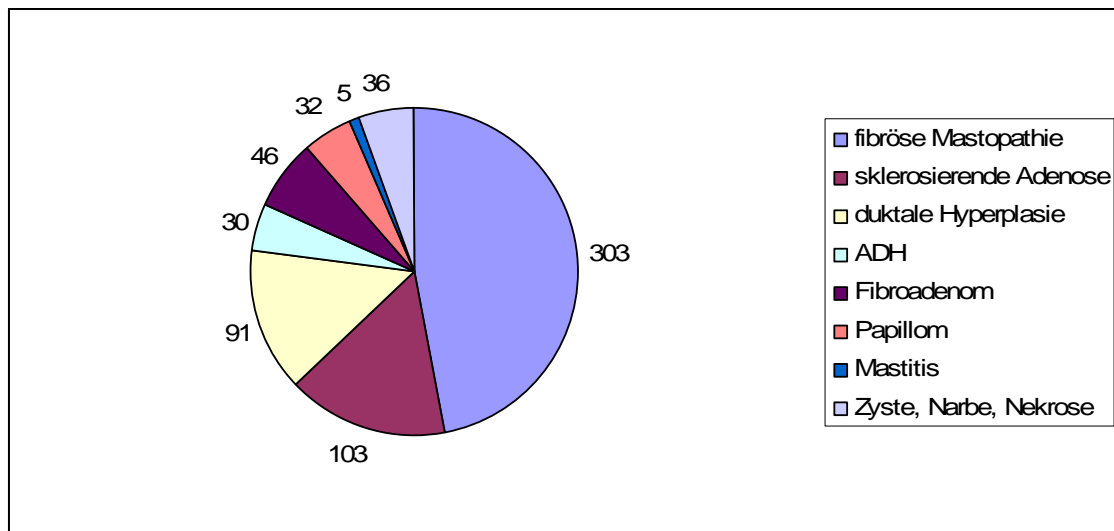
Bei der Berechnung des PPV für Malignität nach BI-RADS® Kategorie 2 ergab sich ein Wert von 0% (n = 0 von 3), für die Kategorie BI-RADS® 3 allein errechnete sich ein Wert von 15,8% (n = 16 von 101). Hierbei wiesen jedoch mehr als 20% der Felder der Kontingenztabelle Werte < 5 auf, weswegen der Chi-Quadrat-Test als nicht valide einzustufen war. Es wurde deshalb eine Analyse unter Zusammenfassung der Kategorien BI-RADS® 2 und 3 mit einem entsprechenden PPV von 15,4% (n = 16 von 104) vorgenommen. Bei der Gegenüberstellung der BI-RADS® Kategorien bestand ein hoch signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für Malignität ($p < 0,0001$). Für die Sensitivität von BI-RADS® für Malignität errechnete sich ein Wert von 94,3%.

6.5.2 Benigne Läsionen nach Vakuumbiopsie und Spezifität nach BI-RADS®

Die meisten benignen Veränderungen waren mastopathische Läsionen wie fibröse Mastopathien (n = 303; 46,9%), sklerosierende Adenosen (n = 103; 15,9%), gefolgt von duktalem Hyperplasien (n = 91; 14,1%) und atypisch duktalem Hyperplasien (ADH) (n = 30; 4,6%).

Weitere Befunde waren Fibroadenome (n = 46; 7,1%), Papillome (n = 32; 5,0%) und Mastitiden (n = 5; 0,8%). Zysten, Narben und Fettgewebsnekrosen kamen zusammen in 5,6% (n = 36) der Fälle vor (Abbildung 11).

Abbildung 11: Verteilung benigner Läsionen nach stereotaktischer VB



Die Spezifität der BI-RADS® Kategorisierung lag bei 13,6%.

6.6 Korrelation der histologischen Befunde von Vakuumbiopsie und operativer Biopsie: histologische Übereinstimmung und Unterschätzung

Im Fall von nicht repräsentativ entfernten Läsionen, malignen Befunden sowie atypisch duktalem Hyperplasien (ADH) nach erfolgter stereotaktischer Vakuumbiopsie wurde allen Patientinnen eine weitere diagnostische Befundabklärung empfohlen.

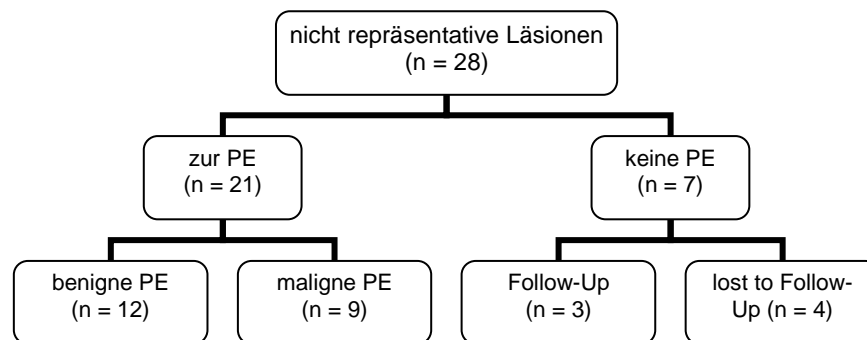
6.6.1 Mittels stereotaktischer VB nicht repräsentativ entfernte Läsionen

Patientinnen, deren mittels VB entfernte Gewebezyylinder mit benigner Histologie als nicht repräsentativ eingeordnet worden waren, wurde zu einer erneuten VB oder einer chirurgischen Probeexzision geraten. Von 28 Patientinnen entschieden sich 7 (zwei Patientinnen mit Befunden der Kategorie BI-RADS® 3 und 5 Patientinnen mit Befunden der Kategorie BI-RADS® 4) gegen eine weitere Abklärung. Drei der Patientinnen mit BI-RADS® 4 Läsionen nahmen an mammografischen Verlaufskontrollen im Rahmen des Follow-Up teil

und zeigten Befundkonstanz. Die übrigen 4 Patientinnen erschienen nicht zum Follow-Up (lost to Follow-Up, siehe Abbildung 12).

Bei 12 Patientinnen mit nicht repräsentativen Befunden der Kategorie BI-RADS[®] 4 ergab sich im Exzidat eine benigne Diagnose. Malignität zeigte sich in 9 Fällen: 5 DCIS bei Läsionen der Kategorie BI-RADS[®] 5, 2 DCIS bei Kategorie BI-RADS[®] 4, 1 DCIS bei Kategorie BI-RADS[®] 3 und 1 IDC bei Kategorie BI-RADS[®] 4.

Abbildung 12: Procedere bei mittels stereotaktischer VB nicht repräsentativ entfernten Läsionen



6.6.2 Durch stereotaktische VB diagnostizierte ADH

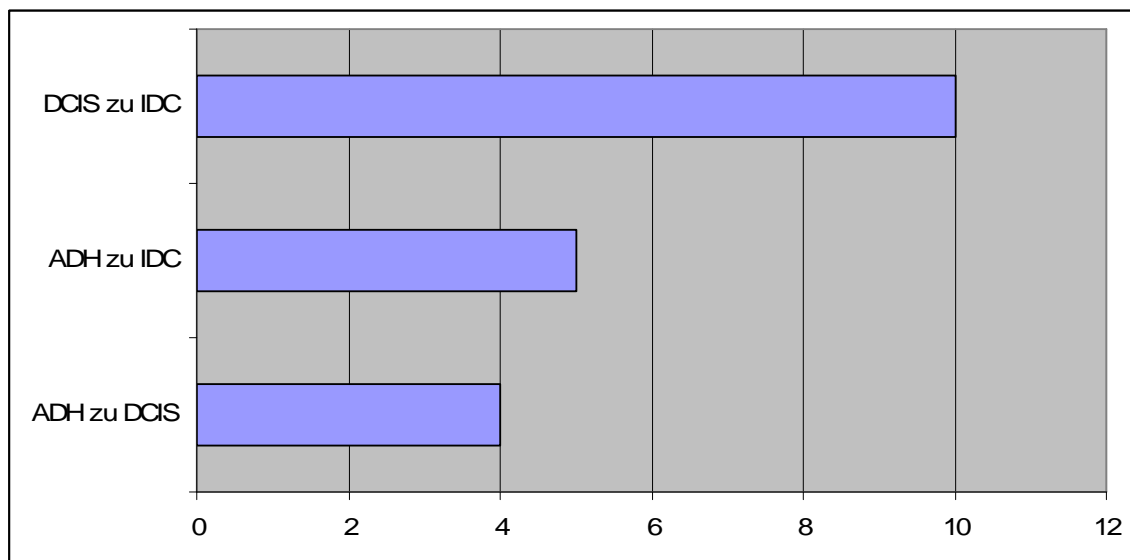
Durch die VB wurde in 4,6% (n = 30) der benignen Biopsien histologisch die Diagnose einer ADH gestellt. In 18 Fällen wurde diese Diagnose postoperativ bestätigt. Eine histologische Unterschätzung im Vergleich zur operativen PE trat in 30% (n = 9) davon auf. Hier wurden folgende höhergradige Befunde festgestellt: 4 DCIS und 5 IDC (Abbildung 13). Drei der Patientinnen mit einer ADH lehnten bisher die Operation ab und werden weiterhin mammografisch kontrolliert. Ein Neuauftreten suspekter Mikrokalzifikationen oder Opazitäten war bei diesen Patientinnen bisher nicht zu verzeichnen.

6.6.3 Diskrepanze maligne Befunde nach stereotaktischer VB und OP

Drei Patientinnen, bei denen mittels VB ein DCIS gesichert wurde, entschieden sich für eine Operation in einem auswärtigen Krankenhaus, daher liegt hier keine weitere Histologie vor.

In 26 (9,4%) der operierten 276 malignen Fälle waren die Karzinome mittels stereotaktischer Vakuumbiopsie komplett entfernt worden und somit nicht mehr im OP-Präparat nachweisbar. Bei 4 (10,5%) von 38 Biopsaten, in welchen durch die VB ein invasiv duktales Karzinom festgestellt wurde, fand sich postoperativ lediglich DCIS. Sowohl die Komplettentfernung einer malignen Veränderung als auch des invasiven Karzinomanteils bei DCIS durch die stereotaktische VB wurden nicht als Diskrepanz bewertet, sondern als richtig positiver Befund. In 4,3% (n = 10 von 231) der DCIS wurde in der VB die Diagnose unterschätzt: 10 mittels stereotaktischer VB entfernte DCIS wiesen im OP-Präparat Anteile eines IDC auf (Abbildung 13).

Abbildung 13: Verteilung histologisch unterschätzter Befunde nach stereotaktischer VB im Vergleich zur chirurgischen Exzision (n = 19)



(Bsp.: ADH zu DCIS bedeutet, dass die histologische Diagnose nach VB ADH war und in der anschließenden OP DCIS-Anteile nachgewiesen wurden)

6.7 Follow-Up, Diagnostische Sicherheit der Vakuumbiopsie (NPV/PPV/ Sensitivität/Spezifität)

Allen Patientinnen mit benigner Histologie nach repräsentativer oder kompletter Vakuumbiopsie wurde empfohlen, sich zu einer Kontrollmammografie nach 6 Monaten und nach weiteren 12 Monaten wieder vorzustellen. Die drei bereits in Kapitel 6.6.2 erwähnten Patientinnen, bei denen mittels stereotaktischer VB eine ADH diagnostiziert wurde, und die sich gegen eine PE und für die weitere mammografische Kontrolle entschieden, wurden bei den Berechnungen für NPV und Spezifität berücksichtigt. Bei 542 Biopsien lag das Interventionsdatum mindestens 18 Monate vor dem Zeitpunkt der Datenerhebung, diese wurden zur Analyse des Follow-Up herangezogen.

Zur 6 Monats-Kontrolle haben sich 21,2 % (n = 115 von insgesamt 542) der Patientinnen zu einer Mammografie wieder eingefunden. 95,7% dieser Patientinnen (n = 110 von 115) wiesen einen im Vergleich zur Mammografie nach VB konstanten Befund auf, d.h. die Mammografien ließen hier keinen neu hinzugekommenen, suspekten Mikrokalk oder progrediente Opazität erkennen. Bei 4,3% (n = 5 von 115) der Patientinnen fand eine erneute Vakuumbiopsie aufgrund suspekter Befunde statt, in 4 Fällen aufgrund von neu hinzugekommenem Mikrokalk, in einem Fall aufgrund einer Gewebeverdichtung. Das histologische Ergebnis war in allen Fällen benigne. Zur Verlaufskontrolle nach weiteren 12 Monaten, d.h. 18 Monate nach stereotaktischer Vakuumbiopsie, erschienen 46,7% (n = 253 von 542) der Patientinnen. 97,6% (n = 247 von 253) zeigten Befundkonstanz. Die Indikation zur erneuten bioptischen Sicherung wegen Zunahme suspekten Mikrokalks wurde in 6 Fällen gestellt. In 5 dieser 6 Biopsiepräparate konnte histologisch keine Malignität nachgewiesen werden. Deutlich progredienter Mikrokalk, der durch eine erneute Vakuumbiopsie entfernt, histologisch untersucht und als bösartig diagnostiziert wurde, kam in 0,4% der Fälle (n = 1 von 253) vor. Aus diesem einen falsch negativen Befund, der bei der mammografischen Kontrolle auffiel, sowie der neun falsch negativen Befunde von ADH, die sich nach operativer PE als maligne herausstellten, errechneten sich ein negativer prädiktiver Wert der stereotaktischen VB für Malignität von 96,5% sowie eine

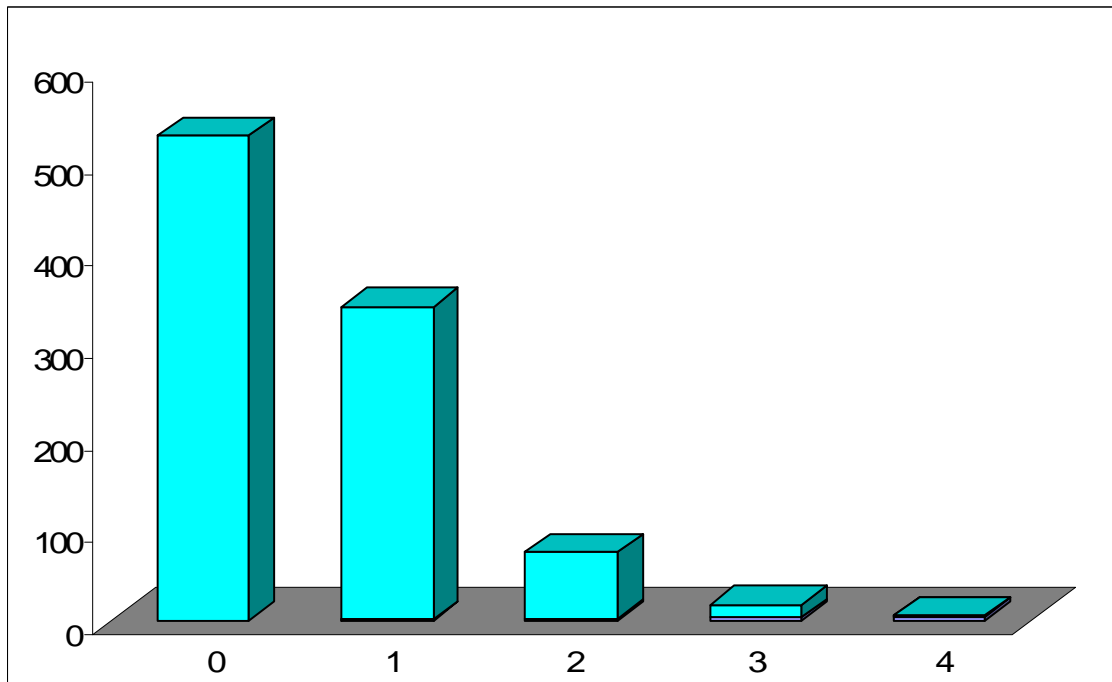
Sensitivität der stereotaktischen Vakuumbiopsie von 96,5%. Für die Spezifität der stereotaktischen Vakuumbiopsie ergab sich aus den 253 richtig negativen Fällen (Follow-Up), den 18 richtig negativen Fällen von ADH (nach PE) sowie den 3 richtig negativen Fällen von ADH, die eine PE ablehnten und in bisherigen mammografischen Kontrollen Befundkonstanz zeigten, ein Wert von 100% (n = 274 von 274). Auch der PPV für Malignität der VB betrug aufgrund fehlender falsch positiver (=fälschlich maligne diagnostizierter) Befunde 100%.

6.8 Patientinnenbefragung: Schmerzen und Akzeptanz

Patientinnen, bei denen mehrere Biopsien durchgeführt wurden, z. B. bei multifokalen suspekten Befunden oder aber in zeitlichem Abstand bei progredientem, verdächtigen Mikrokalk, wurden gebeten, jede Intervention einzeln zu bewerten.

In 55,2% (n = 526 von 953) der Fälle wurden im Laufe des Eingriffs keine Schmerzen in der Brust verspürt, in 35,7% (n = 340) wurden leichte Schmerzen beklagt, in 7,6% (n = 72) mäßig starke Schmerzen. Starke Schmerzen wurden in 1,5% (n = 14) der Fälle beschrieben. Eine Patientin (0,1%) beschrieb die Schmerzen als unerträglich, weswegen die Intervention vorzeitig abgebrochen werden musste (Abbildung 14).

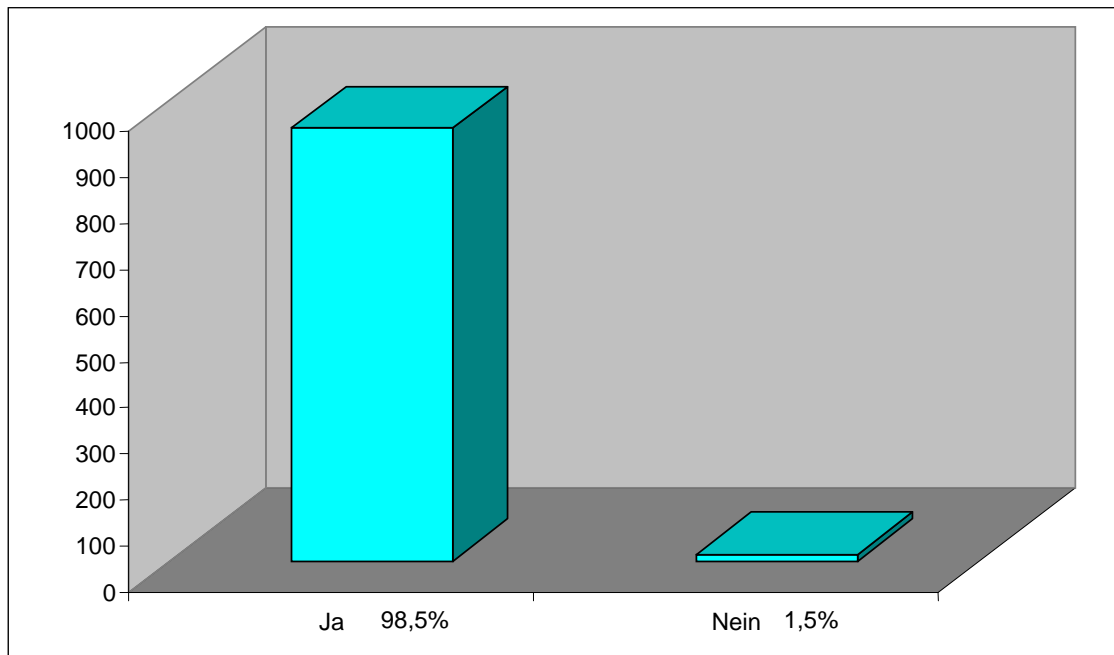
Abbildung 14: Biopsiebedingte Schmerzen in der Brust, bewertet anhand einer Schmerzskala von 0-4



(0 = keine Schmerzen; 1 = leichte Schmerzen; 2 = mäßig starke Schmerzen; 3 = starke Schmerzen; 4 = unerträgliche Schmerzen)

In 98,5% der Fälle (n = 939) würden sich die Patientinnen im Falle einer erneuten suspekten Mammaläsion nochmals für die Vakuumbiopsie entscheiden. 1,5% (n = 14) der Patientinnen würden in entsprechender Situation eine Operation in Allgemeinanästhesie anstelle einer stereotaktischen Vakuumbiopsie bevorzugen (Abbildung 15).

Abbildung 15: Anhand von Patientinnenbefragung ermittelte Akzeptanz der stereotaktischen VB



(Frage: „Würden Sie sich im Falle einer künftig histologisch abklärungsbedürftigen Mammaläsion erneut einer Vakuumbiopsie unterziehen?“)

6.9 Unerwünschte Ereignisse

Die Intervention beeinträchtigende, stärkere Blutungen traten in insgesamt 49 Fällen auf (5,1%). Eine Patientin (0,1%) wurde sicherheitshalber infolge einer postinterventionellen Blutung stationär zur Überwachung für einen Tag aufgenommen. Relevante Hämatoome (>2cm) wurden in 1,0% (n = 10) der Fälle mammografisch beobachtet. Zwei Patientinnen (0,2%) zeigten eine vasovagale Reaktion mit Hypotonie während oder nach der Intervention. Bei einer Patientin (0,1%) kam es zu Dyspnoe. Insgesamt kam es bei 62 Patientinnen (6,5%) zu unerwünschten Ereignissen, die ausnahmslos durch konservative Maßnahmen beherrscht werden konnten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

7. Diskussion der Ergebnisse

7.1 Technische Fehlrate und Interventionsabbrüche

Die geplante VB konnte in 99,3% der Fälle technisch erfolgreich durchgeführt werden, in 0,7% der Interventionen konnten wegen technischen Versagens oder einer nicht einstellbaren Lage der Läsionen keine Biopsate gewonnen werden. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Untersuchern publiziert. Kettritz et al. [53] berichten über eine Fehlrate von 1,6%, welche jedoch auch nicht repräsentative Probeentnahmen einschloss. Die technische Fehlrate abzüglich dieser nicht repräsentativen Biopsien betrug 0,9%. In der Metaanalyse von Fahrbach et al. [73] trat technisches Versagen in 1,5% aller Biopsien auf.

7.2 Läsionsentfernung und Dauer des Eingriffs

Die Präparateradiografien sowie die im Anschluss an die stereotaktische VB durchgeführten Mammografien dokumentierten in der vorliegenden Analyse eine erfolgreiche Biopsie mit komplett oder repräsentativ entfernter Läsion in 925 von 953 Fällen (97,1%). Vergleichbare Raten von 94,6% [74], 95,1% [75] und 98,1% [76] erfolgreicher Biopsien anderer Studien belegen, dass die stereotaktische Vakuumbiopsie eine zuverlässige Methode zur diagnostischen Abklärung mammografisch suspekter Läsionen ist. Da mammografisch nicht repräsentativ entfernte Läsionen eine erhebliche Malignomrate (in der vorliegenden Studie $n = 9$ von 28; 32,1%) zeigen, ist eine erneute histologische Sicherung zu empfehlen.

Die mittlere Interventionsdauer, gemessen von der Patientenlagerung auf dem Stereotaxietisch bis zur Entfernung der Biopsienadel, betrug 56,3 Minuten und schloss die Dauer für die Anfertigung der Ziel-, Übersicht-, Stereoaufnahmen, die Wartezeit bis zum Wirkungseintritt der Lokalanästhesie ein. Diebold et al. [76] berichteten über eine mittlere Biopsiezeit von 40,2 Minuten ohne Einbezug der Vorbereitungszeit. Dies dürfte einer ähnlichen Interventionszeit entsprechen.

7.3 Histologische Ergebnisse der stereotaktischen VB

In unserem Patientinnenkollektiv stellten sich 69,8% der Läsionen als benigne heraus, 30,2% als maligne. In der Literatur wurden Malignitätsraten von 21,7% bis 26,3% [53, 54, 73] erhoben. Im Vergleich mit diesen Ergebnissen sollte jedoch der unterschiedlich hohe Anteil von Mikrokalk aller Läsionen beachtet werden: die erhöhte Rate für Malignität steht möglicherweise in Zusammenhang mit einem Mikrokalkanteil von 98,6% in dieser Studie, verglichen mit 78,9% Mikroverkalkungen bei Kettritz et al. [53] und 77,3% bei Fahrbach et al. [73]. Gleichmaßen durch den hohen Anteil an Mikrokalk könnte die hohe Rate von 82,8% in-situ Karzinomen erklärt werden. In bisherigen Erhebungen lag der Prozentsatz von DCIS, bezogen auf alle Malignome bei 59,3% [73], bzw. bei 67,5% [53].

7.4 PPV für Malignität nach BI-RADS®

Die in dieser Arbeit ermittelte Malignitätsrate von 15,8% für Läsionen der Kategorie BI-RADS® 3 überschreitet die Malignitätswahrscheinlichkeit des ACR von < 2% bei BI-RADS® 3 Läsionen deutlich. Sie ist jedoch vergleichbar mit dem Ergebnis einer Studie von Kettritz et al. [77], in welcher der positive Vorhersagewert für Malignität für Läsionen der Kategorie BI-RADS® 3 bei 19,2% lag. In anderen Zentren wurde der empfohlene Prozentsatz für Malignität von BI-RADS® 3 Läsionen von < 2% ebenfalls überschritten und lag bei 5,9% [33], bei 7,5% [78], und bei 11,9% [79]. Ursächlich könnten unterschiedliche Patientenkollektive und unterschiedliche Klassifizierung der BI-RADS® 3-Läsionen sein. Ein positiver prädiktiver Wert für Malignität von bis zu 2% bezieht sich auf das Entartungsrisiko für wahrscheinlich gutartige BI-RADS® 3 Läsionen, die im Rahmen von langjährig durchgeführten Follow-Ups mammografisch kontrolliert wurden. In dieser Arbeit wurden jedoch in Ausnahmefällen biopsierte Befunde der Kategorie BI-RADS® 3 analysiert, zum Beispiel aufgrund neu aufgetretener Läsionen, so dass das Entartungsrisiko für diese Gruppe entsprechend höher lag. Eine weitere Rolle spielt außerdem die Präsenz von Mikrokalk und dessen Gruppierung [33, 80]: BI-RADS® 3

Läsionen, die Mikrokalk enthalten, zeigen eine höhere Malignomrate und sind weniger eindeutig zu klassifizieren als Befunde ohne Mikrokalk. Daher sollten Läsionen der Kategorie BI-RADS® 3 mit und ohne Mikrokalk unterschiedlich behandelt werden. In der vorliegenden Studie waren 99,0% (n = 104 von 105) der biopsierten BI-RADS® 3 Läsionen mit Mikrokalk assoziiert.

73,5% aller BI-RADS® 4 Läsionen erwiesen sich als benigne. Dieser Anteil, der mit Literaturdaten übereinstimmt, welche Benignitätsraten von 64,7% [77] bis 82,4% [33] zeigen, mag hoch erscheinen, um einen wenn auch minimal invasiven Eingriff zu rechtfertigen. Jedoch erfüllt diese Rate das für BI-RADS® 4 geforderte Malignitätsrisiko von 2-94% (Literatur: BI-RADS®-Lexikon). Die stereotaktische VB ist deswegen als minimal invasive Methode Mittel der Wahl zur Abklärung von suspekten Befunden der Gruppe BI-RADS® 4. Sie macht bei knapp 1/3 dieser Patientinnen eine operative Biopsie unnötig und kann bei 2/3 der Frauen ein Malignom sicher ausschließen.

Die vom ACR geforderte Malignomwahrscheinlichkeit von > 95% für Läsionen der Kategorie BI-RADS® 5 wurde in dieser Studie mit 75,3% unterschritten. Ein vergleichbares Ergebnis fand sich in einer Analyse von Mendez et al. [80] mit 79,4%. In anderen Studien lag der PPV für Malignität der Kategorie BI-RADS® 5 zwischen 81,4% und 97,1% [81]. Nach Liberman et al. [82] kann der PPV für Malignität der einzelnen BI-RADS® Kategorien in unterschiedlichen Patientinnenpopulationen variieren. Schwierigkeiten bei der definitiven Zuordnung von Mikrokalk in BI-RADS® Kategorien wurden von verschiedenen Autoren beschrieben [33, 79, 77, 83]. Insbesondere ist die Unterscheidung zwischen rundem/ovalen und regional/segmental angeordnetem Mikrokalk der Größenordnung 5mm-10mm Durchmesser nicht immer eindeutig [33].

Berg et al. [84], Gülsün et al. [85], Zuiani et al. [79] und Müller-Schimpfle et al. [33] wiesen bei der BI-RADS® Kategorisierung auf die Subjektivität des jeweiligen Befunders und die dadurch bedingte Inter- und Intraobservervariabilität hin.

7.5 Follow-Up, Diagnostische Sicherheit der Vakuumbiopsie (NPV/PPV/ Sensitivität/Spezifität)

Ausgehend von Follow-Up-Daten bis zu 18 Monaten nach stereotaktischer VB wurden - aufgrund eines falsch negativen Falles, der bei der mammografischen Kontrolle auffiel, sowie 9 Fällen unterschätzter ADH, die sich in der anschließenden PE als maligne zeigten – ein NPV von 96,5% und eine Sensitivität der stereotaktischen VB von 96,5% erzielt. Im Rahmen des Follow-Up, welches ebenfalls über 18 Monate nach stereotaktischer Vakuumbiopsie geführt wurde, traten in der Studie von Kettritz et al. [77] zwei Fälle von falsch negativen Befunden auf, woraus sich ein NPV von 99,1% und eine Sensitivität von 98,8% ergab. Jackman et al. [86] beobachteten in ihrer Langzeitstudie aus dem Jahr 2008 die Patientinnen mit benigner Diagnose nach VB im Rahmen des Follow-Up über einen Zeitraum von 24 Monaten oder länger und ermittelten einen NPV von 99,3% und eine Sensitivität von 99,0%. Angesichts der Tatsache, dass in den Studien von Kettritz et al. sowie Jackman et al. die mittels stereotaktischer VB unterschätzten Fälle von ADH nicht in die Berechnung von NPV und Sensitivität mit einbezogen wurden, sind die Ergebnisse durchaus vergleichbar. Eine Spezifität und ein PPV von 100% konnten in der vorliegenden sowie in allen anderen Studien erreicht werden, da es keine falsch positiven Befunde, d.h. fälschlich in der VB maligne diagnostizierte Läsionen gab.

Diese Resultate zeigen, dass ein durch die stereotaktische VB nach repräsentativer oder kompletter Läsionsentfernung als negativ bewerteter Befund in höchstem Maße zuverlässig ist und eine Operation zur Diagnosestellung ersetzen kann.

7.6 Histologische Unterschätzung durch stereotaktische VB

Bei 10 der 231 der Patientinnen (4,3%) mit einem DCIS in der Biopsie wurde operativ ein invasiver Tumor nachgewiesen. Diese Unterschätzungsrate von DCIS zu IDC ist geringer als bisherige Publikationen zeigen: in der Metaanalyse von Hoorntje et al. [87] betrug die Unterschätzungsrate 10,6%, in der

Metaanalyse von Fahrbach et al. [73] 13,7% und in einer Studie von Lourenco et al. [88] 28,7%. Der geringere Prozentsatz an Unterschätzungen von in-situ zu invasiven Karzinomen in der vorliegenden Studie könnte mit der Anzahl der entfernten Gewebezyylinder pro Läsion in Zusammenhang stehen: es wurden durchschnittlich 24,8 Proben pro Läsion entfernt, wohingegen in den Vergleichsstudien die Anzahl zwischen 8,0 [88] und 13,3 [73] liegt. Lourenco et al. [88] wiesen darauf hin, dass die Zahl der Unterschätzungen anstieg, je weniger Gewebeproben gewonnen würden. Daher ist korrespondierend zu den Konsensusempfehlungen eine Entnahme von > 20 Biopsaten bei 11-G stereotaktischer VB zu empfehlen, um derartige Unterschätzungen zu reduzieren.

Bei 9 von insgesamt 30 (30,0%) nach Vakuumbiopsie diagnostizierten ADH wurden im Operationspräparat duktale in-situ oder invasive Karzinome nachgewiesen: in 4 Fällen ein DCIS, in 5 Fällen ein IDC. Die histologischen Unterschätzungsraten von ADH zu entweder DCIS oder IDC lagen bei Lourenco et al. [88] bei 28,3%, in der Metaanalyse von Fahrbach et al. [73] bei 29,2%, bei Liberman et al. [89] bei 33,0% und bei Rao et al. [90] bei 35,5%. Diese Ergebnisse unterstützen die Notwendigkeit einer offenen Biopsie nach histologischer Diagnose einer ADH anhand von Stanz- oder VB-Zylindern.

7.7 PPV für Malignität und Sensitivität von BI-RADS® 4/5-Läsionen, Spezifität von BI-RADS® 2/3-Läsionen

Aus den vorliegenden Ergebnissen errechnete sich für BI-RADS® 4/5-Befunde ein positiver prädiktiver Wert von 32,0%, der, aufgrund der niedrigeren Anzahl maligner Läsionen der Kategorie BI-RADS® 5, verglichen mit der Studie von Müller-Schimpfle et al. [33] etwas unter deren Wert von 37,8% liegt. Die Sensitivitäten nach BI-RADS® 4/5 beider Studien sind mit 94,3% und 95,7% [33] vergleichbar. Die Spezifitäten nach BI-RADS® 2/3 sind mit jeweils 13,6% in dieser Studie, 21,2% in der Analyse von Müller-Schimpfle [33], sowie 18,8% bei Mendez [80] niedrig. Zu erklären sind diese Werte dadurch, dass nur wenige Patientinnen mit Läsionen der Kategorie BI-RADS® 2/3 biopsiert wurden, da diese Befunde meist gutartig sind und keine primäre Indikation zur VB

darstellen. Außerdem lag die Anzahl der falsch positiven (=benignen BI-RADS® 4/5-Läsionen) relativ hoch und führte so zu einer reduzierten Spezifität.

7.8 Unerwünschte Ereignisse

Die Komplikationsraten, bzw. Raten unerwünschter Ereignisse durch die stereotaktische VB an verschiedenen Zentren sind nur eingeschränkt valide vergleichbar, da zum Teil unterschiedliche Kategorien angewendet wurden. Kettritz et al. [53] hatten in ihrer Studie eine Gesamtkomplikationsrate von 1,4% der Patientinnen zu verzeichnen, von welchen jedoch 0,3% eine stationäre Aufnahme – in der vorliegenden Studie in 0,1% der Fälle nötig - und 0,1% eine chirurgische Revision wegen persistierenden Blutungen oder Hämatomen erforderten. In der vorliegenden Studie war in keinem Fall eine operative Revision notwendig. In der Studie von Diebold et al. [76] wurden in der Komplikationsrate von 5,1% erhebliche (tonisch-klonischer Krampfanfall) und leichte Komplikationen wie z.B. Nachblutungen und hypotone Kreislaufreaktionen zusammengefasst. Obenauer et al. [75] dagegen bezogen das Auftreten von sehr starken Schmerzen während der Intervention sowie Blutungen, die zum vorzeitigen Abbruch ohne die vollständige Entfernung von Mikrokalk führten, in die Komplikationsrate von 8,5% mit ein. In der vorliegenden Studie wurden auch diejenigen Blutungen in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von 6,5% berücksichtigt, die zu einem vorzeitigen Abbruch, das heißt einer Anzahl entfernter Gewebezyylinder < 20, führten, wobei der Mikrokalk jedoch immer repräsentativ oder komplett entfernt wurde.

7.9 Patientinnenbefragung: Schmerzen und Akzeptanz

Das Auftreten biopsiebedingter Schmerzen wurde anhand einer Schmerzskala und unabhängig von der Komplikationsrate analysiert: zu 90,9% verspürten die Patientinnen keine oder leichte Schmerzen, in 1 Fall (0,1%) musste die Intervention wegen Schmerzen abgebrochen werden.

In einer Studie von Salem et al. [91] wurde das Auftreten von Schmerzen und Komplikationen bei dem System Mammotome® mit dem System Vacora®

verglichen: von 947 mit dem Mammotome[®] und 11-G-Punktionsnadel biopsierten Fällen traten 2 (0,2%) schmerzbedingte Abbrüche auf. Anhand einer Schmerzskala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmstmögliche Schmerzen) wurde ein durchschnittlicher Schmerz von 1.7 ± 1.8 (0–9) ermittelt. Dieses Ergebnis korreliert mit 90,9% weitgehender Schmerzfreiheit in dieser Studie und bestätigt die hohe Toleranz der Methode durch die Patientinnen.

Die Akzeptanzrate der stereotaktischen Vakuumbiopsie wurde im Anschluss an den Eingriff durch die Frage ermittelt, ob sich die Patientinnen im Falle einer künftig histologisch abklärungsbedürftigen Mammaläsion nochmals für diese Methode anstelle einer Operation in Allgemeinanästhesie entscheiden würden, und wurde in 98,5% bejaht. Biopsiebedingte Schmerzen, das Auftreten unerwünschter Ereignisse wie Blutungen, Hämatome und vasovagale Reaktionen sowie die Interventionsdauer wurden gesondert analysiert. Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Faktoren in die Akzeptanz mit einfließen, und die aus ihnen resultierende, zusammenfassende Bewertung der Methode darstellen. Die Patientinnenakzeptanz der mit einer 11-G-Punktionsnadel durchgeführten stereotaktischen VB in einer Studie von Huber et al. [92] ergab, dass sich 97,4% während des Eingriffs „exzellent“ oder „gut“ fühlten. Dabei wurden Position, Schmerzen trotz zusätzlicher Medikation und Angst während des Eingriffs bewertet. Diese Akzeptanzrate ist mit der der vorliegenden Studie vergleichbar, wenn auch nicht exakt dieselben Faktoren erfragt wurden.

8. Schlussfolgerung

Die in dieser Studie ermittelte Sensitivität der BI-RADS[®] Kategorisierung, welche den Anteil von malignen Läsionen der Kategorien BI-RADS[®] 4 und 5, gemessen an allen malignen Läsionen bezeichnete, bestätigte mit einem Wert von 94,3% die hohe diagnostische Wertigkeit des BI-RADS[®] in der Mammografie. Die Analyse der einzelnen BI-RADS[®] Kategorien zeigte einen stufenweisen Anstieg des PPV für Malignität der Kategorien 3 bis 5. Dies bestätigt die Effizienz von BI-RADS[®], welches durch seine Einteilung in Kategorien zu standardisierten Biopsieempfehlungen führt. Dennoch schränkt die hohe Rate von 15,8% maligner Veränderungen innerhalb der Klasse BI-

RADS® 3 die Dignitätseinschätzung durch Mammografie bei vorliegendem Mikrokalk ein und legt eine Ausweitung der Biopsieindikation, insbesondere für neu aufgetretene Läsionen dieser Gruppe oder bei Risikopatientinnen nahe. Die Validität der stereotaktischen VB wurde anhand der Sensitivität, des NPV, der Spezifität und des PPV beurteilt und ermöglichte mit Werten von jeweils 96,5%, 96,5%, 100% und 100% eine höchst zuverlässige Diagnosestellung, vergleichbar mit einem chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie. Bestätigt wurde die Zuverlässigkeit dieser Methode entweder durch eine anschließende Operation mit histologischer Untersuchung des OP-Exzidates bei ADH sowie nicht repräsentativ entfernten und malignen Befunden oder durch Kontrollmammografien nach 6 und nach weiteren 12 Monaten im Falle von durch die stereotaktische VB diagnostizierten benignen Befunden. Allerdings folgte nur knapp die Hälfte der Patientinnen mit benignen VB-Befunden den Empfehlungen zur Kontrollmammografie. Dies schränkt die Einschätzung der diagnostischen Sicherheit der VB ein. Die Unterschätzungsrate der ADH durch stereotaktische VB deckt sich mit Berichten anderer Autoren und bekräftigt die Notwendigkeit der chirurgischen PE von ADH. Die gute Verträglichkeit der stereotaktischen VB spiegelt sich in einer Patientinnenakzeptanzrate von 98,5% wider.

9. Zusammenfassung

Zielsetzung der Arbeit: Ziel dieser Arbeit war eine Evaluierung der stereotaktischen Vakuumbiopsie zur diagnostischen Abklärung mammografisch verdächtiger Läsionen, größtenteils Mikrokalzifikationen. Der Erfolg der Methode sollte anhand ihrer technischen Erfolgsrate, ihrer histologischen Validität sowie ihrer Auswirkungen auf das subjektive Empfinden der Patientinnen und der daraus resultierenden Akzeptanz gemessen werden.

Material und Methode: Dieser minimal-invasive Eingriff wurde im Zeitraum von April 1999 bis August 2007 bei 856 Patientinnen mit 953 mammografisch suspekten Mammaläsionen in der Radiologischen Klinik der Universität

Tübingen mittels Mammotome[®] am Stereotaxietisch mit digitaler Bildgebung vorgenommen.

Ergebnisse: Erreicht wurde in 97,1% eine komplette oder repräsentative Entfernung des vorgesehenen Areals, die nicht repräsentativen Fälle wurden nachexzidiert. 69,8% aller vakuumbiopsierten Präparate waren benigne, 30,2% erwiesen sich als maligne. Entsprechend der vorher stattgefundenen Einteilung nach BI-RADS[®] Klassifikation stieg der PPV für Malignität mit steigender BI-RADS[®] Klasse von 0% für Läsionen der BI-RADS[®] Kategorisierung 2 auf 15,8% für BI-RADS[®] 3-Befunde auf 26,5% für BI-RADS[®] 4-Läsionen bis auf 75,3% für malignomtypische BI-RADS[®] 5-Läsionen.

Die histologische Validität der Vakuumbiopsie belegten in benignen Fällen die weiterhin als gutartig eingestuften Mammografien im Rahmen des Follow-Up. Ein falsch negativer Befund von insgesamt 253 Kontrollmammografien trat hierbei auf. Bei vorliegenden Malignomen war die Konkordanz zwischen biopsierter und postoperativ gesicherter Histologie abzüglich einer Unterschätzungsrate von DCIS zu IDC von 4,3% sehr hoch (95,7%). ADH wurden in 30,0% unterschätzt. Die Sensitivität der stereotaktischen VB betrug 96,5%, die Spezifität 100%. 90,9% der Patientinnen verspürten während der stereotaktischen VB keine oder leichte Schmerzen. Die Mehrheit der biopsiebedingten unerwünschten Ereignisse waren Blutungen. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, die einer chirurgischen Intervention bedurften. Eine Akzeptanzrate von 98,5% bei den Patientinnen belegte die sehr gute Verträglichkeit dieser diagnostischen Maßnahme.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die stereotaktische VB ist angesichts einer geringen technischen Fehlrate und einer hohen Entfernungsrates der vorgesehenen Areale eine zuverlässige Methode zur Abklärung mammografischer Läsionen. Die mittels stereotaktischer VB ermittelte Gesamtmalignomrate betrug 30,2%. Der Mehrheit der Patientinnen (67,3%) konnte eine Abklärung mammografisch suspekter Befunde durch eine Operation in Allgemeinanästhesie erspart werden. Der PPV für Malignität für die BI-RADS[®] Kategorien 3 bis 5 (von 15,8%, auf 26,5% bis 75,3%) zeigte den

Nutzen der BI-RADS® Klassifikation zur Malignomeinschätzung von Läsionen, erfüllte jedoch nicht die vom ACR geforderten Prozentsätze. Die Variabilität des PPV unterstützt die Notwendigkeit einer genauen Überprüfung wichtiger Variablen wie beispielsweise die Präsenz von Mikrokalk oder die Anamnese der Patientin (Risiko-Patientinnen, Follow-Up etc.). Analysen anderer Studien mit ähnlich hohen Anteilen von Mikrokalk in Läsionen bestätigten dessen schwierige mammografische Dignitätseinschätzung. Der in dieser Arbeit ermittelte PPV für Malignität der BI-RADS® Kategorie 3 von 15,8% spricht für eine Ausweitung der Biopsieindikation dieser Gruppe, wenn Zusatzfaktoren wie Z.n. Mammakarzinom, Hochrisikokonstellation, neu aufgetretene Läsion o.ä. bestehen. Operationen maligner Veränderungen und ADH sowie mammografische Kontrollaufnahmen von benignen Befunden bis zu 18 Monaten postinterventionell bestätigten die diagnostische Genauigkeit der stereotaktischen VB, die bei gleichzeitig hoher Patientinnenakzeptanz zur Abklärung mammografisch suspekter Läsionen empfohlen werden kann. Allerdings werden die Ergebnisse des Langzeit-Follow-Up durch die geringe Teilnehmerrate (46,7%) eingeschränkt.

10. Literaturverzeichnis

1. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Holzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kuhn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Luck HJ, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Nas-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreier I, Schulte H, Schulz KD †, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Hrsg.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH. 1. Aktualisierung 2008;10-99
2. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A (Redaktion GEKID), Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U (Redaktion RKI). Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, Berlin 2008:54-55
3. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland – Fachserie 12 Reihe 4 – 2005. Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen, Altersgruppen und Geschlecht; Gestorbene in Deutschland. Erschienen am 12. Oktober 2006, korrigiert am 12. März 2007. <https://www.ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1019312>
4. Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Fürstenberger G, Richter R, Sauer H, Senn HJ, Hölzel D. The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1794–1806
5. Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrum München (TZM). Tumorspezifische Auswertungen: Abbildung 8b. Überleben nach pTNM. <http://www.tumorregister-muenchen.de>. Internetabfrage am 24.09.2008
6. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhns U, Molls M, Hölzel D. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 102 Heft 40, 2005:A2706-14
7. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. 2 ed. München Jena. Urban & Fischer. 2001;916-924
8. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(8):1205-1214
9. Vogel VG. Epidemiology, genetics, and risk evaluation of postmenopausal women at risk of breast cancer. *Menopause* 2008;15(4 Suppl):782-9

10. Li CI, Daling JR, Malone KE, Bernstein L, Marchbanks PA, Liff JM, Strom BL, Simon MS, Press MF, McDonald JA, Ursin G, Burkman RT, Deapen D, Spirtas R. Relationship between established breast cancer risk factors and risk of seven different histologic types of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):946-54
11. Lakhani SR. In-situ lobular neoplasia: time for an awakening. *Lancet* 2003; 361(9352):96
12. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik. U. Mödder (Hrsg.). Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2003;301-318
13. Tavassoeli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ, Boecker W, Heywang-Köbrunner SH, Moinfar F, Lakhani SR. Kapitel: Intraductal proliferative lesions. In: Tavassoeli FA, Devilee P (Hrsg.). World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genitale Organs 2003;63-67
14. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005;103(12):2481-2484
15. Seltzer V. Cancer in women: prevention and early detection. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:483-8
16. Lagios MD. Practical pathology of duct carcinoma in situ: how to derive optimal data from the pathologic examination. In: Silverstein MJ, editor. Ductal carcinoma in situ of the breast. 2nd ed. Philadelphia 2002;207-221
17. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-3387
18. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-2106
19. Cutuli B, Cohen-Solal-le Nir C, de Lafontan B, Mignotte H, Fichet V, Fay R, Servent V, Giard S, Charra-Brunaud C, Lemanski C, Auvray H, Jacquot S, Charpentier JC. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the

breast: the French Cancer Centers' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):868-879

20. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network 2007

21. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002a; 347(16):1233-1241

22. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-1232

23. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2005;365(9472):1687-1717

24. EBCTCG. Metaanalysis, unpublished. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2006

25. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1940-1949

26. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik. U. Mödder (Hrsg.). Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2003;19-84

27. Schulz-Wendtland R, Sinn HP. Radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms. *Radiologe* 2004;44:517-540

28. Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. Band 31. ed Version 1.00. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007

29. Kreienberg R. Zwei S3-Leitlinien zum Brustkrebs komplett überarbeitet. *Frauenarzt BVF e. V. und DGGG e. V.* 2007;9:826-829

30. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001877
31. Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Day NE, Smith RA, Chen HHT, Yen MFA. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003;39:1755-1760
32. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik. U. Mödder (Hrsg.). Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2003;509-52733.
33. Müller-Schimpfle M, Wersebe A, Xydeas T, et al. Microcalcifications of the Breast: How Does Radiologic Classification Correlate with Histology? *Acta Radiol* 2005;46:774-781
34. American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS®) Atlas. 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2003
http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerptedtext/BIRADSMammographyFourthEdition/AssessmentCategoriesDoc1.aspx
35. Obenauer S, Fischer U, Baum F, et al. Indikationen zur perkutanen stereotaktischen Vakuumbiopsie der Mamma. *Radiologe* 2002;42:11-18
36. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik. U. Mödder (Hrsg.). Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2003;109-125
37. Mendelson EB, Baum JK, Berg WA, Merritt CB, Rubin E. Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS®: Ultrasound, 1st edition. Reston, VA: American College of Radiology, 2003
http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerptedtext/BIRADSUltrasoundFirstEdition/AssessmentCategoriesDoc2.aspx
38. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. USA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (<http://www.nccn.org>), 2007
39. Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gangjour A, Helou A, Kirchner H, Koller M, Lauterbach W, Reinauer H, Sitter H, Thomeczek C. Das Leitlinien Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *ZaeFQ* 2001;95:1-84
40. Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *Am J Roentgenol* 2003;180:941-948

41. Yang WT, Tse GMK. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004;182:101-110
42. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2000;10(9):1464-71
43. NICE NCCfPC. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006. NICE (www.nice.org.uk/CG041), 2006
44. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon J M, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, Holland R, Hughes KS, Margolese R, Olivotto IA, Palazzo JP, Solin LJ. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006 Jul 15;107(2):242-50
45. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007 Sep;244(3):672-91
46. Rotaru N, Luciani A. Magnetic resonance imaging of the breast: potential for lesion characterization. *J BUON* 2004 Jan-Mar;9(1):77-82
47. Wurdinger S, Kamprath S, Eschrich D, Schneider A, Kaiser WA. False-negative findings of malignant breast lesions on preoperative magnetic resonance mammography. *Breast* 2001;10(2):131-9
48. Bazzocchi M, Zuiani C, Panizza P, Del Frate C, Soldano F, Isola M, Sardanelli F, Giuseppetti GM, Simonetti G, Lattanzio V, Del Maschio A. Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. *Am J Roentgenol* 2006 Jun;186(6):1723-32
49. Cilotti A, Iaconi C, Marini C, Moretti M, Mazzotta D, Traino C, Naccarato AG, Piagneri V, Giacconi C, Bevilacqua G, Bartolozzi C. Contrast-enhanced MR imaging in patients with BI-RADS 3-5 microcalcifications. *Radiol Med* 2007 Mar;112(2):272-86
50. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast* 2005 Nov-Dec;11(6):382-90
51. Liberman L, Morris EA, Joo-Young Lee M, Kaplan JB, Menell JH, Abramson AF, Dashnaw SM, Ballon DJ, Dershaw DD. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *Am J Roentgenol* 2002;179:171-178

52. Wedegärtner U, Bick U, Wörtler K, Rummeny E, Bongartz G. Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. *Eur Radiol* 2001;11:1645-1650
53. Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. *Cancer* 2004;100:245-251
54. Lai JT, Burrowes P, MacGregor JH. Diagnostic accuracy of a stereotactically guided vacuum-assisted large-core breast biopsy program in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2001 Aug;52(4):223-7
55. Gruber R, Bernt R, Helbich TH. Cost-effectiveness of percutaneous core needle breast biopsy (CNBB) versus open surgical biopsy (OSB) of nonpalpable breast lesions: metaanalysis and cost evaluation for German-speaking countries. *Fortschr Röntgenstr* 2008;180(2):134-42
56. Liberman L, Sama MP. Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 2000;175(1):53-8
57. Krainick U, Meyberg-Solomayer G, Majer I, Berning S, Hess S, Krauss K, Schiebeler A, Smyczek-Gargya B, Janzen J, Müller-Schimpfle M, Wallwiener D, Fersis N. Minimal invasive Mammabiopsien: Die Vakuumbiopsie (VB) mit dem Handheld (HH) Mammotome[®] unter Ultraschallsicht – Erfahrungen und Indikationsspektrum des Brustzentrums Tübingen. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;62:346-350
58. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005 Feb;33(2):47-52
59. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. *Am J Roentgenol* 2008 Jan;190(1):202-7
60. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology* 2003 Mar;226(3):779-82
61. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002;99:853-859
62. Bolívar AV, Alonso-Bartolomé P, García EO, Ayensa FG. Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases. *Acta Radiol* 2005 Nov;46(7):690-5

63. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, Fuchsjaeger M, Memarsadeghi M, Rudas M, Weber M, Liberman L, Helbich TH. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: results of a validation study in 1352 cases. *Radiology* 2008 Aug;248(2):406-13
64. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B, Catarzi S, Risso GG. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. *Breast Cancer Res Treat* 2007 Mar;101(3):291-7
65. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M, Fellabaum D, Smith D, Brown T. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007 Sep;14(9):2497-501
66. Jackman RJ, Rodriguez-Soto J. Breast microcalcifications: retrieval failure at prone stereotactic core and vacuum breast biopsy--frequency, causes, and outcome. *Radiology* 2006 Apr;239(1):61-70
67. Heywang-Köbrunner SH, Nährig J, Hacker A. Mammographie-Screening. Konzept, Qualitätssicherung und interdisziplinäre Zusammenarbeit. *Pathologie* 2008[Suppl 2];(29):163-167
68. Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Decker TH, et al. Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur J Radiol* 2003;47:232-236
69. Holland, R. Pathologie und Prognose des DCIS. *Fortschr Röntgenstr* 2008; 180 DOI: 10.1055/s-2008-1073292
70. Barreau B, de Mascarel I, Feuga C, MacGrogan G, Dilhuydy MH, Picot V, Dilhuydy JM, de Lara CT, Bussières E, Schreer I. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol* 2005 Apr;54(1):55-61
71. Heywang-Köbrunner SH, Sinnatamby R, Lebeau A, Lebrecht A, Britton PD, Schreer I, Consensus Group. Interdisciplinary consensus on the uses and technique of MR-guided vacuum-assisted breast biopsy (VAB): Results of a European consensus meeting. *Eur J Radiol* 2008, doi:10.1016/j.ejrad.2008.07.010
72. Krainick-Strobel U, Hahn M, Duda VF, Paepke S, Peisker U, Petrich S, Scheler P, Schwarz-Böcker U, Sinn HP, Heywang-Köbrunner S, Schreer I. Konsensusempfehlung zu Anwendung und Indikationen der Vakuumbiopsie der Brust unter Ultraschallsicht. Arbeitsgemeinschaft Minimalinvasive Mammainterventionen (AG MiMi) der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS). *Geburtsh Frauenheilk* 2005;65:526-529

73. Fahrbach K, Sledge I, Cella C, Linz H, Ross SD. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2006 May;274(2):63-73
74. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology* 1998 Jul;208(1):251-60
75. Obenauer S, Fischer U, Baum F, et al. Stereotactic vacuum core biopsy of clustered microcalcifications classified as BI-RADS® type 3. *Fortschr Röntgenstr* 2001;173:696-701
76. Diebold T, Jacobi V, Krapfl E, Minckwitz GV, Solbach C, Ballenberger S, Hochmuth K, Balzer JO, Fellbaum M, Kaufmann M, Vogl TJ. Wertigkeit der stereotaktischen 11 G-Vakuumbiopsie zur Abklärung von Befunden der Kategorie BI-RADS® IV in der Mammographie. *Fortschr Röntgenstr* 2003;175:489-494
77. Kettritz U, Morack G, Decker T. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsies in 500 women with microcalcifications: radiological and pathological correlations. *Eur J Radiol* 2005;55(2):270-6
78. Michel SCA, Löw R, Singer G, Otto R, Hohl M, Kubik RA. Stereotactic Mamotome Breast Biopsy: Routine Clinical Experience and Correlation With BI-RADS® - Classification and Histopathology. *Praxis (Bern 1994)* 2007;96(39):1459-74
79. Zuiani C, Mazzarella F, Londero V, Linda A, Puglisi F, Bazzocchi M. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: results, follow-up and correlation with radiological suspicion. *Radiol Med* 2007;112(2):304-17
80. Mendez A, Cabanillas F, Echenique M, Malekshamran K, Perez I, Ramos E. Mammographic features and correlation with biopsy findings using 11-gauge stereotactic vacuum-assisted breast biopsy (SVABB). *Ann Oncol* 2004;15(3):450-4
81. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS® classification. *Eur Radiol* 2005;15:1027-1036
82. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *Am J Roentgenol* 1998 Jul;171(1):35-40
83. Mendez A, Cabanillas F, Echenique M, Malekshamran K, Perez I, Ramos E. Evaluation of Breast Imaging Reporting and Data System Category 3 mammograms and the use of stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in a nonacademic community practice. *Cancer* 2004;100(4):710-4

84. Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: inter- and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *Am J Roentgenol* 2000 Jun;174(6):1769-77
85. Gülsün M, Demirkazik FB, Ariyürek M. Evaluation of breast microcalcifications according to Breast Imaging Reporting and Data System criteria and Le Gal's classification. *Eur J Radiol* 2003 Sep;47(3):227-31
86. Jackman RJ, Marzoni Jr. FA, Rosenberg J. False-Negative Diagnoses at Stereotactic Vacuum-Assisted Needle Breast Biopsy: Long-Term Follow-Up of 1,280 Lesions and Review of the Literature. *Am J Roentgenol* 2009;192:341-351
87. Hoorntje LE, Peeters PH, Mali WP, Borel Rinkes IH. Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1676-83
88. Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, Giri D, Schepps B. Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation rates with 11- and 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 2007 Nov;189(5):W275-9
89. Liberman L, Gougoutas CA, Zakowski MF, LaTrenta LR, Abramson AF, Morris EA, Dershaw D. Calcifications Highly Suggestive of Malignancy. Comparison of Breast Biopsy Methods. *Am J Roentgenol* 2001;177(1):165-72
90. Rao A, Parker S, Ratzer E, Stephens J, Fenoglio M. Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy. *Am J Surg* 2002 Dec;184(6):534-7
91. Salem C, Sakr R, Chopier J, Antoine M, Uzan S, Daraï E. Pain and complications of directional vacuum-assisted stereotactic biopsy: Comparison of the Mammotome and Vacora techniques. *Eur J Radiol* 2008 doi:10.1016/j.ejrad.2008.07.015
92. Huber S, Wagner M, Medl M, Czembirek H. Benign Breast Lesions: Minimally Invasive Vacuum-assisted Biopsy with 11-Gauge Needles—Patient Acceptance and Effect on Follow-up Imaging Findings. *Radiology* 2003 Mar;226(3):783-90

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Martin Heuschmid und Frau Dr. med. Katja Siegmann für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Frau Oberärztin Dr. med. Katja Siegmann für ihre umfangreiche, fachliche Betreuung und tatkräftige, fortwährende Unterstützung sowie die gründliche Korrektur und Durchsicht der Dissertation.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bin ich Frau PD Dr. Birgit Schönfisch vom Institut für Medizinische Biometrie dankbar.

Ebenfalls bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikum Tübingen für den Einblick in die Patientendaten zur Überprüfung der histologischen Befunde.

Schließlich danke ich meinen Eltern für ihre jahrelange Unterstützung und meinem Bruder Jens für seine Geduld und wertvolle Hilfe bei allen computertechnischen Problemen.