

**Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen**

**Diagnostische Genauigkeit und Blutungskomplikationen der
stereotaktisch-assistierten Vakuumbiopsie bei Mikroverkalkungen in der
indikationsbezogenen Mammographie
- eine retrospektive Studie -**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der medizinischen Sektion-

vorgelegt von
Henning Krüger
aus Düsseldorf

Lübeck 2014

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

„Stereotactically guided vacuum assisted breast biopsy: diagnostic reliability and complication rate“

European Congress of Radiology 2012, Vienna, 01.-05.03.2012

B-0677 p.246

Meinen Eltern
und
meiner Freundin Katharina

Präsident: Prof. Dr. med. Peter Dominiak

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Florian Vogt

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Schröer

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2014

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 01.07.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Grundlagen	4
2.1 Brustdichteklassifikation des American College of Radiology (ACR)	4
2.2 Breast Imaging Reporting and Data System [®] (BI-RADS [®])	5
2.2.1 Beschreibung von intramammären Verkalkungen im BI-RADS [®]	7
2.3 Entwicklung und Stand der perkutanen minimal-invasiven Brustbiopsie	12
3 Patienten und Methoden	13
3.1 Patienten	13
3.1.1 Patientenkollektiv	13
3.2 Methoden	15
3.2.1 Stereotaktisch-assistierte Vakuumbiopsie	15
3.2.1.1 Technische Ausstattung	15
3.2.1.2 Ablauf der Untersuchung	17
3.2.2 Histopathologische B-Klassifikation	21
3.2.3 Diagnostische Genauigkeit	23
3.2.3.1 Falsch-negative Histopathologiebefunde nach Vakuumbiopsie	23
3.2.3.2 Positiver und negativer Vorhersagewert	23
3.2.3.2.1 Berechnung der Vorhersagewerte	24
3.2.4 Die Blutung als Komplikation der Vakuumbiopsie	27
3.2.4.1 Definition und Klassifizierung in Schweregrade	27
3.2.4.2 Blutungen in Abhängigkeit der Hohlnadelstärke und des histopathologischen Befundes	28
3.2.5 Follow-up	28
3.2.6 Datenerhebung	29
3.2.7 Statistik	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation	31
4.2 Histopathologische Ergebnisse	32
4.2.1 B-Klassifikation der Gewebeproben nach Vakuumbiopsie	32
4.2.2 B-Klassifikation der Gewebeproben nach chirurgischer Resektion	32

4.3 Ergebnisse der diagnostischen Genauigkeit der Vakuumbiopsie	35
4.3.1 Falsch-negative Histopathologien (8-Gauge + 11-Gauge-SVAB)	35
4.3.2 Vorhersagewerte der Vakuumbiopsien	36
4.3.2.1 Komplettes Kollektiv (8-Gauge- + 11-Gauge-SVAB)	36
4.3.2.2 8-Gauge-Vakuumbiopsien	37
4.3.2.3 11-Gauge-Vakuumbiopsien	38
4.4 Blutungskomplikationen	39
4.4.1 Komplikationsrate	39
4.4.2 Einfluss der Hohlnadelstärke auf die Blutungskomplikationen	40
4.4.3 Einfluss der Hohlnadelstärke auf den Schweregrad der Blutungen	41
4.4.4 Blutungen in Abhängigkeit des histopathologischen Befundes	43
4.5 Follow-up	45
4.5.1 Benigne histopathologische Befunde nach Vakuumbiopsie	45
4.5.2 DCIS nach Vakuumbiopsie und konsekutiver chirurgischer Resektion	46
5 Diskussion	47
6 Zusammenfassung	55
7 Literaturverzeichnis	56
8 Anhang	63
9 Danksagung	64
10 Lebenslauf	65

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	atypische epitheliale Hyperplasie vom duktalem Typ
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System®
bzw.	beziehungsweise
DCIS	duktales Carcinoma in situ
npW	negativer prädiktiver Wert
ppW	positiver prädiktiver Wert
QuaMaDi	Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik
SVAB	stereotaktisch-assistierte Vakuumbiopsie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Brustdichteklassifikation des American College of Radiology	4
Tabelle 2	BI-RADS [®] -Kategorien für Mammographien des American College of Radiology	6
Tabelle 3	B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology	22
Tabelle 4	Vierfeldertafel	24
Tabelle 5	Vierfeldertafel für alle postbiopischen und postoperativen Histopathologien (B-Klassifikation)	26
Tabelle 6	Demographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektives	31
Tabelle 7	Anzahl der histopathologischen B-Klassifikationen der Gewebeproben nach SVAB (8-Gauge+11-Gauge) und konsekutiver operativer Resektion	33
Tabelle 8	Anzahl der histopathologischen B-Klassifikationen der Gewebeproben nach 8-Gauge-SVAB und konsekutiver operativer Resektion	34
Tabelle 9	Anzahl der histopathologischen B-Klassifikationen der Gewebeproben nach 11-Gauge-SVAB und konsekutiver operativer Resektion	34
Tabelle 10	Vierfeldertafel zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der Vakuumbiopsien (8-Gauge- und 11-Gauge-Vakuumbiopsien)	36
Tabelle 11	Vierfeldertafel zur Bestimmung des positiven und negativen Vorhersagewertes der 8-Gauge-Vakuumbiopsien	37
Tabelle 12	Vierfeldertafel zur Bestimmung des positiven und negativen Vorhersagewertes der 11-Gauge-Vakuumbiopsien	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Mammographieaufnahme (mediolateral-oblique) der rechten Mamma mit vaskulären Verkalkungen im Rahmen der Arteriosklerose (BI-RADS® 2)	9
Abbildung 2	Mammographieaufnahme (mediolateral-oblique) mit popcorn-ähnlichen Verkalkungen bei Fibroadenom (BI-RADS® 2)	10
Abbildung 3	Mammographieaufnahme (mediolateral-oblique) mit hochsuspektem pleomorphem Mikrokalk und assoziiertem Herdbefund (BI-RADS® 5)	11
Abbildung 4	Stereotaxietisch Multicare Platinum®, Fa. Lorad, USA	15
Abbildung 5	Vakuumeinheit, Fa. Ethicon Endo-Surgery	16
Abbildung 6	11-Gauge Mammotome®-Vakuumbiopsienadel, Fa. Ethicon Endo-Surgery	16
Abbildung 7	Präparateradiographien mit Nachweis von Mikroverkalkungen	19
Abbildung 8	Ergebnisverteilung der B-Klassifikation von 415 Vakuumbiopsien	32
Abbildung 9	Einsatzhäufigkeit der 11-Gauge-Mammotome®-Hohlnadel und die Anzahl der Blutungsereignisse unter ihrer Anwendung	40
Abbildung 10	Einsatzhäufigkeit der 8-Gauge-Mammotome®-Hohlnadel und die Anzahl der Blutungsereignisse unter ihrer Anwendung	41
Abbildung 11	Anzahl der Blutungen in Abhängigkeit ihrer Schweregrade unter Anwendung der 11-Gauge-Mammotome®-Hohlnadel	42
Abbildung 12	Anzahl der Blutungen in Abhängigkeit ihrer Schweregrade unter Anwendung der 8-Gauge-Mammotome®-Hohlnadel	42
Abbildung 13	Anzahl von Blutungen bei 288 vakuumbioptisch gesicherten B1/B2-Befunden	43
Abbildung 14	Anzahl von Blutungen bei 25 vakuumbioptisch gesicherten B3-Befunden	44
Abbildung 15	Anzahl von Blutungen bei 102 vakuumbioptisch gesicherten B4-, B5a- und B5b-Befunden	44

1 Einleitung

Kalkablagerungen stellen einen häufigen Befund innerhalb der weiblichen Brustdrüse dar. Entsprechend der Größe der Verkalkungen lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: Makro- und Mikroverkalkungen. Während dem Makrokalk in aller Regel benigne intramammäre Prozesse zu Grunde liegen, können Mikroverkalkungen hingegen häufig der früheste und oft einzige Hinweis auf maligne Pathologien der Brust sein [40]. Die zunehmende Durchführung von Mammographien in der Brustkrebsdiagnostik hat eine große Bedeutung in der Früherkennung solcher potentiell malignen Veränderungen der weiblichen Brustdrüse.

Mit der Einführung und Etablierung von Mammographie-Screening-Programmen zur Brustkrebsvorsorge hat die Diagnose nicht-palpabler maligner Veränderungen, im Besonderen duktaler Carcinomata in situ (DCIS), stark zugenommen [17, 44, 55]. Grund hierfür sind die fast ausschließlich in der Mammographie sichtbaren Mikroverkalkungen, welche mit keinem anderen bildgebenden Verfahren so exakt und zuverlässig nachgewiesen werden können [14]. Die Bedeutung der Mammographie für die Früherkennung von Brustkrebs unterstreicht die Tatsache, dass 80-90 % der DCIS mit dem Nachweis von Mikroverkalkungen assoziiert sind [14, 58]. Intramammäre Mikroverkalkungen sind jedoch keinesfalls pathognomonisch für Malignome [14, 22]. Zwar stark mit solchen assoziiert, treten sie jedoch sehr viel häufiger bei benignen Veränderungen des Brustparenchyms auf [47, 55, 58]. Der genaue Entstehungsmechanismus von Mikroverkalkungen ist bis heute nicht endgültig geklärt. Sicher ist nur, dass Mikroverkalkungen ein Zeichen für Umbauvorgänge im Gewebe sind und im Falle von präinvasiven malignen Prozessen innerhalb der Milchgänge vermutlich durch Verkalkung von proliferierten Epithelnekrosen entstehen [2].

Das American College of Radiology (ACR) hat mit dem Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS[®]) ein standardisiertes Bewertungsschema für die Befundung von Mammographien herausgegeben. Anlass für den Beginn der Entwicklung von BI-RADS[®] im Jahre 1986 und der Publikation der 1. Ausgabe 1993 war die bis dato fehlende Qualitätssicherung der in den USA durchgeführten Mammographien und die durch medizinische Fachgesellschaften häufig geübte Kritik an unklaren und un schlüssigen

Mammographiebefunden. In der Folge wurde mit BI-RADS® eine einheitliche, standardisierte Terminologie für die Mammographiebefundung sowie ein standardisiertes Befundungsschema geschaffen [1, 51]. Darüber hinaus wird mit BI-RADS® die Abschätzung der Karzinomwahrscheinlichkeit eines Mammographiebefundes erleichtert, und es ist möglich je nach BI-RADS®-Befund das weitere diagnostische Vorgehen abzuleiten.

Die initial radiologische Unterscheidung von benignen und malignen Mikroverkalkungen gelingt mit der Mammographie, wobei die wichtigsten radiologischen Parameter für die Beurteilung der Dignität solcher Mikroverkalkungen deren Morphologie und Verteilungsmuster sind. Anhand der intramammären Verteilung und Morphologie können mit BI-RADS® mammographisch detektierte Mikroverkalkungen beurteilt und in Risikoklassen eingeordnet werden [1]. Häufig ist es jedoch nicht möglich die Ätiologie derartiger Veränderungen anhand des radiologischen Befundes eindeutig zu beurteilen. In diesen Fällen stellt die histologische Abklärung des Befundes mit Hilfe von Gewebebiopsien einen unverzichtbaren Schritt im weiteren diagnostischen Prozedere dar [42].

Die chirurgische Biopsie suspekter Mikroverkalkungen der Mamma ist aufgrund ihrer Zuverlässigkeit ein Referenzverfahren in der Diagnosestellung solcher Befunde [7]. Im Vergleich mit minimal-invasiven Biopsiemethoden stellt jedoch die erheblich größere Invasivität der operativ durchgeführten Biopsien ein wesentlich größeres Ausmaß an physischer und psychischer Belastung für die Patientinnen dar [26]. Mit der Entwicklung bildgesteuerter, perkutaner Biopsieverfahren konnten wesentliche Nachteile der chirurgischen Mammabiopsie eliminiert werden. So vermeiden minimal-invasive Verfahren in aller Regel einen stationären klinischen Aufenthalt und zeichnen sich zudem durch ein wesentlich niedrigeres Komplikationsrisiko aus [7].

Unter den Mammabiopsieverfahren hat sich besonders die Vakuumbiopsie etabliert, deren hauptsächliches Einsatzgebiet die Sicherung mammographisch detektierter Mikroverkalkungen ist [43]. Bei diesem Verfahren kann die Befunddarstellung sowohl stereotaktisch- als auch sonographisch-assistiert erfolgen, wobei erstere Vorgehensweise aufgrund der erheblich besseren Visualisierung auch kleinster Mikrokalzifikationen die bevorzugte Methode darstellt [54].

Mikroverkalkungen stellen aufgrund ihres diskontinuierlichen Verteilungsmusters im Gewebe, ihrer geringen Größe und ihrer unregelmäßigen geometrischen Formen ein für

konventionelle Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsien schwierig zu treffendes Ziel dar [14, 29, 49]. Aufgrund dieser Besonderheiten hat sich in der Gewinnung des diagnostisch wertvollen Mikrokalkes die stereotaktisch-assistierte Vakuumbiopsie (SVAB) als besonders vorteilhaft erwiesen [26, 31].

Die technische Innovation der Vakuumtechnik hat dazu geführt, dass Gewebeproben von erheblich größerem Volumen entnommen werden können, und somit die Wahrscheinlichkeit, Mikroverkalkungen mit den Proben zu erhalten, erhöht wird [3, 31]. Studien haben ergeben, dass unter Verwendung der SVAB 95 – 100 % aller biopsierten Gewebeproben den für eine exakte Diagnostik relevanten Mikrokalk enthielten, während die Rate gewonnener Mikroverkalkungen mit der konventionellen Hohlnadelstanzbiopsie zwischen 86 % und 94 % lag, und damit diese Technik der Vakuumbiopsie unterlegen war [24, 31, 39, 49]. Diese Daten demonstrieren den Vorteil der SVAB gegenüber der Stanzbiopsie, da die Wahrscheinlichkeit einer exakten histopathologischen Diagnose steigt, wenn ausreichende Mengen an Mikroverkalkungen in den Präparateradiographien nachgewiesen werden und wenn die mammographisch sichtbaren Mikroverkalkungen vollständig entfernt werden können [33, 46]. Gleichzeitig dient der Nachweis von Mikroverkalkungen in den Präparateradiographien als Maß für den Erfolg einer Vakuumbiopsie [49].

Fragestellungen dieser Studie:

1. Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der SVAB bei nicht-palpablen, in der indikationsbezogenen Mammographie detektierten Mikroverkalkungen ohne assoziierten Herdbefund.
2. Definition und Schweregradeinteilung der Blutung als Komplikation der SVAB sowie Bestimmung der Komplikationsrate. Erhebung der Häufigkeit von Blutungen in Abhängigkeit der verwendeten Hohlnadelstärke und im Hinblick auf die zu Grunde liegende B-Klassifikation der Gewebeproben.
3. Identifizierung von Hinweisen für suspekte Veränderungen in den Verlaufsmammographien histopathologisch eindeutig benigner Befunde nach SVAB durch ein Follow-up.
4. Identifizierung von Hinweisen für wiederauftretende suspekte Veränderungen in den Verlaufsmammographien bei vakuumbiopsisch diagnostizierten DCIS, welche im Folgenden nach konsekutiver chirurgischer Resektion am Operationspräparat nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

2 Grundlagen

2.1 Brustdichteklassifikation des American College of Radiology (ACR)

Die Aussagekraft einer Mammographie in Bezug auf Pathologien ist abhängig vom Dichtegrad des Brustgewebes. Um die Empfindlichkeit einer Mammographie in Abhängigkeit der Brustdichte dokumentieren und einteilen zu können, wurde die Brustdichteklassifikation nach den Kriterien des American College of Radiology etabliert (Tabelle 1).

Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität der Mammographie bei der Detektion von Brustkrebs abhängig von der Brustdichte ist und bei extrem dichten Brüsten (ACR 4) nur zwischen 30 – 48% liegt [27, 36]. Hierbei finden sich in der Mammographiaufnahme kaum Dichteunterschiede zwischen einer Veränderung des Drüsengewebes und der angrenzenden Umgebung. Somit kann bei der Mammographie sehr dichter Brüste (ACR 3 und ACR 4) die Inanspruchnahme weiterer Diagnostik nötig sein. Im Gegensatz dazu liegt die Sensitivität der Mammographie bei einer Brust mit nur geringem Anteil an Drüsengewebe (ACR 1) zwischen 80 – 98 % [27, 36, 50]. Kolb et al. [27] konnten zudem zeigen, dass bei der Kombination von Mammographie und Sonographie die Sensitivität für die Brustdichtegrade ACR 3 und ACR 4 auf 97 % ansteigt. Ist eine Brust sehr dicht und somit die Aussagekraft der Mammographie eingeschränkt, ist der Einsatz weiterer Diagnostik, wie der Sonographie, von großer Relevanz.

Tabelle 1
Brustdichteklassifikation des American College of Radiology [1]

ACR-Dichte	Eigenschaften des Brustgewebes
1	Brust besteht fast ausschließlich aus Fett (Anteil Drüsengewebe < 25 %)
2	Fibroglanduläre Verdichtungen (Anteil Drüsengewebe 25 – 50 %)
3	Heterogene Dichte (Anteil Drüsengewebe 51 – 75 %)
4	Extrem dichtes Brustgewebe (Anteil Drüsengewebe > 75 %)

2.2 Breast Imaging Reporting and Data System[®] (BI-RADS[®])

Die aktuelle Version des BI-RADS[®] aus dem Jahre 2003 ist bereits die 4. Auflage des vom ACR entwickelten Standards für die Terminologie der mammographischen Befundbeschreibung und die mammographische Befundbewertung. Eine deutsche Übersetzung dieser 4. Auflage existiert seit 2006 in 2. Auflage [1].

Mit Hilfe von BI-RADS[®] werden Mammographiebefunde in sieben Hauptkategorien (BI-RADS[®] 0 – 6) eingeteilt. Dieses Bewertungsschema ermöglicht mammographische Befunde zu beschreiben, deren Risiko für Malignität abzuschätzen und eine Empfehlung für das weitere diagnostische Vorgehen auszusprechen. Die Kategorien BI-RADS[®] 0 – 5 werden dabei ausschließlich für die Bewertung mammographischer Befunde vor erfolgter histologischer Sicherung verwendet, während BI-RADS[®] 6 sich auf einen bereits durch Biopsie histologisch gesicherten malignen Befund bezieht.

Tabelle 2 zeigt das BI-RADS[®]-Bewertungsschema des ACR mit der Bedeutung der einzelnen Bewertungskategorien und den entsprechenden Empfehlungen für das weitere diagnostische Prozedere.

Tabelle 2
 BI-RADS®-Kategorien für Mammographien des American College of Radiology [1]

BI-RADS®	Bedeutung
0	Die mammographische Untersuchung ist unvollständig. Es ist eine weitere Bildgebung bzw. der Vergleich mit vorherigen Mammographien notwendig.
1	Es liegt kein beschreibenswerter Befund vor. Mammæe symmetrisch, keine Mikroverkalkungen, Herdbefunde oder Architekturstörungen.
2	Gutartiger Befund. Involution, kalzifizierte Fibroadenome, verkalkte Sekretgänge, Ölzysten, Galaktozelen, Lipome, Hamartome, Lymphknoten, Implantate.
3	Nicht-verkalkte, glatt begrenzte solide Herdbefunde; gruppierte Anordnung runder, punktförmiger Mikroverkalkungen, vermutlich gutartiger Befund. < 2 % Risiko eines Malignoms. Kontrolle des Befundes nach 6 Monaten empfohlen.
4	Pleomorphe Mikroverkalkungen, verdächtiger Befund. Befunde ohne klassische maligne Erscheinungsform. Höheres malignes Risiko als BI-RADS® 3. Histologische Abklärung durch Biopsie empfohlen.
5	Segmentale oder lineare Anordnung von dünnen, pleomorphen Mikroverkalkungen, Befund mit > 95 % Wahrscheinlichkeit ein Mammakarzinom.
6	Histologisch gesicherte Malignität vor definitiver Therapie.

2.2.1 Beschreibung von intramammären Verkalkungen im BI-RADS®

Die Beschreibung und Bewertung von intramammären Verkalkungen sind im BI-RADS® eine zentrale Thematik. In der deutschen Ausgabe des BI-RADS® [1:S.21] werden Verkalkungen der Mamma wie folgt definiert:

„Gutartige Verkalkungen sind in der Regel größer als Kalzifikationen maligner Genese. Sie sind in der Regel größer, oft rundlich, glatt begrenzt und einfach zu detektieren. Verkalkungen, die mit Malignität assoziiert sind, sind in der Regel sehr klein und oft erst mit der Lupe erkennbar.“

Die Größe der Verkalkungen dient zunächst der Unterscheidung von Makro- und Mikroverkalkungen. Dabei sind die Übergänge dieser beiden Verkalkungstypen fließend und eine einheitliche Definition ist anhand der absoluten Größe in der Literatur nicht publiziert. Weissleder et al. [57] definieren Verkalkungen <1 mm als Mikroverkalkungen und Kalzifikationen >1 mm als Makroverkalkungen, wohingegen Heywang-Köbrunner und Perlet [19] Verkalkungen bis einschließlich 2 mm Größe zu den Mikroverkalkungen zählen.

Während Makroverkalkungen in aller Regel nur bei benignen Veränderungen auftreten, können Mikroverkalkungen sowohl bei benignen als auch bei malignen Prozessen vorkommen. Als jedoch sehr typisch für maligne Prozesse gelten dabei vor allem Mikroverkalkungen mit einem Durchmesser < 0,5 mm [1, 28, 57].

Die Kalkgröße ist für sich alleine genommen jedoch oftmals kein ausreichendes Kriterium für die Beurteilung einer zu Grunde liegenden Pathologie. Das BI-RADS® [1:S.21] nennt deshalb weitere Beurteilungskriterien:

„Falls keine spezifische Ätiologie einer auffälligen Verkalkung zugeordnet werden kann, so sollten die Morphologie und das Verteilungsmuster der Kalkpartikel beschrieben werden.“

BI-RADS® teilt mammographisch detektierte Kalzifikationen anhand der drei Beurteilungskriterien Größe, Morphologie und Verteilungsmuster in folgende Dignitätsklassen ein:

- ⇒ typisch gutartig
- ⇒ mittelgradig suspekt
- ⇒ höhere Wahrscheinlichkeit von Malignität.

Als morphologisch typisch gutartige Verkalkungen werden dabei zum Beispiel vaskuläre Verkalkungen (Abbildung 1), klassische grobe, popcorn-ähnliche Verkalkungen bei involutierten Fibroadenomen (Abbildung 2) oder Hautverkalkungen genannt.

Zu den mittelgradig suspekten Kalzifikationen zählen amorphe Verkalkungen, welche aufgrund ihrer geringen Größe und des unscharfen Erscheinungsbildes nicht näher morphologisch beschrieben werden können oder granuläre heterogene Verkalkungen, welche atypisch konfiguriert, größer als 0,5 mm sind und sowohl bei benignen als auch malignen Veränderungen vorkommen.

Bei Verkalkungen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Malignität handelt es sich in der Regel um feine pleomorphe (Abbildung 3) oder fein-lineare Verkalkungen. Pleomorphe Verkalkungen variieren in Form und Größe und sind gewöhnlich kleiner als 0,5 mm. Lineare Verkalkungen sind ebenfalls kleiner als 0,5 mm. Morphologisch handelt es sich hierbei um linear verlaufende Kalzifikationen, welche auf einen malignen Prozess in einem Milchgang hindeuten.

Laut BI-RADS® [1] sollte bei Verkalkungen, welche mittelgradig bis hochgradig suspekt sind auf das Vorliegen von Malignität, zusätzlich zur Morphologie das Verteilungsmuster beschrieben werden. Dabei werden fünf verschiedene Verkalkungsmuster unterschieden: diffus, regional, gruppiert, linear und segmental. Hervorzuheben sind das gruppierte, lineare und segmentale Verteilungsmuster, da diese mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund einhergehen.

Als gruppiert werden mindestens fünf Verkalkungen bezeichnet, die sich auf einen kleinen Bereich ($< 1\text{cm}^3$) Brustdrüsengewebe konzentrieren und dort die Wahrscheinlichkeit für ein Malignom erhöhen [1, 57].

Lineare Verkalkungen sind verdächtig für einen malignen Prozess innerhalb eines Milchganges. Gleiches gilt für segmental angeordnete Verkalkungen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen multifokalen malignen Prozess. Einer segmentalen Verteilung können jedoch auch gutartige Prozesse zu Grunde liegen. Die Malignitätswahrscheinlichkeit wird jedoch erhöht, wenn die Morphologie der einzelnen Verkalkungen ebenfalls für ein malignes Geschehen spricht.

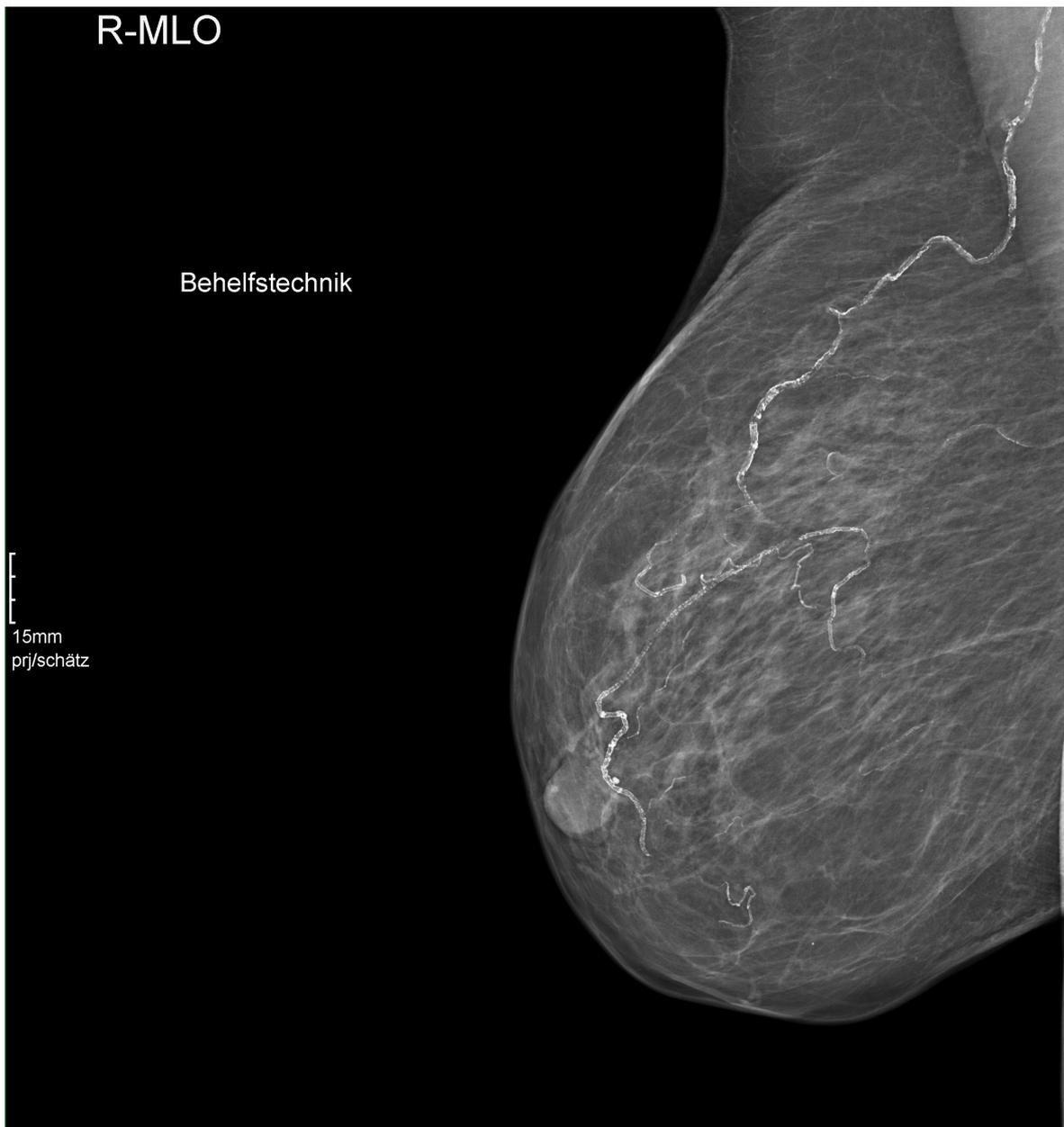


Abbildung 1
Mammographieaufnahme (mediolateral-oblique) der rechten Mamma mit vaskulären Verkalkungen im Rahmen der Arteriosklerose (BI-RADS® 2)

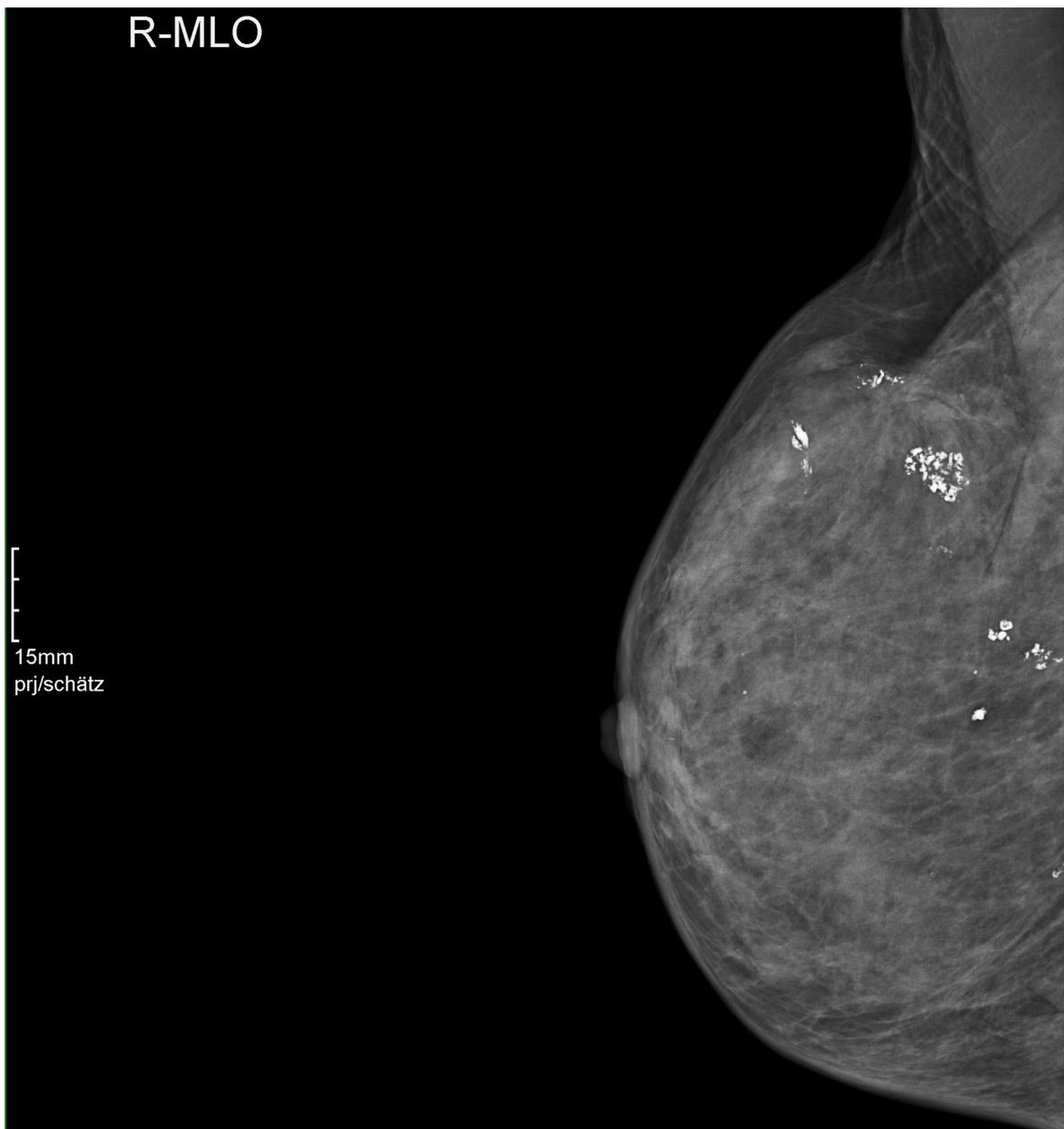


Abbildung 2
Mammographieaufnahme (mediolateral-oblique) mit popcorn-ähnlichen Verkalkungen bei Fibroadenom (BI-RADS® 2)

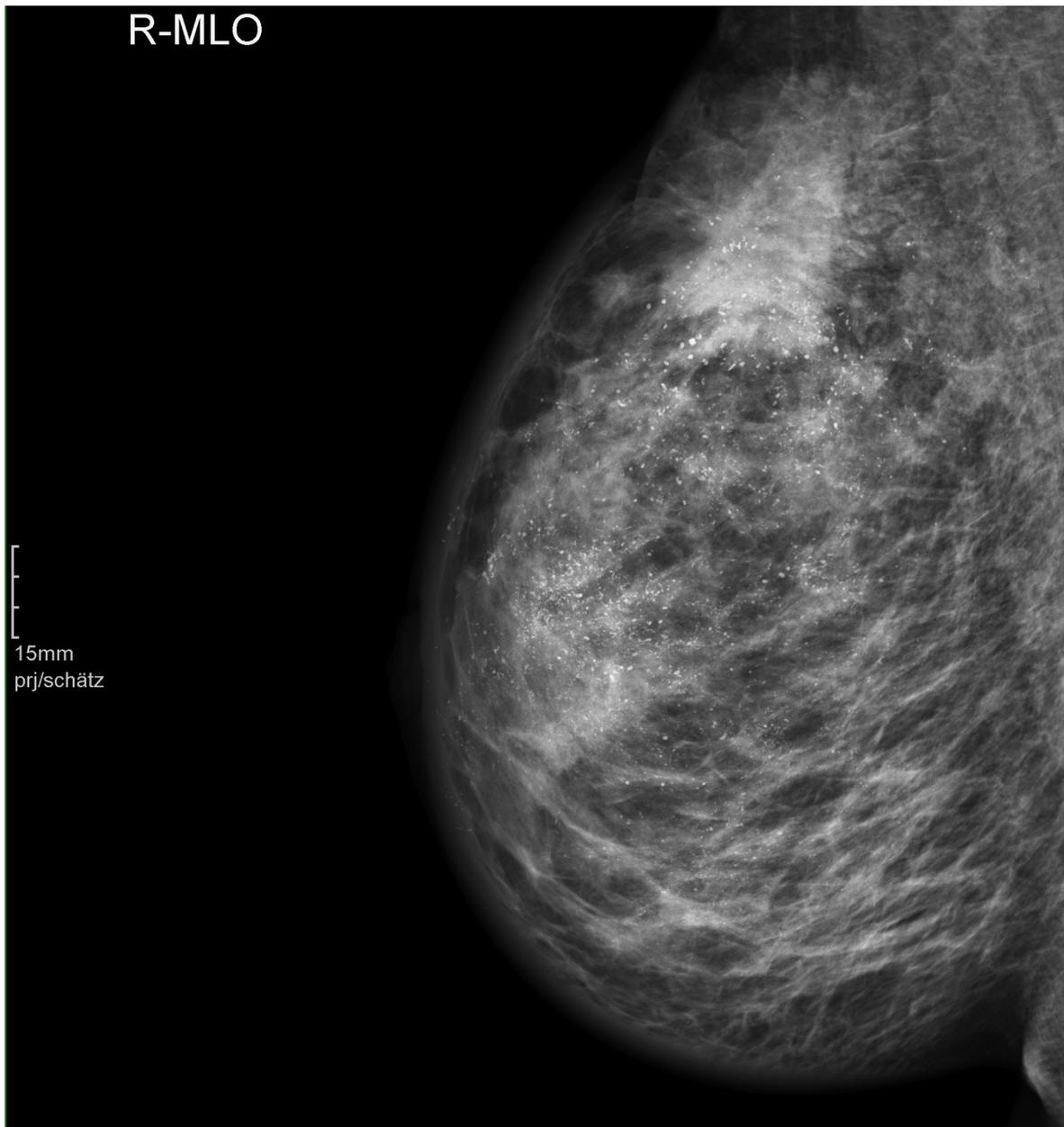


Abbildung 3
Mammographieaufnahme (mediolateral-oblique) mit hochsuspektem pleomorphem
Mikrokalk und assoziiertem Herdbefund (BI-RADS® 5)

2.3 Entwicklung und Stand der perkutanen minimal-invasiven Brustbiopsie

In der Abklärung suspekter mammographischer Befunde stehen aktuell die minimal-invasiven stereotaktischen Brustbiopsieverfahren an erster Stelle des interventionellen diagnostischen Prozederes. Die chirurgische Brustbiopsie als ursprüngliches Referenzverfahren in der Diagnostik suspekter mammographischer Befunde wurde von den perkutanen Brustbiopsieverfahren weitestgehend abgelöst. Gründe hierfür sind eine vergleichbare diagnostische Zuverlässigkeit einhergehend mit einem wesentlich günstigeren Risikoprofil [7, 12, 26, 30, 35, 38].

Die wesentlichen Vertreter der minimal-invasiven Brustbiopsieverfahren sind die klassische Hohlnadelstanzbiopsie und die SVAB. Als älteres der beiden Verfahren stellt die Hohlnadelstanzbiopsie aufgrund ihrer diagnostischen Genauigkeit eine Alternative zur chirurgischen Brustbiopsie dar, hat jedoch Limitationen vor allem in der Abklärung kleinster, isolierter Mikrokalzifikationen [14, 29, 34, 39, 49]. Anhand publizierter Daten konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Diagnosen mittels Hohlnadelstanzbiopsie bei isolierten Mikrokalzifikationen höher ist als bei soliden Herdbefunden [34].

Die SVAB ist das jüngste Verfahren der minimal-invasiven Brustbiopsietechniken und wurde erstmals 1994 in den USA etabliert [9]. Durch die stetige technische Verbesserung der stereotaktisch-assistierten Brustbiopsieverfahren bis hin zur SVAB wurde die diagnostische Genauigkeit immer weiter verbessert. So konnte die diagnostische Zuverlässigkeit von der 14-Gauge-Hohlnadelstanzbiopsie über die 14-Gauge- und 11-Gauge-SVAB kontinuierlich gesteigert werden [12, 23, 35]. Verantwortlich gemacht für die günstige Entwicklung der diagnostischen Treffsicherheit über die einzelnen Stufen der technischen Modifikationen wurde in diversen Studien ein durch die Vakuumtechnik gesteigertes Biopsievolumen und eine damit verbundene höhere Wahrscheinlichkeit für die vollständige Entfernung eines mammographischen Befundes [3, 12, 31, 35].

Damit einhergehend hat die SVAB einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Hohlnadelstanzbiopsie in der Diagnostik von Mikrokalzifikationen. Im Gegensatz zur Hohlnadelstanzbiopsie ist es möglich, einen deutlich größeren Anteil an Mikroverkalkungen zu entfernen, was in einem geringeren Anteil nicht zutreffender histopathologischer Diagnosen und somit in einer höheren diagnostischen Genauigkeit resultiert [9, 12, 26].

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv

Die Patientinnen dieser Studie nahmen alle an dem Brustkrebsfrüherkennungsprogramm „Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik“ (QuaMaDi) des Bundeslandes Schleswig-Holstein teil. Hierbei handelt es sich um ein in Schleswig-Holstein seit 2005 etabliertes Brustkrebsfrüherkennungsprogramm. Im Unterschied zum klassischen Mammographiescreening im Rahmen der Brustkrebsvorsorge, welches nur für asymptomatische Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr vorgesehen ist, richtet sich QuaMaDi an Frauen mit brustbezogenen Beschwerden und Risikofaktoren für maligne Veränderungen der Brustdrüse und zwar unabhängig vom Alter. Ziel von QuaMaDi ist eine Qualitätssteigerung in der Brustkrebsdiagnostik bei Frauen, die entweder Auffälligkeiten an der Brust vorweisen, schon einmal an Brustkrebs erkrankt waren oder eine positive Familienanamnese für Brustkrebs haben [25].

Die Indikation zur Mammographie wird durch den behandelnden Gynäkologen gestellt, welcher für QuaMaDi zertifiziert sein muss. Nach Einwilligung der Patientin zur Teilnahme am QuaMaDi-Programm erfolgt die Überweisung an einen teilnehmenden Radiologen. Dieser führt die Mammographie durch und schließt bei dichtem Brustgewebe (ACR 3 und 4) zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung an. Nach der ersten Befundung (Erstbefundung) wird die Mammographie nun von einem zweiten unabhängigen Radiologen, ohne Kenntnis der Erstbefundung, beurteilt (Zweitbefundung). Schließlich werden die Befunde der beiden Untersucher durch die Kassenärztliche Vereinigung miteinander verglichen. Sollte Uneinigkeit bezüglich der Befunde bzw. ein Malignitätsverdacht (BI-RADS[®] 4 oder BI-RADS[®] 5) bestehen, werden diese und das gesamte Bildmaterial zur weiteren Beurteilung an ein Referenzzentrum zur Drittbefundung gesendet. Liegt bereits bei der Erstbefundung ein BI-RADS[®] 5-Befund vor, wird auf die Zweitbefundung eines unabhängigen Radiologen verzichtet und der Befund direkt im Referenzzentrum beurteilt (Eil-Zweitbefundung). Im zuständigen Referenzzentrum werden die Befunde begutachtet und hier wird entschieden, ob eine endgültige Diagnose mit Hilfe

der vorhandenen Bildgebung möglich ist oder aber, ob weitere diagnostische Schritte nötig sind. Das Ergebnis der Begutachtung des Referenzzentrums wird dem behandelnden Gynäkologen mitgeteilt, der wiederum die Patientin informiert. Sollte die Drittbefundung einen abklärungsbedürftigen Befund ergeben, werden im Referenzzentrum weitere Untersuchungen von weiterer Bildgebung bis hin zur SVAB durchgeführt [25, 53].

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie setzte sich aus 415 Patientinnen zusammen, bei denen zwischen Januar 2006 und Dezember 2009 im Rahmen von QuaMaDi die Indikation zur SVAB für die weitere Abklärung mammographisch suspekter Mikroverkalkungen bestand.

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie [13] empfiehlt in ihrer S3-Leitlinie „Brustkrebsfrüherkennung“ eine perkutane Biopsie bei mammographischen Befunden der Kategorie BI-RADS[®] 4 und 5. In dieser Studie wurden übereinstimmend mit der Empfehlung der erwähnten S3-Leitlinie 413 der 415 Vakuumbiopsien bei Patientinnen mit mammographischen Auffälligkeiten der Kategorien BI-RADS[®] 4 und 5 durchgeführt. Hierbei handelte es sich ausschließlich um mammographisch auffällige, suspekte Befunde in Form von Mikroverkalkungen.

Bei zwei Patientinnen jedoch wurde eine Biopsie durchgeführt, deren mammographischer Befund als BI-RADS[®] 3 eingestuft wurde. Diese Patientinnen waren entweder mit einer positiven familiären Brustkrebsanamnese belastet oder aber es bestand der individuelle Patientenwunsch einer histologischen Abklärung des Befundes.

3.2 Methoden

3.2.1 Stereotaktisch-assistierte Vakuumbiopsie

3.2.1.1 Technische Ausstattung

Alle Vakuumbiopsien wurden im Brustzentrum der Universität zu Lübeck mit Hilfe des Stereotaxietisches Multicare Platinum[®] der Firma Lorad, USA durchgeführt (Abbildung 4). Für die Biopsien wurde das Mammotome[®] Vakuumbiopsiesystem der Firma Ethicon Endo-Surgery (Abbildung 5), bestehend aus einer Vakuumeinheit und der Mammotome[®]-Hohlnadel, verwendet.

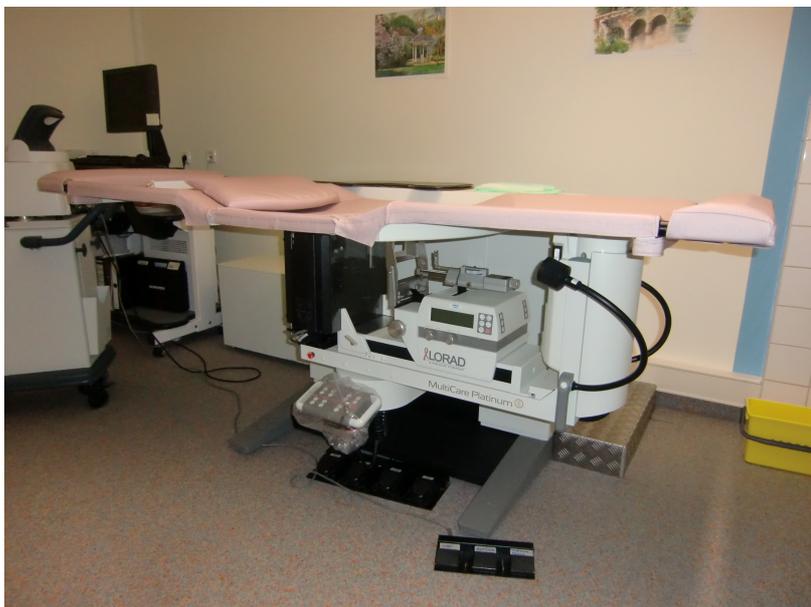


Abbildung 4
Stereotaxietisches Multicare Platinum[®], Fa. Lorad, USA



Abbildung 5
Vakuumeinheit, Fa. Ethicon Endo-Surgery

Bei den Vakuumbiopsien kamen ausschließlich Hohlnadeln der Größen 11-Gauge (Innendurchmesser 3,1 mm) (Abbildung 6) und 8-Gauge (Innendurchmesser 4,3 mm) zum Einsatz.

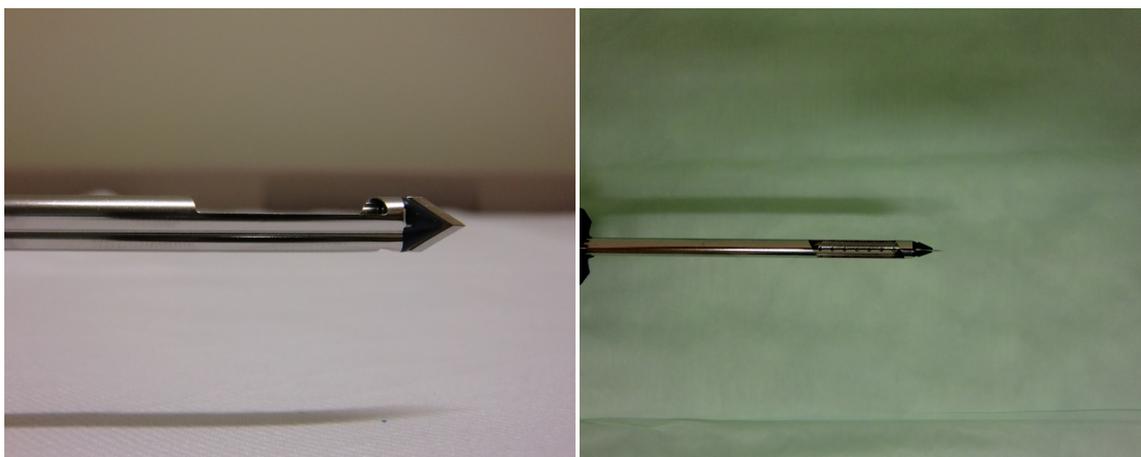


Abbildung 6
11-Gauge Mammotome[®]-Vakuumbiopsienadel, Fa. Ethicon Endo-Surgery

3.2.1.2 Ablauf der Untersuchung

Im Vorfeld jeder SVAB wurde die Anamnese der Patientinnen erhoben sowie die Einverständniserklärung für die geplante Untersuchung eingeholt. Hierfür wurden die Patientinnen mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung durch den verantwortlichen Radiologen bezüglich der Risiken und Komplikationen, im Speziellen der Blutungskomplikationen, aufgeklärt. Zusätzlich wurde anhand der initialen Mammographieaufnahmen die Indikation zur Intervention mittels Vakuumbiopsie durch den untersuchenden Radiologen verifiziert.

Zu Beginn jeder Untersuchung wurden die Patientinnen in Bauchlage so auf dem Stereotaxietisch gelagert, dass dabei die zu untersuchende Brust durch eine sich im Tisch befindliche Öffnung hing. Danach wurde die Brust wie bei normalen Mammographieaufnahmen komprimiert. Die Kompressionsebene wurde dabei so gewählt, dass die Mikroverkalkungen mit der Biopsienadel auf kürzestem Wege erreicht werden konnten. Nach Einstellung der Brust mittels der Kompressionseinheit wurde zunächst eine orthogonale Röntgenaufnahme (0°-Aufnahme) durchgeführt, um den Befund lokalisieren zu können. Für die exakte radiologische Darstellung des Befundes in der Brust waren zwei weitere Röntgenaufnahmen notwendig. Hierbei handelte es sich um die sogenannten Stereotaxieaufnahmen. Dabei wurde die Röntgenröhre einmal um +15° und -15° gegen die Kompressionsebene verkippt. Aus den nun vorhandenen Bildinformationen der drei verschiedenen Röntgenaufnahmen (0°, +15°, -15°) konnte der Computer die exakte räumliche Lokalisation des zu untersuchenden Befundes millimetergenau berechnen. Dabei wurden die Einstichtiefe und der Einstichwinkel der Biopsienadel so berechnet, dass das Probenfenster der Mammotome[®]-Nadel in unmittelbarer Nähe zu dem Befund lag.

Vor Punktion der Brust mit der Mammotome[®]-Hohlnadel wurde die Einstichstelle desinfiziert und die Haut und der Stichkanal mit einem Lokalanästhetikum betäubt. Danach konnte das betroffene Hautareal mit einem Skalpell etwa 4-5 mm inzidiert werden, um die Penetration der Biopsienadel zu erleichtern. Nun erfolgte die Punktion der Brust und die Biopsienadel wurde bis zu den berechneten Koordinaten vorgeschoben. Die korrekte Position der Nadel im Brustgewebe wurde durch erneute digitale Stereotaxieaufnahmen überprüft (Prefire-Aufnahme). Im Anschluss konnte der

Spannungsmechanismus der Biopsienadel gelöst werden und die Nadel mit hoher Geschwindigkeit an ihrem definitiven Zielpunkt platziert werden.

Ihre Lokalisation wurde ebenfalls mit einer Stereotaxieaufnahme, der sogenannten Postfire-Kontrollaufnahme verifiziert. Nach Platzierung der Mammotome[®]-Hohlnadel erfolgte die Anlage eines Vakuums, mit dessen Hilfe Brustgewebe in die Öffnung des Hohlnadelsystems gesaugt wurde. Innerhalb der Hohlnadel wurde nun ein Rotationsmesser vorgeschoben, welches das eingesogene Brustgewebe vollständig abtrennte. Danach wurde das Rotationsmesser zurückgezogen und das entfernte Brustgewebe unter eingeschaltetem Vakuum an das Ende der Biopsienadel gesogen, wo es schließlich mit Hilfe einer Pinzette entnommen werden konnte.

Laut Heywang-Köbrunner et al. [21] sollten bei der Vakuumbiopsie pro Untersuchung im Mittel zwanzig Gewebeproben entnommen werden, falls eine 11-Gauge Biopsienadel verwendet wurde. Bei Verwendung anderer Nadelstärken muss die Menge der Gewebeproben entsprechend angepasst werden. Daher wurden bei den Untersuchungen in der Regel zwei Biopsierunden durchgeführt, wobei mit der 11-Gauge Biopsienadel pro Runde zwölf Gewebeproben und mit der 8-Gauge Biopsienadel pro Runde sechs Proben entnommen wurden.

Die Mammotome[®]-Hohlnadel verblieb dabei während der gesamten Untersuchung innerhalb der Brust. Um nun die gewünschte Probenanzahl zu erlangen, wurde die Mammotome[®]-Hohlnadel mit ihrer Öffnung im Brustgewebe und im Uhrzeigersinn um ihre eigene Achse gedreht und der Vorgang der Gewebeentnahme sukzessive wiederholt. Somit konnte mit einer einzigen Penetration der Biopsienadel das suspekte Gewebe teilweise sogar komplett entfernt bzw. ausreichend Gewebe für eine anschließende Diagnostik erlangt werden.

Die im Uhrzeigersinn gewonnenen Gewebeproben wurden in der Reihenfolge der Entnahmelokalisation auf Petrischalen angeordnet und nach korrekter Positionierung am Mammographiegerät in Vergrößerungstechnik geröntgt. Diese Präparateradiographie diente dem Nachweis, dass und wie viel Mikrokalk entfernt worden ist (Abbildung 7). Wurden die mammographisch sichtbaren Mikroverkalkungen komplett entfernt, welches sich durch erneute Stereotaxieaufnahmen am Ende des Biopsievorganges verifizieren lies, oder zeigten sich Mikroverkalkungen in der Präparateradiographie, platzierte man einen Clip an der Interventionsstelle. Im Falle einer operativen Nachresektion oder etwaiger

weiterführender radiologischer Diagnostik war es so möglich, die ursprüngliche Lokalisation des pathologischen Gewebes erneut korrekt detektieren zu können.

Nach erfolgter Probengewinnung wurde die betroffene Brust mit einem Druckverband komprimiert und zusätzlich für etwa 45 Minuten mit Eis gekühlt, um eine ausreichende Blutstillung zu gewährleisten.

Bei einer komplikationslosen Vakuumbiopsie wurde nach der Intervention eine Kontrollmammographie in zwei Ebenen, cranio-caudal und mediolateral-oblique, angefertigt. Diese diente zum einen der Lagekontrolle eines eventuell eingebrachten Clips, zum anderen konnte mit ihr nochmals der Anteil der entfernten Mikroverkalkungen bestimmt und die Größe eines möglicherweise in der Biopsiehöhle entstandenen Hämatomes beurteilt werden.

Bei Patientinnen, die während oder nach der Vakuumbiopsie geblutet bzw. nachgeblutet haben, wurde auf eine postinterventionelle Mammographie aus Sorge vor weiteren Blutungen aufgrund der starken Kompression verzichtet. Hier schloss sich eine sonographische Kontrolle eines möglicherweise entstandenen Hämatomes an.

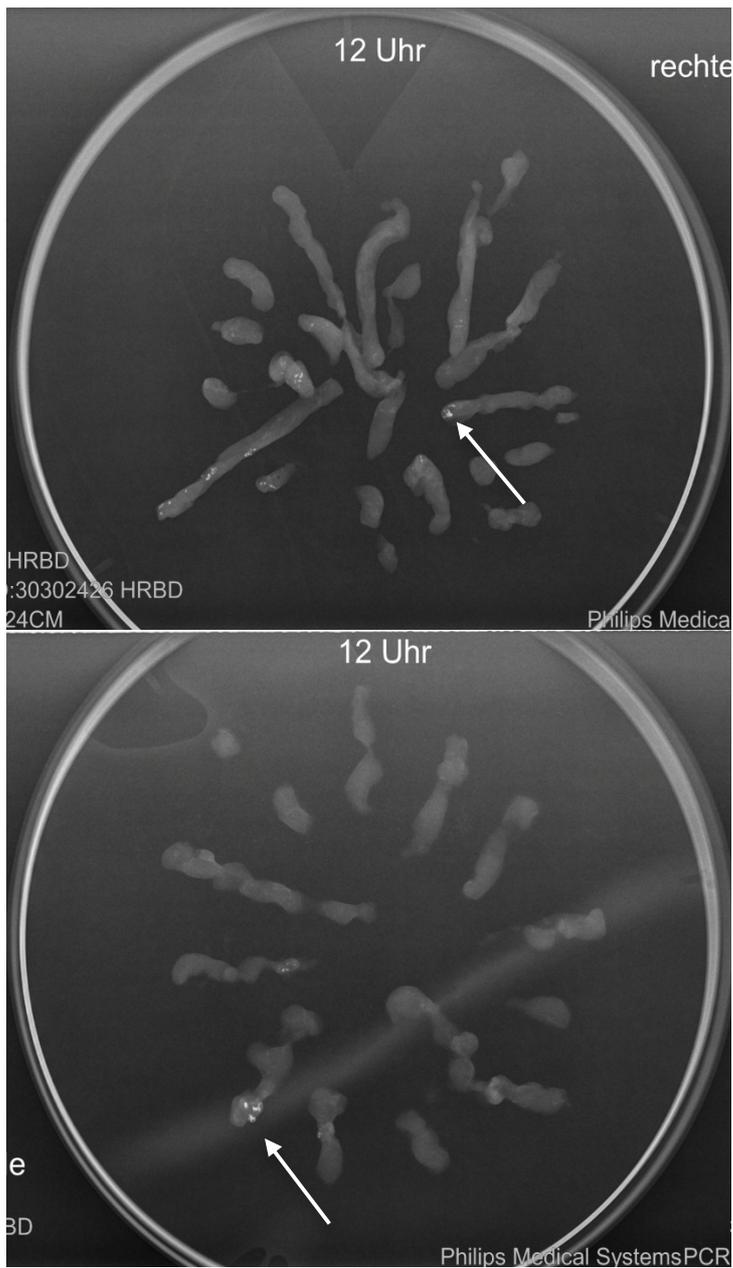


Abbildung 7
Präparateradiographien mit Nachweis von Mikrover-
kalkungen (→)

3.2.2 Histopathologische B-Klassifikation

Nach erfolgter Beurteilung in der Präparateradiographie wurden die gewonnenen Gewebeproben anschließend von einem Pathologen histologisch beurteilt und klassifiziert. Dieses geschah mit einem extra für Mammabiopsien von der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology, UK entwickelten Klassifikationssystem, der B-Klassifikation [41]. Mit Hilfe dieser histologischen Klassifikation sollte der Pathologe radiologisch aufgezeigte Läsionen der Mamma näher beschreiben. Die B-Klassifikation gliedert sich in fünf Hauptkategorien (B1-B5), welche in Tabelle 3 dargestellt sind.

Die B-Klassifikation muss immer in Zusammenschau mit dem radiologischen Ergebnis gesehen werden und soll der weiteren Therapieempfehlung dienen.

In den Kategorien B1b und B2 erübrigt sich eine Therapie, falls die Ergebnisse des Pathologen und Radiologen kongruent sind. Bei B1a muss eine erneute Biopsie durchgeführt werden, da die Proben aufgrund von Artefakten nicht verwertbar sind. Liegt eine Läsion der Kategorie B3 vor, welche als primär gutartig, jedoch mit ungewissem Malignitätspotential eingestuft wird, muss im Allgemeinen eine therapeutische operative Exzision oder eine Kontrolle mittels Bildgebung durchgeführt werden. Auch bei Läsionen der Kategorie B4 mit Verdacht auf Malignität ist eine offene Exzision empfohlen. Alle malignen Veränderungen der Kategorie B5 sind einer weitergehenden Therapie zuzuführen.

Tabelle 3

B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology [41]

Kategorie	Beschreibung
B1 B1a B1b	Normales Gewebe / nicht interpretierbar <i>Nicht verwertbar (Artefakte)</i> <i>Ausschließlich Normalgewebe</i>
B2	Benigne Läsionen <i>Fibroadenome</i> <i>Fibrozystische Veränderungen</i> <i>Duktale Hyperplasien</i> <i>Sklerosierende Adenosen</i> <i>Inflammatorische Veränderungen</i>
B3	Läsionen unklaren Malignitätspotentials <i>Papilläre Läsionen</i> <i>Radiäre Narben</i> <i>Lobuläre intraepitheliale Neoplasien (LIN)</i> <i>Atypische intraepitheliale Proliferationen vom duktalem Typ (ADH)</i> <i>Phylloider Tumor</i>
B4	Verdacht auf Malignität <i>Stark atypische Zellen in Blutkoageln</i> <i>Starke Fixations- und Quetschartefakte mit atypischen Zellgruppen</i> <i>Verdacht auf papilläres Karzinom</i> <i>Phylloider Tumor mit Atypien</i> <i>ADH mit deutlichen Zellatypien</i>
B5 B5a B5b B5c B5d	Maligne Läsionen <i>Duktales Carcinoma in situ (DCIS)</i> <i>Invasives Karzinom</i> <i>Invasionsstatus nicht beurteilbar</i> <i>Andere maligne Tumoren (z.B. Lymphom, Sarkom)</i>

3.2.3 Diagnostische Genauigkeit

3.2.3.1 Falsch-negative Histopathologiebefunde nach Vakuumbiopsie

Die Bestimmung der Häufigkeit falsch-negativer Histopathologiebefunde nach SVAB erfolgte für alle postbiopsischen B3- bis B5b-Befunde durch den Vergleich mit den histopathologischen Befunden der Operationsresektate. Eine dieser Diagnosen wurde dabei als falsch-negativ gewertet, wenn nach operativer Resektion dieser Läsion die histopathologische B-Klassifikation in eine höhere Kategorie umgestuft werden musste.

3.2.3.2 Positiver und negativer Vorhersagewert

Die diagnostische Genauigkeit eines medizinischen Untersuchungsverfahrens kann durch dessen positiven und negativen Vorhersagewert ausgedrückt werden. Diese beiden prädiktiven Werte geben an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit der Richtigkeit eines Ergebnisses dieses Untersuchungsverfahrens ist.

Der positive Vorhersagewert, auch positiver prädiktiver Wert (ppW) genannt, gibt die Anzahl der Patienten an, bei denen die Krankheit diagnostiziert wurde und die auch tatsächlich an dieser Krankheit leiden. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Krankheit nicht diagnostiziert wurde und die auch tatsächlich gesund sind, wird durch den negativen Vorhersagewert, auch negativer prädiktiver Wert (npW), angegeben.

3.2.3.2.1 Berechnung der Vorhersagewerte

Beide Vorhersagewerte lassen sich anhand einer Vierfeldertafel bestimmen (Tabelle 4). In einer Vierfeldertafel wird ein neues Untersuchungsverfahren mit dem derzeitigen Goldstandard, der aktuell zuverlässigsten Methode, verglichen.

Tabelle 4
Vierfeldertafel

		Goldstandard		
		Krank	Gesund	
Neues Untersuchungsverfahren	Krank	Richtig positiv A	Falsch positiv B	A+B
	Gesund	Falsch negativ C	Richtig negativ D	C+D
		A+C	B+D	

Der ppW und npW lassen sich nun wie folgt bestimmen:

$$ppW = \frac{A}{A+B}$$

$$npW = \frac{D}{C+D}$$

Analog zu dieser Methode wurde die diagnostische Genauigkeit der SVAB bestimmt, in dem die histopathologischen Biopsieergebnisse gegen die histopathologischen Ergebnisse der Operationsresektate in einer Vierfeldermatrix aufgeführt wurden. Hierfür wurde mit ihrer Hilfe das histopathologische Ergebnis einer Vakuumbiopsie als negativ (SVAB -) definiert, wenn die Gewebeprobe als eindeutig benigne (B1/B2) befundet wurde. Dementsprechend wurde ein Biopsieergebnis als positiv (SVAB +) gewertet, wenn es sich nach Aufarbeitung der Proben um einen Befund mit unsicherem biologischem Potential (B3), einen malignitätsverdächtigen (B4) oder aber malignen Befund (B5a/B5b) gehandelt hat (Tabelle 5).

Die Operation stellt aufgrund der vollständigen Exzision eines Befundes und der damit verbundenen Gewinnung ausreichend großer Gewebevolumenta einen in der Abklärung suspekter Mammabefunde zuverlässigen Referenzstandard dar. Eine Empfehlung zur Operation richtete sich nach der histopathologischen Einstufung des Biopsates durch die B-Klassifikation und wurde bei Befunden mit unklarem Malignitätspotential (B3), mit Verdacht auf Malignität (B4) und bei jeder malignen Läsion (B5) ausgesprochen. Insbesondere B3-Läsionen stellen eine heterogene Gruppe histopathologischer Entitäten innerhalb der B-Klassifikation dar. Sie sind häufig mit malignen Befunden, wie beispielsweise einem DCIS assoziiert, gelten, wenn sie für sich allein auftreten, jedoch als benigne. Nach Diagnose eines B3-Befundes besteht neben der operativen Therapie die Möglichkeit einer kurzfristigen mammographischen Kontrolle. Jedes weitere Vorgehen sollte jedoch multidisziplinär und individuell für die betroffene Patientin besprochen werden [20]. Aufgrund der Tatsache, dass B3-Befunde häufig simultan mit malignen Befunden auftreten, wurde jeder Patientin mit einer solchen Risikoläsion eine chirurgische Resektion dringend empfohlen.

Bei drei benignen postbiopsischen B2-Befunden wurde jedoch ebenfalls eine operative Resektion durchgeführt. Gründe hierfür waren entweder der individuelle Patientenwunsch, eine frühere Mammakarzinomerkrankung oder aber eine positive Familienanamnese bezüglich einer Brustkrebserkrankung. Bezüglich der benignen B1- und B2-Befunde nach SVAB, welche keiner operativen Therapie zugeführt wurden, galt ein blandes Follow-up im Zeitraum von 2006 bis 2010 als Referenz. Je nach Datum der Vakuumbiopsie ergab sich ein maximaler Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 4,5 Jahren.

Für die definitiven histopathologischen Diagnosen nach kompletter operativer Resektion der mammographisch auffälligen Mikroverkalkungen wurde dieselbe Einteilung wie bei der SVAB benutzt. So wurden alle Operationsergebnisse, welche mindestens einer B3-

Läsion entsprachen (B3 – B5b) als positiv (Operation +) definiert. Ergebnisse der Kategorien B1 und B2 wurden entsprechend als negativ (Operation -) eingestuft.

Eine Ausnahme bildeten alle postbioptischen B3-, B4- und B5a-Befunde, welche nach operativer Entfernung am Resektat vom Pathologen nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Diese wurden trotz eines benignen Operationsergebnisses als richtig positive Diagnosen definiert, da davon auszugehen war, dass die Befunde vollständig durch die Vakuumbiopsie entfernt wurden. Diese Befunde wurden in den entsprechenden Tabellen **farbig*** hervorgehoben.

Nach dem gleichen Prinzip und mit den identischen Kriterien wurde außerdem die diagnostische Genauigkeit für die Vakuumbiopsien, getrennt nach der für die Untersuchung verwendeten Mammotome[®]-Hohlnadelstärke (8-Gauge und 11-Gauge) berechnet.

Tabelle 5

Vierfeldertafel für alle postbioptischen und postoperativen Histopathologien (B-Klassifikation)

	Operation + (B3,B4,B5a,B5b)	Operation – (B1,B2)	
SVAB + (B3,B4,B5a,B5b)	Richtig positiv A	Falsch positiv B	A+B
SVAB – (B1,B2)	Falsch negativ C	Richtig negativ D	C+D
	A+C	B+D	

3.2.4 Die Blutung als Komplikation der Vakuumbiopsie

Blutungen können trotz aller Minimalinvasivität der SVAB eine wesentliche Komplikation dieser Biopsiemethode darstellen. Im Hinblick darauf wurde sich in dieser Studie im Besonderen mit der Definition von Blutungskomplikationen und deren Differenzierung in Schweregrade auseinandergesetzt.

3.2.4.1 Definition und Klassifizierung in Schweregrade

Im Rahmen der Vakuumbiopsien aufgetretene Blutungen wurden anhand folgender Kriterien als Komplikationen definiert:

- ⇒ Eine Blutung, welche durch den Untersucher dokumentiert wurde, die jedoch keinen Einfluss auf den Untersuchungsgang hatte und postinterventionell konservativ durch Kühlung und Kompression beherrscht werden konnte, wurde als leichtgradige Blutung definiert.
- ⇒ Eine Blutung, welche zu einem Abbruch der Untersuchung nach der ersten Biopsierunde führte und anschließend konservativ durch Kühlung und Kompression beherrscht werden konnte, wurde als mittelgradige Blutung definiert.
- ⇒ Eine Blutung, welche nicht konservativ, sondern nur offen-operativ gestillt werden konnte, wurde als schwergradige Blutung definiert.

3.2.4.2 Blutungen in Abhängigkeit der Hohlnadelstärke und des histopathologischen Befundes

Retrospektiv sollte untersucht werden, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit von Blutungen bei Verwendung der beiden unterschiedlichen Hohlnadelstärken gab. Ebenfalls sollte eruiert werden, ob bestimmte Histopathologien gehäuft mit Blutungen einhergehen.

Untersucht wurden Unterschiede in der Häufigkeit von Blutungen zwischen:

- ⇒ 8-Gauge-Mammotome[®]- und 11-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel
- ⇒ Histopathologien der Gruppe B1-B2 und Histopathologien der Gruppe B3-B5b
- ⇒ Histopathologien der Gruppe B1-B2 und Histopathologien der Gruppe B5a-B5b

3.2.5 Follow-up

Benigne Läsionen nach SVAB

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein mammographisches Follow-up von benignen histopathologischen B1- und B2-Befunden nach SVAB durchgeführt. Der Beobachtungszeitpunkt erstreckte sich von Januar 2006 bis Dezember 2010. Die Nachsorge dieser Patientinnen beinhaltete die erneute Mammographie der ipsilateralen Brust nach sechs Monaten. Zudem wurden Routinemammographien beider Mammae alle ein bis zwei Jahre empfohlen. Die Anfertigung einer erneuten Mammographie nach sechs Monaten diente dabei, neben der direkten postbiptischen Mammographie, der wiederholten Kontrolle der kompletten oder partiellen Entfernung des Mikrokalkes aus dem Brustgewebe, diesmal jedoch ohne postbiptische Überlagerungseffekte durch entstandene Hämatome oder durch generelle Gewebeverletzung der Brustdrüse durch die Mammotome[®]-Hohlnadel.

DCIS-Befunde nach SVAB

Bei Patientinnen mit einem DCIS nach SVAB erfolgte generell ein Follow-up. Hierbei handelte es sich zum einen um Patientinnen, deren DCIS-Befund auch nach chirurgischer Entfernung am Operationsresektat bestätigt werden konnte. Zum anderen waren es Patientinnen, bei denen am Operationsresektat keine Malignität mehr nachgewiesen werden konnte.

Alle Patientinnen mit einem vakuumbioptisch gesicherten DCIS und unabhängig davon, ob der Befund nach operativer Resektion bestätigt werden konnte oder nicht, erhielten in der Nachsorge eine Bestrahlungstherapie der betroffenen Mamma und wurden einer Verlaufskontrolle zugeführt. Diese Verlaufskontrolle sah eine halbjährliche Sonographie sowie eine jährliche Mammographie beider Mammae vor. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich ebenfalls von Januar 2006 bis Dezember 2010.

3.2.6 Datenerhebung

Die zuständige Ethikkommission der Universität zu Lübeck erteilte die Genehmigung für die retrospektive Erhebung und Auswertung der Patientendaten im Rahmen dieser Studie.

Die Daten der 415 Teilnehmerinnen des QuaMaDi-Programmes konnten mit Hilfe der Patientenakten und der Befundungsbögen der qualitätsgesicherten Mammadiagnostik Schleswig-Holstein (siehe Anhang) ausgewertet werden. Die Auswertung der Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen (Follow-up) erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Krebsepidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck.

Patientenakte und QuaMaDi-Befundungsbogen

- ⇒ Alter
- ⇒ Familienanamnese (Mammakarzinomanamnese)
- ⇒ Begleiterkrankungen
- ⇒ Medikamentenanamnese
- ⇒ ACR-Brustdichte
- ⇒ BI-RADS[®]-Befund der Mammographie vor Befundung im Referenzzentrum
- ⇒ BI-RADS[®]-Befund der Mammographie nach Befundung im Referenzzentrum
- ⇒ Abschließende Beurteilung (BI-RADS[®]) und Kontroll- bzw. Therapieempfehlung des Mammabefundes

- ⇒ Durchführung und Ablauf der Vakuumbiopsie (Mammotome[®]-Hohlnadelstärke, Blutungskomplikationen)
- ⇒ Histopathologische B-Klassifikation der Gewebeprobe nach Vakuumbiopsie
- ⇒ Histopathologische B-Klassifikation des Gewebes nach operativer Resektion
- ⇒ Sonographie- und Mammographiebefunde im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen (Follow-up)

3.2.7 Statistik

Diagnostische Genauigkeit

Die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der SVAB erfolgte mit Hilfe von Kontingenztafeln (Vierfeldertafeln) anhand der folgenden drei Parameter:

- ⇒ Häufigkeit falsch-negativer Histopathologiebefunde
- ⇒ Positiver prädiktiver Wert
- ⇒ Negativer prädiktiver Wert

Signifikanztestung

Tests auf statistische Signifikanz wurden mit dem Chi²-Test auf 95 %-igem Konfidenzintervall durchgeführt. Ein $p < 0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant gewertet [56]. Die Berechnungen wurden mit Microsoft[®] Excel[®] 2008 für Mac durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die demographischen und klinischen Charakteristika des untersuchten Studienkollektives. Zusätzlich aufgeführt ist die Beurteilung der initialen Mammographien nach der BI-RADS®-Klassifikation sowie die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Brustdichteklassen nach den Kriterien des American College of Radiology [1].

Tabelle 6
Demographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektives

	Anzahl Patientinnen mit SVAB [n=415]
Durchschnittsalter in Jahren	57,4
Positive Brustkrebsanamnese in Familie	110 (26,5 %)
ACR	
Typ 1	52 (12,5 %)
Typ 2	172 (41,5 %)
Typ 3	163 (39,3 %)
Typ 4	28 (6,7 %)
BI-RADS® (initiale Mammographie)	
BI-RADS® 3	2 (0,5 %)
BI-RADS® 4	364 (87,7 %)
BI-RADS® 5	49 (11,8 %)
Vorerkrankungen	
Diabetes mellitus	10 (2,4 %)
Herz-/Kreislaufsystem	5 (1,2 %)
Medikamente	
Hormon-Ersatztherapie	90 (21,7 %)
Acetylsalicylsäure	11 (2,7 %)
Phenprocoumon (Marcumar®)	5 (1,2 %)

4.2 Histopathologische Ergebnisse

4.2.1 B-Klassifikation der Gewebeproben nach Vakuumbiopsie

Nach Entnahme und Präparateradiographie der Gewebeproben wurden diese histologisch aufgearbeitet und unter Zuhilfenahme der B-Klassifikation eingestuft. Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Ergebnisse (B-Klassifikation) aller 415 durchgeführten Vakuumbiopsien.

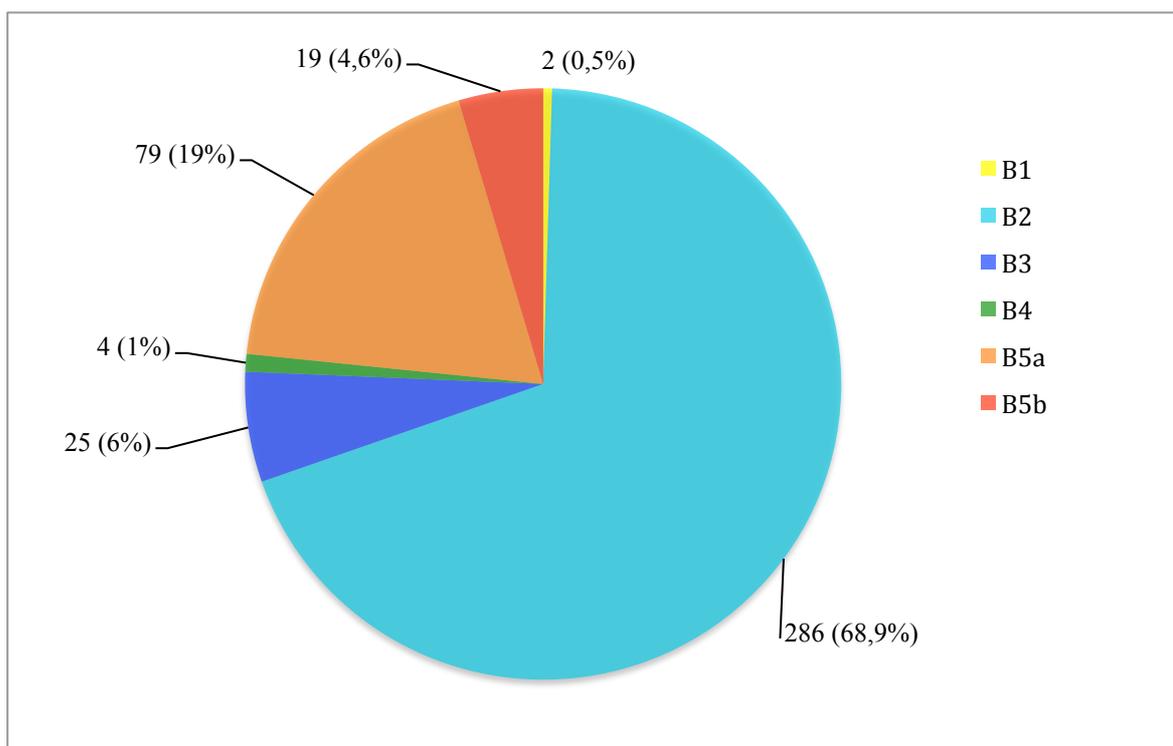


Abbildung 8
Ergebnisverteilung der B-Klassifikation von 415 Vakuumbiopsien

4.2.2 B-Klassifikation der Gewebeproben nach chirurgischer Resektion

Die Indikation zur chirurgischen Resektion wurde ab vakuumbiopsischen Befunden der Kategorie B3 gestellt. Aufgrund individueller Risikofaktoren wurde jedoch bei drei Patientinnen mit einem B2-Befund ebenfalls eine operative Resektion durchgeführt.

Nach vakuumbiopsischer Gewebeentnahme wurde bei 130/415 (31,3 %) Patientinnen die Indikation zur chirurgischen Resektion des Befundes gestellt. 126 (96,9 %) Patientinnen wurden daraufhin im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, operiert, und es lag ein histopathologischer Befund des Operationsresektates vor. In 4/130 (3,1 %)

Fällen war kein histopathologischer Befund vorhanden, da eine operative Versorgung dieser Patientinnen auswärtig stattgefunden hat.

Die histopathologischen Ergebnisse (B-Klassifikation) der Gewebeproben nach operativer Resektion und initialer Vakuumbiopsie (8-Gauge- + 11-Gauge-SVAB) sind in Tabelle 7 vollständig zusammengefasst. Die Tabellen 8 und 9 differenzieren die histopathologischen Ergebnisse je nach verwendeter Mammotome[®]-Hohlnadelstärke.

Tabelle 7

Anzahl der histopathologischen B-Klassifikationen der Gewebeproben nach SVAB (8-Gauge+11-Gauge) und konsekutiver operativer Resektion

*Befunde entsprechen den histopathologischen Diagnosen nach Vakuumbiopsie. Diese Histopathologien wurden vakuumbiopsisch vollständig entfernt und konnten infolgedessen nach chirurgischer Resektion am Operationspräparat nicht mehr nachgewiesen werden. Die Operationspräparate wurden daraufhin als B2-Befunde eingestuft.

B-Klassifikation SVAB (8-Gauge+11-Gauge)	B-Klassifikation Operationspräparat						Gesamt
	B1	B2	B3	B4	B5a	B5b	
B1	0	0	0	0	0	0	0
B2	0	3	0	0	0	0	3
B3	0	1*	18	0	4	0	23
B4	0	1*	0	3	0	0	4
B5a	0	9*	0	0	56	12	77
B5b	0	0	0	0	0	19	19
Gesamt	0	14	18	3	60	31	126

Tabelle 8

Anzahl der histopathologischen B-Klassifikationen der Gewebeproben nach 8-Gauge-SVAB und konsekutiver operativer Resektion

*Befunde entsprechen den histopathologischen Diagnosen nach Vakuumbiopsie. Diese Histopathologien wurden vakuumbiopsisch vollständig entfernt und konnten infolgedessen nach chirurgischer Resektion am Operationspräparat nicht mehr nachgewiesen werden. Die Operationspräparate wurden daraufhin als B2-Befunde eingestuft.

B-Klassifikation 8-Gauge-SVAB	B-Klassifikation Operationspräparat						Gesamt
	B1	B2	B3	B4	B5a	B5b	
B1	0	0	0	0	0	0	0
B2	0	0	0	0	0	0	0
B3	0	1*	5	0	0	0	6
B4	0	0	0	1	0	0	1
B5a	0	2*	0	0	20	3	25
B5b	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	0	3	5	1	20	4	33

Tabelle 9

Anzahl der histopathologischen B-Klassifikationen der Gewebeproben nach 11-Gauge-SVAB und konsekutiver operativer Resektion

*Befunde entsprechen den histopathologischen Diagnosen nach Vakuumbiopsie. Diese Histopathologien wurden vakuumbiopsisch vollständig entfernt und konnten infolgedessen nach chirurgischer Resektion am Operationspräparat nicht mehr nachgewiesen werden. Die Operationspräparate wurden daraufhin als B2-Befunde eingestuft.

B-Klassifikation 11-Gauge-SVAB	B-Klassifikation Operationspräparat						Gesamt
	B1	B2	B3	B4	B5a	B5b	
B1	0	0	0	0	0	0	0
B2	0	3	0	0	0	0	3
B3	0	0	13	0	4	0	17
B4	0	1*	0	2	0	0	3
B5a	0	7*	0	0	36	9	52
B5b	0	0	0	0	0	18	18
Gesamt	0	11	13	2	40	27	93

4.3 Ergebnisse der diagnostischen Genauigkeit der Vakuumbiopsie

4.3.1 Falsch-negative Histopathologien (8-Gauge + 11-Gauge-SVAB)

Postbiopsisch B3 → Postoperativ B5a

25/415 (6 %) Patientinnen erhielten nach SVAB einen Befund der Kategorie B3. Von 23 dieser 25 (92 %) Patientinnen lagen die histopathologischen Ergebnisse nach operativer Therapie vor. Dabei kam es in 4/23 (17,4 %) Fällen zu einem falsch-negativen Histopathologiebefund und der initiale B3-Befund musste postoperativ in ein DCIS (B5a) umgestuft werden.

4.3.2 Vorhersagewerte der Vakuumbiopsien

Das Ziel dieser Studie bestand in der Bestimmung des positiven und negativen Vorhersagewertes der SVAB bei Patientinnen mit mammographisch detektierten suspekten Mikroverkalkungen ohne assoziierten Herdbefund. Als Grundlage für die Berechnungen dienten die in den Vierfeldertafeln (Tabellen 10, 11 und 12) aufgeführten histopathologischen Ergebnisse nach der B-Klassifikation.

4.3.2.1 Komplettes Kollektiv (8-Gauge- + 11-Gauge-SVAB)

Positiver prädiktiver Wert aller Vakuumbiopsien:

$$ppW = 1$$

Negativer prädiktiver Wert aller Vakuumbiopsien:

$$npW = 1$$

Tabelle 10

Vierfeldertafel zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der Vakuumbiopsien (8-Gauge- und 11-Gauge-Vakuumbiopsien)

*Diese 123 Befunde beinhalten einen B3- und B4-Befund sowie neun B5a-Befunde nach SVAB, welche nach operativer Resektion am Präparat nicht bestätigt werden konnten. Es ergab sich jeweils ein benigner B2-Befund. Trotz des benignen Operationsergebnisses wurden diese Befunde als richtig positive Diagnosen definiert, da von einer vollständigen vakuumbiopsischen Entfernung auszugehen ist.

	Operation + (B3, B4, B5a, B5b)	Operation – (B1, B2)	Gesamt
SVAB + (B3, B4, B5a, B5b)	123*	0	123
SVAB – (B1, B2)	0	3	3
Gesamt	123	3	126

4.3.2.2 8-Gauge-Vakuumbiopsien

Positiver prädiktiver Wert der 8-Gauge-Vakuumbiopsien:

$$ppW = 1$$

Tabelle 11

Vierfeldertafel zur Bestimmung des positiven und negativen Vorhersagewertes der 8-Gauge-Vakuumbiopsien

*Diese 33 Befunde beinhalten einen B3-Befund und zwei B5a-Befunde nach SVAB, welche nach operativer Resektion am Präparat nicht bestätigt werden konnten. Es ergab sich jeweils ein benigner B2-Befund. Trotz des benignen Operationsergebnisses wurden diese Befunde als richtig positive Diagnosen definiert, da von einer vollständigen vakuumbioptischen Entfernung auszugehen ist.

	Operation + (B3, B4, B5a, B5b)	Operation – (B1, B2)	Gesamt
SVAB + (B3, B4, B5a, B5b)	33*	0	33
SVAB – (B1, B2)	0	0	0
Gesamt	33	0	33

4.3.2.3 11-Gauge-Vakuumbiopsien

Positiver prädiktiver Wert der 11-Gauge-Vakuumbiopsien:

$$ppW = 1$$

Negativer prädiktiver Wert der 11-Gauge Vakuumbiopsien:

$$npW = 1$$

Tabelle 12

Vierfeldertafel zur Bestimmung des positiven und negativen Vorhersagewertes der 11-Gauge-Vakuumbiopsien

*Diese 90 Befunde beinhalten einen B4-Befund und sieben B5a-Befunde nach SVAB, welche nach operativer Resektion am Präparat nicht bestätigt werden konnten. Es ergab sich jeweils ein benigner B2-Befund. Trotz des benignen Operationsergebnisses wurden diese Befunde als richtig positive Diagnosen definiert, da von einer vollständigen vakuumbiopsischen Entfernung auszugehen ist.

	Operation + (B3, B4, B5a, B5b)	Operation – (B1, B2)	Gesamt
SVAB + (B3, B4, B5a, B5b)	90*	0	90
SVAB – (B1, B2)	0	3	3
Gesamt	90	3	93

4.4 Blutungskomplikationen

4.4.1 Komplikationsrate

Bei 415 Vakuumbiopsien wurde in 62 (14,9 %) Fällen eine Blutung durch den Untersucher dokumentiert:

Leichtgradige Blutung

Bei 28/415 (6,7 %) Vakuumbiopsien wurde eine Blutung dokumentiert, welche weder Einfluss auf den Untersuchungsablauf hatte, noch Konsequenzen für die Patientin nach sich zog. Jede Blutung konnte postinterventionell konservativ durch Kühlung und Kompression zum Stillstand gebracht werden.

Mittelgradige Blutung

In 31/415 (7,5 %) Fällen musste die Untersuchung aufgrund einer Blutung nach der ersten Biopsierunde abgebrochen werden. Die Blutstillung erfolgte konservativ.

Schwergradige Blutung

3/415 (0,7 %) Patientinnen entwickelten nach erfolgreich durchgeführter Vakuumbiopsie ein sonographisch großenprogredientes, durch konservative Maßnahmen nicht zu beherrschendes Hämatom. Die Blutstillung musste offen-operativ erfolgen.

4.4.2 Einfluss der Hohlnadelstärke auf die Blutungskomplikationen

Abbildungen 9 und 10 stellen die Anzahl der Blutungskomplikationen ohne Berücksichtigung ihrer Schweregrade unter Verwendung der jeweiligen Mammotome[®]-Hohlnadelstärke (8-Gauge und 11-Gauge) dar.

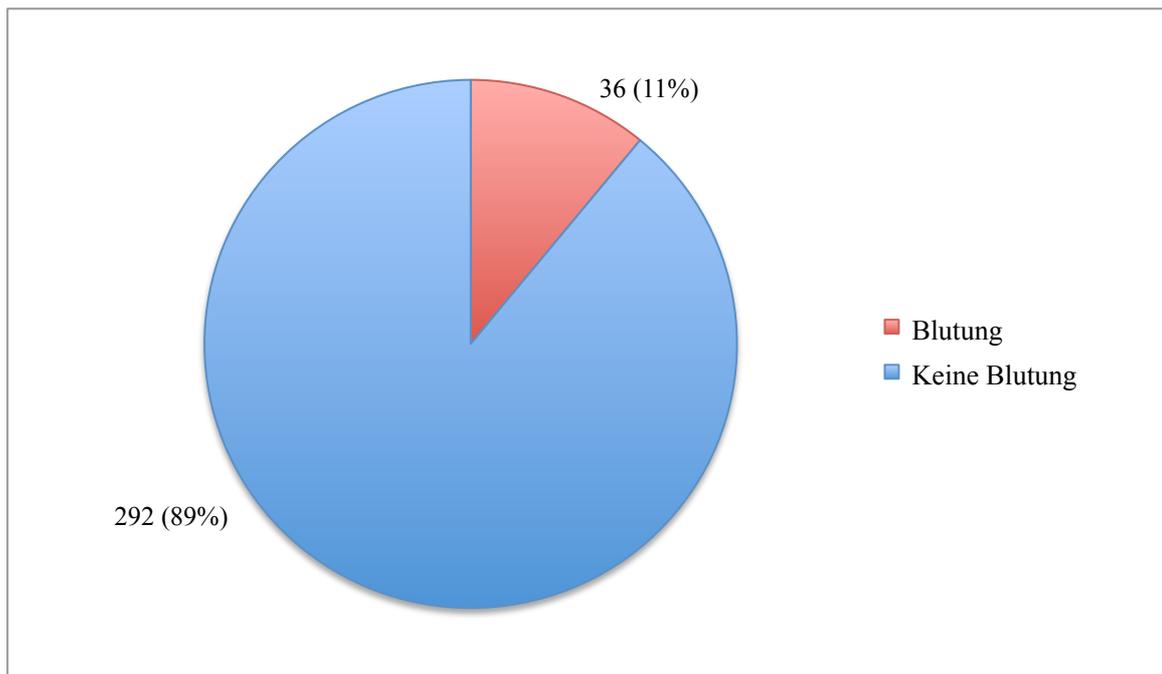


Abbildung 9
Einsatzhäufigkeit der 11-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel und die Anzahl der Blutungsereignisse unter ihrer Anwendung

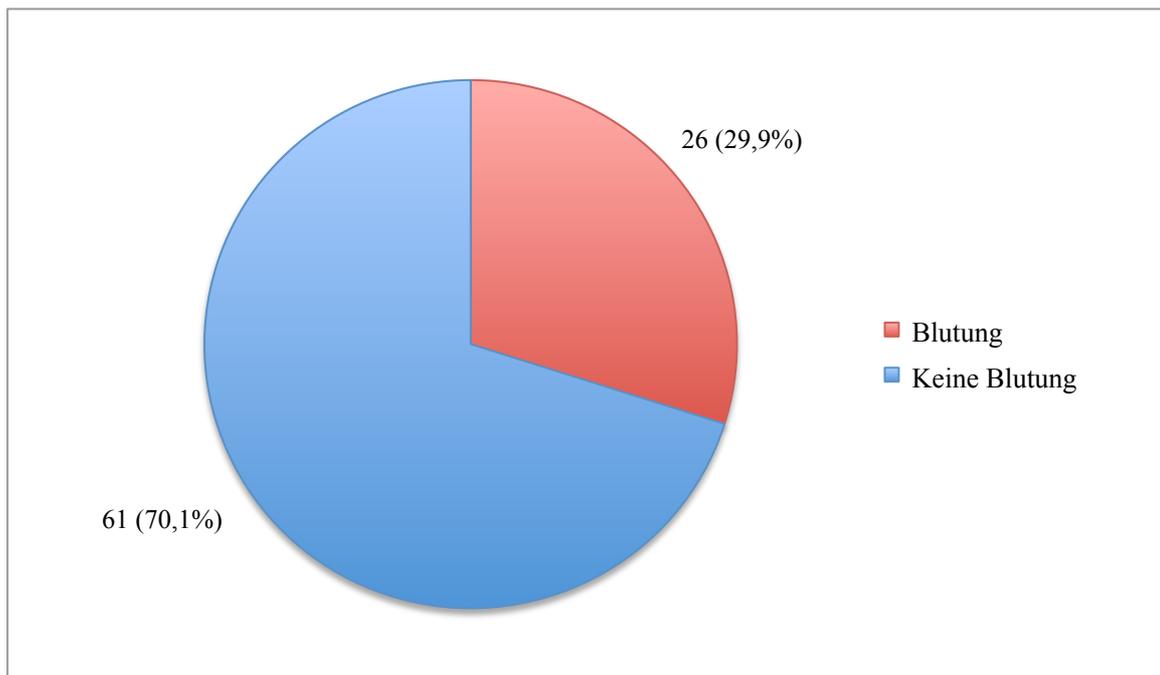


Abbildung 10
Einsatzhäufigkeit der 8-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel und die Anzahl der Blutungsereignisse unter ihrer Anwendung

Hierbei zeigte sich innerhalb des Patientenkollektives ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der Komplikationshäufigkeit beider Nadelkaliber zu Ungunsten der 8-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel.

4.4.3 Einfluss der Hohlnadelstärke auf den Schweregrad der Blutungen

Des Weiteren wurden die Blutungsereignisse anhand ihrer Schweregrade in Abhängigkeit der bei den Vakuumbiopsien verwendeten Mammotome[®]-Hohlnadelstärken ausgewertet und die Ergebnisse in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

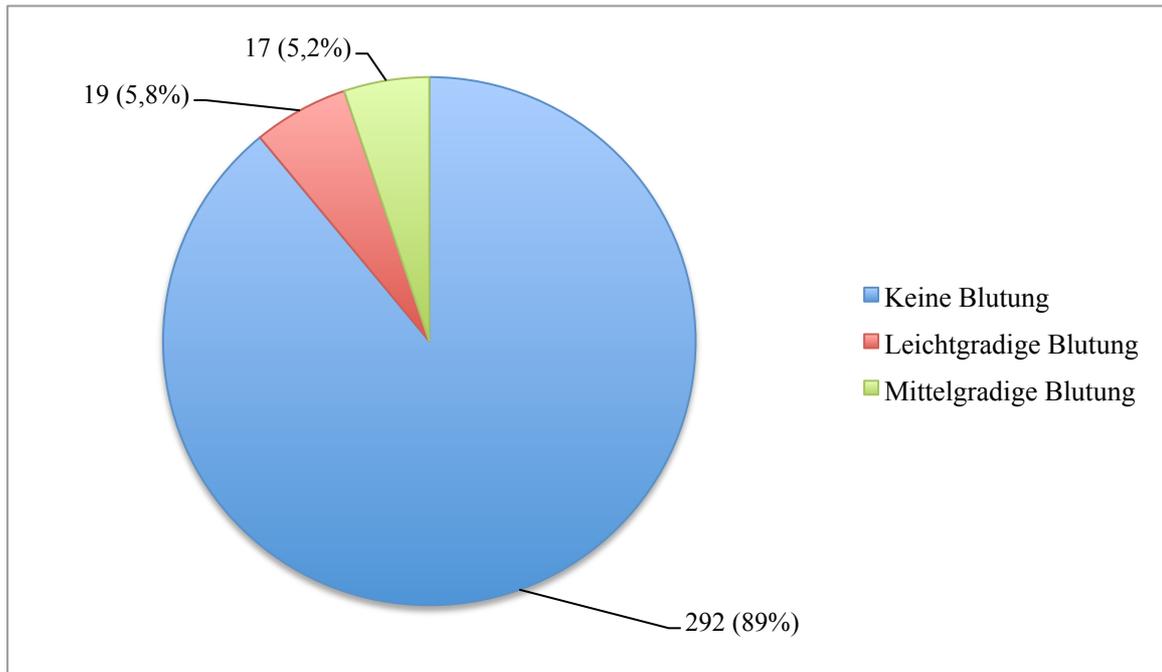


Abbildung 11
Anzahl der Blutungen in Abhängigkeit ihrer Schweregrade unter Anwendung der 11-Gauge-Mammotome®-Hohlnadel

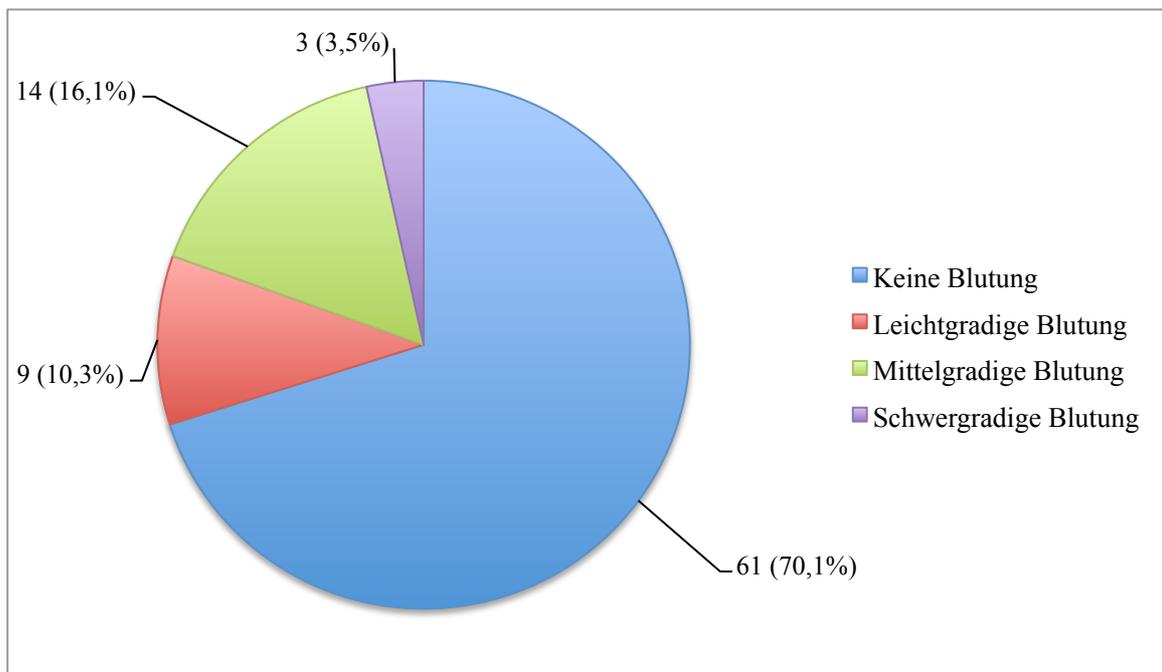


Abbildung 12
Anzahl der Blutungen in Abhängigkeit ihrer Schweregrade unter Anwendung der 8-Gauge-Mammotome®-Hohlnadel

4.4.4 Blutungen in Abhängigkeit des histopathologischen Befundes

Ziel dieser Erhebung war zu beobachten, ob es bei bestimmten Gewebeveränderungen gehäuft zu Blutungen kam. Infolgedessen wurde die Anzahl der Blutungsereignisse in Abhängigkeit der B-Klassifikation der Biopsate ausgewertet (Abbildung 13, 14 und 15).

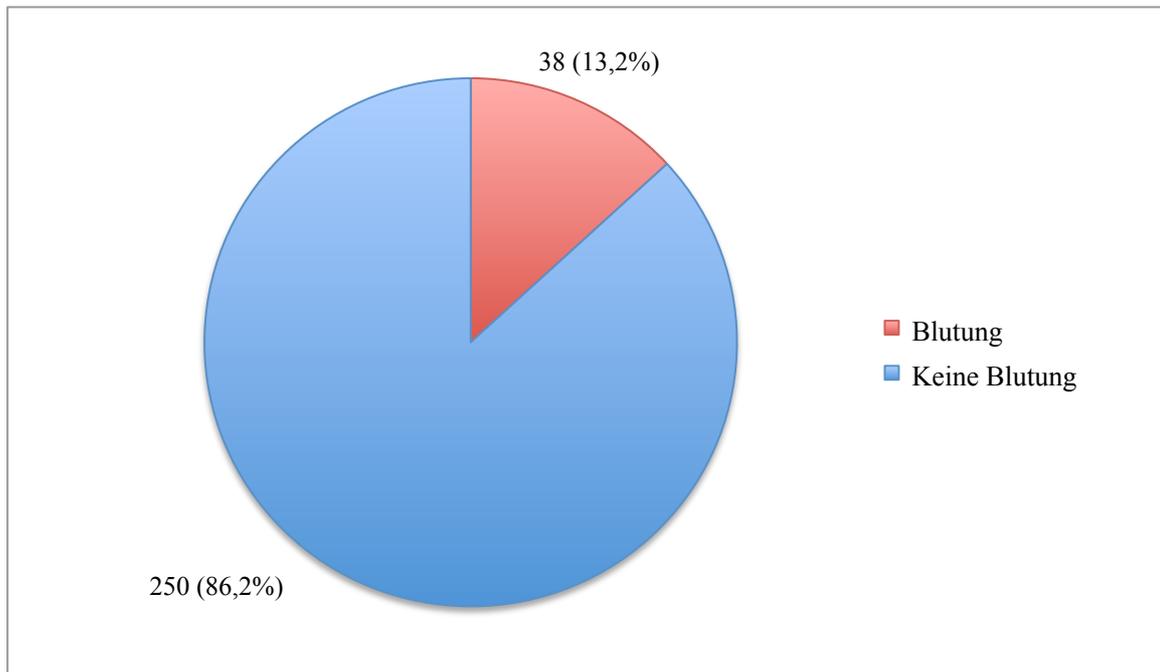


Abbildung 13
Anzahl von Blutungen bei 288 vakuumbioptisch gesicherten B1/B2-Befunden

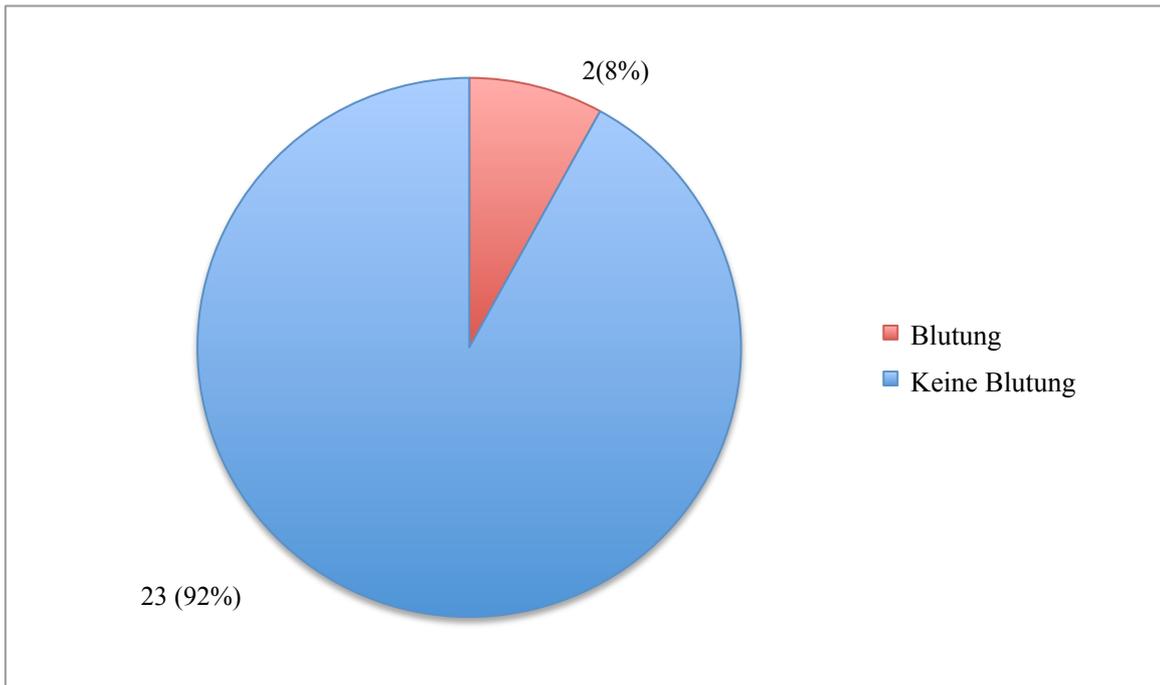


Abbildung 14
Anzahl von Blutungen bei 25 vakuumbioptisch gesicherten B3-Befunden

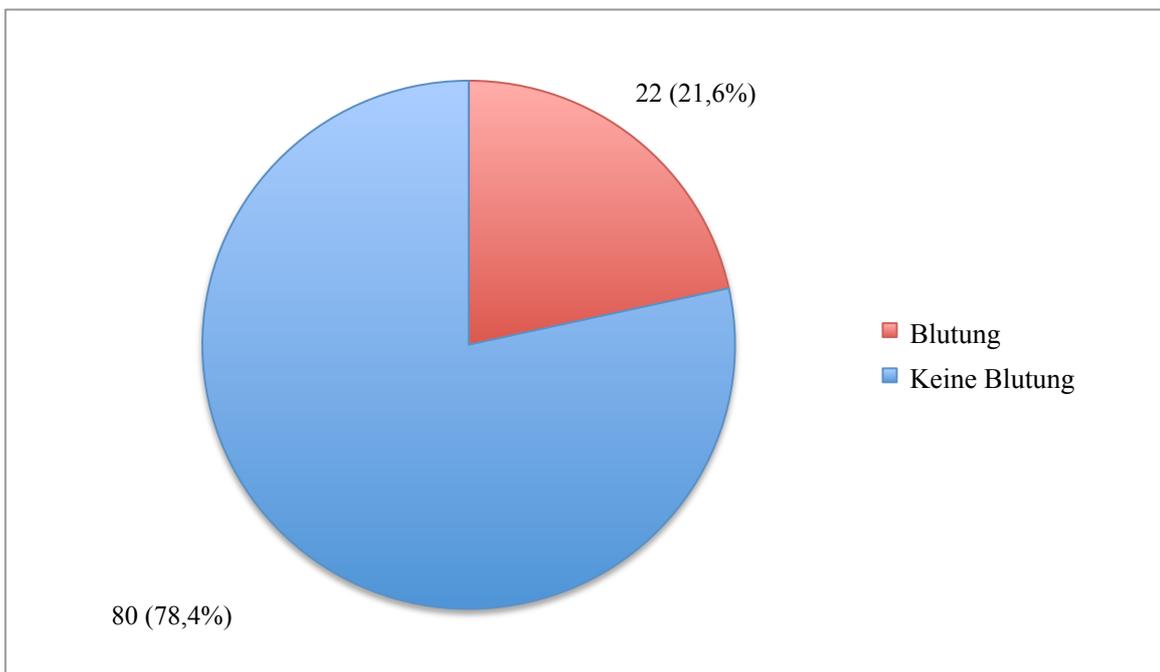


Abbildung 15
Anzahl von Blutungen bei 102 vakuumbioptisch gesicherten B4-, B5a- und B5b-Befunden
Die 102 Befunde beinhalten insgesamt 4 B4-Befunde, bei denen keine Blutung auftrat.

Mit insgesamt 288 Fällen machten die B1- und B2-Läsionen den größten Anteil aller histopathologischen Biopsieergebnisse aus. In dieser Gruppe kam es bei insgesamt 38 (13,2 %) Patientinnen zu einer Blutung. Bei pathologischen Veränderungen der Gruppe der B3-, B4-, B5a-, und B5b-Befunde kam es in 24/127 (18,9 %) Fällen am häufigsten zu einer Blutung.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Blutungen zwischen den beiden histopathologischen Befundgruppen B1-B2 und B3-B5b ($p=0,13$).

Im Vergleich der eindeutig benignen B1- und B2-Befunde mit den eindeutig malignen B5a- und B5b-Befunden nach SVAB ergab sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Blutungskomplikationen zu Ungunsten der malignen Befunde ($p=0,03$).

4.5 Follow-up

4.5.1 Benigne histopathologische Befunde nach Vakuumbiopsie

Ein benignes histopathologisches Ergebnis im Sinne eines B1- oder B2-Befundes erhielten 288 Teilnehmerinnen des QuaMaDi-Brustkrebsfrüherkennungsprogrammes nach erfolgter SVAB. Je nach Termin der initialen vakuumbiopsischen Untersuchung ergab sich eine Nachbeobachtungszeit von minimal einem halben Jahr und maximal 4,5 Jahren. Im Rahmen der Nachsorge kam es bei drei dieser Patientinnen zu erneuten mammographischen Auffälligkeiten in Form von Mikroverkalkungen. Bei einer der drei Patientinnen entwickelte sich ein suspekter mammographischer BI-RADS[®] 4 - Befund an gleicher Lokalisation. Nach wiederholter Biopsie bestätigte sich erneut der initial gutartige B2-Befund. Die anderen beiden Patientinnen zeigten ebenfalls mammographische Auffälligkeiten, welche als BI-RADS[®] 4 gewertet wurden, jedoch jeweils in der kontralateralen Mamma. Nach operativer Exzision ergab sich in beiden Fällen der Befund eines DCIS.

4.5.2 DCIS nach Vakuumbiopsie und konsekutiver chirurgischer Resektion

Im Rahmen dieser Studie konnte bei 56 Patientinnen mit vakuumbioptisch gesicherter Diagnose eines DCIS der Befund auch nach chirurgischer Entfernung am Operationsresektat durch den Pathologen nachgewiesen werden. Im Zeitraum der Verlaufsbeobachtung kam es bei keiner dieser Patientinnen zu sonographischen oder mammographischen Auffälligkeiten.

Bei neun Patientinnen mit einem postbiptischen DCIS konnte der Befund jedoch nach operativer Resektion am Präparat in keinem Fall mehr nachgewiesen werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes zeigten sich bei diesen Patientinnen in den Nachsorgeuntersuchungen ebenfalls keine wiederauftretenden mammographischen oder sonographischen Auffälligkeiten.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, retrospektiv die diagnostische Genauigkeit der stereotaktisch-assistierten Vakuumbiopsie bei Mikroverkalkungen in der indikationsbezogenen Mammographie zu bestimmen.

Neben der Falsch-Negativ-Rate ist die Berechnung der Vorhersagewerte für vakuumbiopsisch gesicherte histopathologische Befunde eine geeignete Methode, um diese zu ermitteln. Nicht nur für den behandelnden Arzt, sondern im Besonderen für die Patientin, ist eine hohe Aussagekraft des histopathologischen Biopsieergebnisses von bedeutendem Interesse. Die Betroffene sollte sich auf eine Diagnose verlassen können und weder psychisch durch Ungewissheit über ihren Krankheitsstatus, noch physisch durch überflüssig durchgeführte Operationen belastet werden. Der behandelnde Arzt hingegen muss sich auf der Grundlage des Untersuchungsergebnisses für ein adäquates therapeutisches Vorgehen entscheiden können.

Die Ergebnisse des positiven Vorhersagewertes der SVAB im Rahmen dieser Arbeit zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit für das zu Grunde liegende Patientenkollektiv exzellent war. Dieses beruht jedoch auch auf der Tatsache, dass bei 364/415 abklärungsbedürftigen Befunden die korrespondierende mammographische BI-RADS[®]-Klassifikation als BI-RADS[®] 4 und in 49 Fällen als BI-RADS[®] 5 eingestuft wurde. Mendez et al. [37] zeigten mit den Ergebnissen ihrer Studie bereits, dass die Häufigkeit maligner histopathologischer Befunde mit jeder BI-RADS[®]-Beurteilungskategorie, in ihrem Fall von BI-RADS[®] 3 bis BI-RADS[®] 5, kontinuierlich ansteigt und somit die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Befund per se höher war. Der negative Vorhersagewert, vertreten durch die Befundkategorien B1 und B2, erscheint mit 100 % ebenfalls eine ausgezeichnete Treffsicherheit zu erzielen. Hierbei hielt es sich jedoch bei mit nur drei Fällen um keine repräsentative Fallzahl, da es sich bei der Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie des benignen histopathologischen Befundes um individuelle Entscheidungen gehandelt hat.

Zur weiterführenden Beurteilung der diagnostischen Zuverlässigkeit für eindeutig benigne B1- und B2-Befunde führten wir aufgrund dessen anhand der Kontrollmammographien ein Follow-up durch. Diese Verlaufsbeobachtung zeigte anhand der durchgeführten Mammographien lediglich bei einer Patientin mit initial benignem Biopsieergebnis (B2)

wiederkehrende suspekte Mikroverkalkungen in einer am ehesten postbiopsischen Gewebenarbe. Eine erneute Vakuumbiopsie bestätigte wiederholt den benignen B2-Befund. Die erhobenen Daten dieser Studie lassen sich mit den Resultaten anderer Autoren vergleichen. So zeigten Cangiarella et al. [11] und Kettritz et al. [26] ebenfalls stabile Befunde initial benigner histopathologischer Diagnosen in mammographischen Verlaufsbeobachtungen.

Ebenfalls ein Follow-up wurde bei 65 Patientinnen mit dem vakuumbiopsischen Befund eines DCIS (B5a-Befund) durchgeführt. 56 dieser Befunde wurden auch nach operativer Resektion bestätigt. In neun Fällen konnte am Operationsresektat jedoch keine Malignität mehr festgestellt werden. Folglich ist davon auszugehen, dass die Befunde vollständig durch die Gewebeentnahme mittels Vakuumbiopsie entfernt wurden. Im Beobachtungszeitraum zeigten sich bei diesen sowie den Patientinnen mit bestätigtem DCIS-Befund keine dokumentierten Auffälligkeiten im Sinne von Mikroverkalkungen oder Herdbefunden. Gajdos et al. [16] diagnostizierten in ihrer Studie durch Vakuumbiopsie 52 maligne Befunde, wobei es sich in neun Fällen um ein DCIS handelte, welches sich in der Mammographie ebenfalls ausschließlich durch suspekte Mikroverkalkungen darstellte. In allen neun Fällen konnte am Operationsresektat kein Anhalt für Malignität mehr festgestellt werden. Auch Burak et al. [8] zeigten Fälle, bei denen ein DCIS-Befund vakuumbiopsisch komplett reseziert werden konnte. Sowohl die Resultate dieser Studie als auch die Studien von Gajdos et al. [16] und Burak et al. [8] haben deutlich gemacht, dass die vollständige Entfernung nicht-palpabler, suspekter Mammabefunde durch die SVAB prinzipiell möglich ist. Dass die vollständige vakuumbiopsische Entfernung solcher Befunde jedoch nicht immer zuverlässig ist, verdeutlichen weitere Studien. Liberman et al. [32] kamen zu dem Ergebnis, dass trotz vollständiger vakuumbiopsischer Resektion mammographisch malignitätssuspekter Befunde, acht von zwölf DCIS postoperativ noch nachgewiesen werden konnten. Zu einem gleichen Ergebnis kamen Penco et al. [46]. Im Vergleich der kompletten vakuumbiopsischen Resektion radiologisch sichtbarer Mikroverkalkungen mit nur einer partiellen Entfernung, zeigten die Autoren zwar, dass die Falsch-Negativ-Rate bezogen auf Malignität sinkt, falsch-negative Befunde jedoch auch nicht vollständig verhindert werden können.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Vorhersagewerte und der Verlaufsbeobachtungen der vorliegenden Studie wird deutlich, dass die SVAB ein hohes Maß an Genauigkeit in der histopathologischen Diagnostik benigner, suspekter und maligner Befunde birgt und

dass es durch diese Methode möglich ist, sich anhand des vakuumbioptischen Ergebnisses sehr zuverlässig für oder gegen eine operative Resektion eines Befundes zu entscheiden.

Trotz eigener guter sowie in anderen Studien erhobener Ergebnisse in der Verlaufsbeobachtung von Patientinnen mit vakuumbioptisch komplett entferntem DCIS, lässt sich als Fazit festhalten, dass durch die vollständige vakuumbioptische Resektion radiologisch gesicherter Mikroverkalkungen nicht mit definitiver Sicherheit eine Aussage über die Entfernung maligner Läsionen gemacht werden kann. Diese fehlende Sicherheit limitiert die therapeutischen Möglichkeiten der SVAB und macht die weitere operative Abklärung erhobener DCIS-Befunde unter Einhaltung eines entsprechenden Sicherheitsabstandes zum gesunden Gewebe unabdingbar.

Die Indikation zur chirurgischen Therapie eines Mammabefundes wurde ab vakuumbioptisch gesicherten Befunden unsicheren biologischen Potentials (B3-Befunde der B-Klassifikation) gestellt. Obwohl sich die SVAB in der Mammadiagnostik bewährt hat, lassen sich jedoch auch durch ihren Einsatz falsch-negative histopathologische Diagnosen nicht vollständig vermeiden [35, 48].

Dass die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie ab B3-Befunden im Rahmen der Vakuumbiopsien dieser Studie gerechtfertigt war, wird ebenfalls durch die falsch-negativen B3-Diagnosen der vorliegenden Studie deutlich. Falsch-negative Diagnosen durch Vakuumbiopsie fanden sich ausschließlich bei Histopathologien der Kategorien B3 und B5a. 4/23 (17,4 %) B3-Befunde mussten nach konsekutiver operativer Resektion in ein DCIS (B5a-Befund) hochgestuft werden, 12/77 (15,6 %) DCIS zeigten weiterhin Anteile eines invasiven Karzinomes.

Vor allem die atypische intraepitheliale Hyperplasie vom duktalem Typ (ADH) als ein Vertreter histopathologischer B3-Befunde, scheint einen Risikofaktor für vakuumbioptisch falsch-negative Diagnosen darzustellen, da sie häufig mit einem DCIS oder einem invasiven Karzinom vergesellschaftet ist. Aus diesem Grunde gilt die ADH als Borderline- bzw. High-risk - Läsion der Kategorie B3 der B-Klassifikation [5, 20]. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Ursache für falsch-negativ gestellte Diagnosen nach SVAB aller Voraussicht nach darin begründet ist, dass mittels Vakuumbiopsie nur Anteile einer ADH getroffen und entnommen wurden, während Anteile eines DCIS aufgrund der geometrischen Heterogenität dieser Pathologie innerhalb der Mamma verblieben sind und erst durch vollständige operative Resektion entfernt werden konnten. Die potentielle Koexistenz von Histopathologien der Kategorie B3, im Speziellen der ADH, mit malignen

Befunden rechtfertigt letztlich eine chirurgische Exzision des Befundes. Nicht zuletzt deswegen wurde allen Patientinnen dieser Studie mit vakuumbiologisch diagnostizierten B3-Befunden eine definitive operative Therapie empfohlen.

Anhand der beschriebenen Eigenschaften der ADH ist zu vermuten, dass es sich unter den B3-Läsionen, welche postoperativ in ein DCIS hochgestuft wurden, mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine ADH mit koexistenten Anteilen eines DCIS gehandelt haben muss. Die vorliegenden Resultate liegen mit 17,4 % falsch-negativer B3-Befunde auch im Konsens mit der publizierten Literatur. Diese Studien zeigten ein Spanne falsch-negativer ADH-Diagnosen der 11-Gauge-Vakuumbiopsie von 13,5 bis 27 % [20].

Durch den kontinuierlichen Fortschritt der Brustbiopsietechniken bis hin zur SVAB hat sich die Rate falsch-negativer B3-Befunde jedoch stetig verbessert. So berichteten Jackman et al. [23] von 44 % falsch-negativen ADH-Diagnosen durch klassische 14-Gauge-Hohlnadelstanzbiopsie bis hin zu einer Rate von 19 % für die 11-Gauge-Vakuumbiopsie. Diese günstige Entwicklung konnte durch weitere Autoren bestätigt werden. Die Autorengruppen kamen zu dem Resultat, dass durch das im Vergleich zur klassischen Hohlnadelstanzbiopsie vakuumbiologisch gesteigerte Volumen der Gewebeproben, die Rate falsch-negativer Diagnosen, vor allem in Bezug auf die ADH, reduziert wird [34, 35, 46].

Lieberman et al. [34] zeigten anhand ihrer 11-Gauge-Vakuumbiopsien eine mit 10 % sehr niedrige Fehlinterpretationsrate bei der initialen Diagnose einer ADH auf. Sie demonstrierten außerdem, dass es nach vollständiger vakuumbiologischer Entfernung der Mikrokalzifikationen zu keiner Fehldiagnose kam. Darüberhinaus kamen auch Penco et al. [46] zu dem Ergebnis, dass die Zuverlässigkeit der SVAB bei vollständiger Resektion der Mikroverkalkungen höher ist als bei deren partieller Entfernung. Aus den beiden genannten Studien lässt sich schließen, dass für die Zuverlässigkeit in der vakuumbiologischen Diagnostik suspekter Läsionen nicht nur das Volumen der Gewebeproben, sondern ebenfalls die Gewinnung des überwiegenden Anteils aller mammographisch sichtbaren Mikrokalzifikationen entscheidend sind.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse der Rate falsch-negativer vakuumbiologischer Diagnosen dieser Studie, der genannten Publikationen und der Gegebenheit, dass spezielle B3-Befunde häufig mit einem DCIS vergesellschaftet sind, festhalten, dass sich in einigen seltenen Fällen vakuumbiologisch keine definitive Diagnose stellen lässt. Solche Befunde rechtfertigen in letzter Konsequenz ihre konsekutive

vollständige chirurgische Resektion, um eine anschließende definitive histopathologische Beurteilung zu ermöglichen.

Ihren hohen Stellenwert in der Diagnostik von Mikrokalzifikationen der Mamma hat die SVAB auch aufgrund ihres geringen Risikos für Komplikationen. Als wesentliche Komplikation ist jedoch die Blutung zu nennen, da trotz aller Minimalinvasivität Blutungen verschiedenen Ausmaßes und verschiedener Konsequenz für die Betroffene auftreten können.

Daten über die Häufigkeit und Schwere von Blutungen sowie deren Konsequenz in der publizierten Literatur sind rar. Aus diesem Grunde wurde die vorliegende Arbeit mit dem Ziel durchgeführt, die Blutung als Komplikation der SVAB als solche zu definieren und eine Schweregradeinteilung vorzunehmen. Darüberhinaus sollten Daten über die Häufigkeit von Blutungen in Abhängigkeit der verwendeten Hohlnadelstärke sowie im Hinblick auf die zu Grunde liegenden histopathologischen Befunde erhoben werden.

In der überwiegenden Anzahl der Veröffentlichungen wurde die Blutung als ein seltenes Ereignis beschrieben, bei welchem in den wenigsten Fällen erwähnenswerte Konsequenzen für die Patientinnen entstanden [11, 22]. Der Vergleich dieser Komplikationen mit anderen Studien gestaltet sich zudem schwierig. Zum einen spielen die Subjektivität, die Erfahrung und die persönliche Einschätzung der Autoren bezüglich des Schweregrades der Blutungen und deren Dokumentationswürdigkeit eine große Rolle. Zum anderen fehlen für die Beschreibung und den Vergleich einheitliche Klassifikationssysteme und Beurteilungsfaktoren, welche eine exakte Definition dafür liefern, welche Blutungen als komplikationsbezeichnend angesehen werden können und sollen. Kriterien, die den Schweregrad der Blutungen einheitlich festlegen würden, existieren ebenfalls nicht.

Im Rahmen der 415 Vakuumbiopsien kam es bei 62 (14,9 %) Eingriffen zu einer Blutung. Während bei 28 (6,7 %) Untersuchungen die Blutung keinen Einfluss auf die Vakuumbiopsie hatte, musste der Eingriff in 31 (7,5 %) Fällen nach der ersten Biopsierunde abgebrochen werden. Drei (0,7 %) Patientinnen wurden aufgrund eines progredienten Hämatomes im Anschluß an die Vakuumbiopsie chirurgisch versorgt.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich bereits erkennen, dass die SVAB ein sehr sicheres Diagnostikum in Bezug auf das Auftreten von Blutungen sowie deren Konsequenz für die betroffenen Patientinnen ist. Dennoch zeigt sich im Literaturvergleich von 11-Gauge- und 14-Gauge-Vakuumbiopsien, dass die Untersuchungen dieser Studie eine wesentlich höhere

Komplikationsrate bezüglich eines Blutungsereignisses aufwies [10, 34]. Ursächlich hierfür sind vermutlich neben einer untersucherbezogenen Subjektivität und Dokumentation dieser Komplikationen strengere Kriterien bei der Erfassung von Blutungen sowie die partielle Verwendung einer im Durchmesser größeren 8-Gauge Mammotome[®] - Hohlneedle.

Eine untersucherbezogene Subjektivität bei der Bewertung und Dokumentation von vakuumbiopsischen Blutungsereignissen scheint vor allem dort ein Problem darzustellen, wo exakte Kriterien für eine Definition von Blutungen fehlen. Aufgrund dieser mangelnden standardisierten Definition und Schweregradeinteilung von vakuumbiopsischen Blutungsereignissen in der publizierten Literatur wurde anhand der erhobenen Daten ein dreistufiges Klassifikationssystem definiert, welches sich an der Durchführbarkeit der Untersuchungen und der Konsequenzen für die Patientinnen orientiert. Hierbei zu diskutieren sind vor allem die nach dieser Definition leichtgradigen Blutungskomplikationen. Gerade für diese Bewertungskategorie fehlen die erwähnten eindeutigen Kriterien, wie etwa der Abbruch der Untersuchung bei den mittelgradigen Blutungen oder die Notwendigkeit einer operativen Versorgung bei den schwergradigen Blutungen. Infolgedessen spielt vor allem bei den leichtgradigen Blutungen eine untersucherbezogene Subjektivität eine gewichtigere Rolle, was zum einen die höhere Komplikationsrate dieser Studie im Vergleich mit bereits publizierten Daten erklären könnte.

Nur sehr wenige Studien untersuchten den Einfluss verschiedener Mammotome[®]-Hohlneedlekaliber auf die Häufigkeit von Blutungsereignissen. Burbank [10] berichtete eine weitaus geringere Komplikationsrate als die 14,9 % dieser Studie. Es wurde jedoch die Auftretenshäufigkeit einer Blutung unter der Verwendung der beiden Nadelstärken 11- und 14-Gauge verglichen. Der Autor fand keinen Unterschied in der Komplikationshäufigkeit zwischen beiden Nadelgrößen. Es muss berücksichtigt werden, dass bei den in der vorliegenden Studie durchgeführten Vakuumbiopsien neben den 11-Gauge-Mammotome[®]-Hohlneedeln in 87/415 (21 %) Eingriffen Biopsienadeln mit 8-Gauge zum Einsatz kamen. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass es unter Verwendung der kaliberstärkeren 8-Gauge-Mammotome[®]-Hohlneedle im Vergleich zur 11-Gauge-Biopsienadel deutlich häufiger (29,9 % vs. 11 %) zu einer Blutung kam. Dieser Unterschied in der Häufigkeit eines Blutungsereignisses zwischen beiden Nadelkalibern erweist sich als statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Eine mit der vorliegenden Studie vergleichbare Arbeit von Schaefer et al. [52] verglich ebenfalls die 8-Gauge- und 11-Gauge-Biopsienadel des Mammotome[®]-Systems in Bezug auf die Blutungshäufigkeit. Die Autorengruppe kam auch zu dem Resultat, dass es bei der Verwendung der 8-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel signifikant häufiger zu einer Blutung kam als mit der im Durchmesser kleineren 11-Gauge-Nadel. Die Arbeit von Schaefer et al. [52] war zum Zeitpunkt der Literaturrecherche die einzige Publikation, welche explizit die Blutungshäufigkeit unter Verwendung der 8- und 11-Gauge-Mammotome[®]-Biopsienadel verglich. Der Vergleich der Ergebnisse von Burbank [10] mit denen von Schaefer et al. [52] und denen dieser Studie ergab eine höhere Blutungswahrscheinlichkeit bei der Verwendung der kaliberstärkeren 8-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel.

Brem et al. [6] zeigten in einem Tierversuch an Kuheutern, dass bei dem Vergleich der beiden Hohlnadelstärken 8- und 11-Gauge, die mittels der 8-Gauge Mammotome[®]-Hohlnadel gewonnenen Gewebeproben, ein um 39 % höheres Gewicht aufwiesen. Zu vermuten ist daher, dass es durch die massivere Gewebeprobe zu einem größeren Gewebedefekt kommt und damit das Risiko eines Blutungsereignisses steigt. Weitere Studien sind zudem hier erforderlich, da nicht nur die Nadelgröße an sich Einfluss auf den intramammären Gewebedefekt hat, sondern ebenfalls die Anzahl der entnommenen Gewebezyylinder.

In Zusammenschau der Resultate dieser Studie und der bereits publizierten Literatur [6, 18] lässt sich festhalten, dass der 11-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel bei identischer diagnostischer Genauigkeit im Vergleich mit der 8-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel, aufgrund signifikant geringerer Komplikationen, insbesondere hinsichtlich nicht aufgetretener operationspflichtiger Blutungen, der Vorzug zu geben ist.

Neben der Arrosion des Brustdrüsengewebe versorgender Gefäße bei Punktion und Geweberesektion durch die Mammotome[®]-Hohlnadel, kommt auch die Neoangiogenese maligner Pathologien als möglicher Risikofaktor für eine erhöhte Blutungsneigung bei der SVAB in Betracht. Die Neoangiogenese stellt einen entscheidenden Faktor für die Entstehung maligner Tumore dar. Gefäßneubildungen sind essentiell für die Versorgung von Tumorzellen mit Nährstoffen und für deren Wachstum [15]. In diversen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Neoangiogenese nicht nur bei invasiven Karzinomen zu beobachten ist, sondern ebenfalls bei nicht-invasiven DCIS sowie in schon viel früheren Stadien pathologischer Gewebeveränderungen [4, 45].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Blutungsereignisse in Abhängigkeit der postbiopsischen histopathologischen Befunde ausgewertet. An den Ergebnissen zeigt sich zwar, dass Blutungsereignisse mit 18,9 % am häufigsten bei histopathologischen Befunden der Kategorien B3 bis B5b auftraten, deren Unterschied zu Gewebeveränderungen der Kategorien B1 bis B2 mit 13,2 % in dem untersuchten Patientenkollektiv jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,13$). Im Vergleich der histopathologisch eindeutig malignen Befunde (B5a/b-Befunde) mit den zweifellos benignen Histopathologien (B1/B2-Befunde) fand sich jedoch eine signifikant höhere Blutungswahrscheinlichkeit bei den malignen Histopathologien ($p=0,03$).

Aufgrund der erhobenen Daten ist von einer früh einsetzenden Neoangiogenese und einer damit einhergehenden erhöhten Blutungsneigung bei malignen Veränderungen der Mammae auszugehen und auch ein Trend in diese Richtung zu erkennen. Infolgedessen und aufgrund der Retrospektivität dieser Studie können diese Ergebnisse lediglich einen Denkanstoß bezüglich der Histologie als Risikofaktor für Blutungen der SVAB geben. Weitere Untersuchungen an Studienpopulationen mit einer größeren Fallzahl sind hier notwendig, welche sich differenzierter mit den einzelnen histologischen Pathologien der B-Klassifikation und deren Blutungsneigung bei der Vakuumbiopsie auseinandersetzen.

Grundlage dieser Studie waren die Daten von Teilnehmerinnen des Brustkrebsfrüherkennungsprogrammes QuaMaDi. Da es sich hierbei um Hochrisikopatientinnen handelte, hat bereits eine Selektion zu Gunsten suspekter und abklärungsbedürftiger BI-RADS[®] 4- und BI-RADS[®] 5- Mammographiebefunde stattgefunden, was bei der Interpretation der diagnostischen Genauigkeit der SVAB, vor allem des positiven Vorhersagewertes, berücksichtigt werden muss. Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie ist die Aussagekraft des negativen Vorhersagewertes, dem eine mit drei Fällen zu geringe Fallzahl zu Grunde liegt.

Die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit gelang anhand der histopathologischen Befunde nach SVAB und nach konsekutiver operativer Resektion. Da sich aufgrund der histopathologischen Vielfalt jedoch ausschließlich mit den Hauptbefundungskategorien der B-Klassifikation auseinandergesetzt wurde, lassen sich mit dieser Studie keine detaillierten Aussagen bezüglich der Treffsicherheit der SVAB für einzelne histopathologische Entitäten treffen, welches jedoch eher von wissenschaftlichem Interesse wäre und letztlich keinen Einfluss auf die therapeutischen Konsequenzen hätte.

6 Zusammenfassung

Die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der stereotaktisch-assistierten Vakuumbiopsie (SVAB) bei Mikroverkalkungen in der indikationsbezogenen Mammographie war zentrales Ziel dieser retrospektiven Studie. Darüber hinaus hatte diese Studie das Ziel, das Ausmaß der Komplikationen der SVAB zu definieren, eine Schweregradeinteilung dieser festzulegen sowie die Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit der Hohlnadelstärke und der histopathologischen Befunde der B-Klassifikation zu erheben.

Die Vorhersagewerte wie auch die Falsch-Negativ-Rate wurden auf Grundlage der histopathologischen Befunde nach SVAB und nach konsekutiver chirurgischer Resektion des mammographischen Befundes ermittelt. Zusätzlich wurde ein Follow-up durchgeführt, um eine weitergehende Beurteilung der Zuverlässigkeit der SVAB in der Diagnostik eindeutig benigner B1- und B2-Befunde zu ermöglichen.

Ergebnis der Studie ist, dass die diagnostische Genauigkeit der SVAB für das zu Grunde liegende Hochrisikopatientenkollektiv, sowohl für den positiven (B3- bis B5b-Befunde) wie auch für den negativen (B1- bis B2-Befunde) Vorhersagewert 100 % ergab. Das Follow-up vakuumbiopsisch eindeutig benigner B1 – und B2-Befunde kam zu dem gleichen Resultat.

Anhand der durchgeführten Vakuumbiopsien und der damit erhobenen Daten konnte eine dreistufige Schweregradklassifikation aufgetretener Blutungsereignisse in leicht-, mittel-, und schwergradige Blutungen definiert werden. Schwergradige Blutungen traten dabei sehr selten auf. Diese Tatsache unterstreicht, dass die SVAB ein sehr schonendes Verfahren in der Mammadiagnostik ist. Zu Blutungen kam es signifikant häufiger bei der Verwendung der kaliberstärkeren 8-Gauge-Mammotome[®]-Hohlnadel (8-Gauge vs. 11-Gauge). Da kein Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit beider Mammotome[®]-Hohlnadelstärken bestand, und es signifikant weniger zu Komplikationen unter Verwendung der 11-Gauge-Biopsienadel kam, ist dieser der Vorzug zu geben.

In Bezug auf die histopathologischen Biopsieergebnisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Blutungswahrscheinlichkeit zwischen den eindeutig benignen und malignen Histopathologien (B1/B2 vs. B5a,b) zu Ungunsten der malignen Befunde ($p=0,03$).

In Zusammenschau der Resultate dieser Studie bleibt festzuhalten, dass die Vakuumbiopsie als minimal-invasive Biopsiemethode ein äußerst zuverlässiges und komplikationsarmes Diagnostikum im Hinblick auf suspekten Mikrokalk in der indikationsbezogenen Mammographie der weiblichen Mamma ist.

7 Literaturverzeichnis

1. American College of Radiology. (2006). ACR BI-RADS® Deutsche Ausgabe des Breast Imaging Reporting and Data System (2. aktualisierte und erweiterte Deutsche Auflage des Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®) des American College of Radiology (ACR) Fourth Edition ed.). (P. G, & F. U, Trans.) Fischer U, Helbich T.
2. Baum F, Fischer U. (2007). Mamma. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
3. Berg WA, Krebs TL, Campassi C, Magder LS, Sun CJ. (1997). Evaluation of 14- and 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model. *Radiology*, 205 (1), 203-208.
4. Bluff JE, Menakuru SR, Cross SS, Higham SE, Balasubramanian SP, Brown NJ, Reed MW, Staton CA. (2009). Angiogenesis is associated with the onset of hyperplasia in human ductal breast disease. *Br J Cancer*, 101 (4), 666-672.
5. Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OM. (1999). Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *AJR*, 172 (5), 1405-1407.
6. Brem RF, Schoonjans JM, Goodman SN, Nolten A, Askin FB, Gatewood OM. (2001). Nonpalpable breast cancer: percutaneous diagnostic with 11- and 8-gauge stereotactic vacuum-assisted biopsy devices. *Radiology*, 219 (3), 793-796.
7. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Lauenders J und Schoelles K. (2010). Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med*, 152 (4), 238-248.

8. Burak WE, Owens KE, Tighe MB, Kemp L, Dinges SA, Hitchcock CL, Olsen J. (2000). Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy - histologic underestimation of malignant lesions. *Arch Surg*, 135 (6), 700-703.
9. Burbank F. (1997). Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: improved accuracy with directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology*, 202 (3), 843-847.
10. Burbank F. (1997). Stereotactic breast biopsy: comparison of 14- and 11-gauge Mammotome probe performance and complication rates. *Am J Surg*, 63 (11), 988-995.
11. Cangiarella J, Waisman J, Symmans WF, Gross J, Cohen, JM, Wu H, Axelrod D. (2001). Mammotome core biopsy for mammary microcalcification: analysis of 160 biopsies from 142 women with surgical and radiologic followup. *Cancer*, 91 (1), 173-177.
12. Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DL, Denison CM, DiPiro PJ, Rose DI, Rhei E, Meyer JE. (2000). Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR*, 175 (5), 1341-1346.
13. Deutsche Gesellschaft für Senologie. (2008). S3-Leitlinie "Brustkrebsfrüherkennung". http://www.senologie.org/download/pdf/s3_brustkrebsfrueherkennung_2008.pdf (Tag des Zugriffs: 12.08.2010)
14. Evans A. (2003). The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Radiological diagnosis. *Breast Cancer Res*, 5 (5), 250-253.
15. Fakhrejehani E und Masakazu T. (2011). Tumor Angiogenesis: Pericytes and Maturation are not to be ignored. *J Oncol*, doi: 10.1155/2012/261750
16. Gajdos C, Levy M, Herman Z, Herman G, Bleiweiss IJ, Tartter PI. (1999). Complete removal of nonpalpable breast malignancies with a stereotactic percutaneous vacuum-assisted biopsy instrument. *J Am Coll Surg*, 189 (3), 237-240.

17. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Hermann G, Csepel J, Estabrook A, und Rademaker AW. (2002). Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. *Ann Surg*, 235 (2), 246-251.
18. Hahn M, Okamgba S, Scheler P, Freidel K, Hoffmann G, Kraemer B, Wallwiener D, Krainick-Strobel U. (2008). Vacuum-assisted breast biopsy: a comparison of 11-gauge and 8-gauge needles in benign breast disease. *World J Surg Oncol* 6, 51. doi:10.1186/1477-7819-6-51
19. Heywang-Köbrunner SH und Perlet C. (2004). Mamma. In *Handbuch diagnostische Radiologie: Urogenitaltrakt, Retroperitoneum, Mamma* (S. 305). Herausgeber: Freyschmidt J, Heywang-Köbrunner SH, Nicolas V.
20. Heywang-Köbrunner SH, Nährig J, Hacker A, Sedlacek S, Höfler H. (2010). B3 Lesions: Radiological Assessment and Multi-Disciplinary Aspects. *Breast Care*, 5 (4), 209-217.
21. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Decker TH, Böcker W. (2003). Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur J Radiol*, 47 (3), 232-236.
22. Huang PC, Cheung YC, Lo YF, Chen SC, Chao TC, Ueng SH, Hsueh S, Chang MH, Ng SH. (2011). A comparison of spring-loaded and vacuum-assisted techniques for stereotactic breast biopsy of impalpable microcalcification lesions: experience at Chang Gung Memorial Hospital at Linkou. *Chang Gung Med J*, 34 (1), 75-83.
23. Jackman JR, Birdwell RL, Ikeda DM. (2002). Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision ? *Radiology*, 224 (2), 548-554.
24. Jackman RJ, Burbank FH, Parker SH, Evans PW, Lechner MC, Richardson TR, Tocino I, Wray AB. (1997). Accuracy of sampling microcalcifications by three stereotactic breast biopsy methods. *Radiology*, 205, 325.

25. Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I. (2007). Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis (The QuaMaDi Project). *Br J Cancer*, 96 (1), 157-161.
26. Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schultz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH. (2004). Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. *Cancer*, 100 (2), 245-251.
27. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. (2002). Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27.825 patient evaluations. *Radiology*, 225 (1), 165-175.
28. Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T. (2010). Mammakarzinom Interdisziplinär (4. Auflage). Berlin: Springer-Verlag.
29. Lenington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. (1994). Ductal carcinoma in situ of the breast: heterogeneity of individual lesions. *Cancer*, 73 (1), 118-124.
30. Liberman L. (2000). Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millenium. *AJR*, 174 (5), 1191-1199.
31. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. (1998). The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR*, 171 (1), 35-40.
32. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Morris EA, Abramson AF, Borgen PI. (1998). Percutaneous removal of malignant mammographic lesions at stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Radiology*, 206 (3), 711-715.
33. Liberman L, Evans WP, Dershaw DD, Hann LE, Deutch BM, Abramson AF, Rosen PP. (1994). Radiography of microcalcifications in stereotaxic mammary core biopsy specimens. *Radiology*, 190 (1), 223-225.

34. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. (1998). Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*, 208 (1), 251-260.
35. Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, Giri D, Schepps B. (2007). Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation with 11-and 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR*, 189 (5), W275-W279.
36. Mandelson MT, Österreicher N, Porter P et al. (2000). Breast density as a predictor of mammographic detection: Comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92 (13), 1081-1087.
37. Mendez A, Cabanillas F, Echenique M, Malekshamran K, Perez I, Ramos E. (2003). Mammographic features and correlation with biopsy findings using 11-gauge stereotactic vacuum-assisted breast biopsy (SVABB). *Ann Oncol*, 15 (3), 450-454.
38. Meyer JE, Christian RL, Lester SC, Frenna TH, Denison CM, DiPiro PJ, Polger M. (1996). Evaluation of nonpalpable solid breast masses with stereotaxic large-needle core biopsy using a dedicated unit. *AJR*, 167 (1), 179-182.
39. Meyer JE, Smith DN, Dipiro PJ, Denison CM, Frenna TH, Harvey SC, Ko WD. (1997). Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional vacuum-assisted device. *Radiology*, 204 (2), 575-576.
40. Nalawade YV. (2009). Evaluation of breast calcifications. *Indian J Radiol Imaging*, 19 (4), 282-286.
41. National Coordinating Group for Breast Cancer Pathology. (2001). GUIDELINES FOR NON-OPERATIVE DIAGNOSTIC PROCEDURES AND REPORTING IN BREAST CANCER SCREENING-Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. The NHS Cancer Screening Programmes Website:
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf> (Tag des Zugriffs: 15.01.2011)

42. Ohsumi S, Takashima S, Aogi K, Ishizaki M und Mandai K. (2001). Breast biopsy for mammographically detected non-palpable lesions using a vacuum-assisted biopsy device (Mammotome) and an upright-type stereotactic mammography unit. *Jpn J Clin Oncol*, 31 (11), 527-531.
43. Parker SH, Klaus AJ. (1997). Performing a breast biopsy with a directional, vacuum-assisted biopsy instrument. *Radiographics*, 17 (5), 1233-1252.
44. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF, Burke BJ. (1990). Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology*, 176 (3), 741-747.
45. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Yiannou P, Keramopoulos D, Louvrou N, Liakakos T, Stathopoulos EN. (2008). The assessment of angiogenesis and fibroblastic stromagenesis in hyperplastic and pre-invasive breast lesions. *BMC Cancer*, 8, 88. doi: 10.1186/1471-2407-8-88
46. Penco S, Rizzo Z, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E, Bellomi M. (2010). Breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *AJR*, 195 (5), 1255-1260.
47. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. (2006). European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services: <http://www.euref.org/european-guidelines> (Tag des Zugriffs: 27.03.2011)
48. Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, Lange RC, Carter D, Tocino I. (2000). Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy. *AJR*, 175 (4), 1047-1050.
49. Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis CL. (1998). Biopsy of breast microcalcifications using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *AJR*, 171 (3), 611-613.

50. Roubidoux MA, Bailey JE, Wray LA, Helvie MA. (2004). Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density to tumor prognostic factors. *Radiology*, 230 (1), 42-48.
51. Sauer G, Kreienberg R, Kurzeder C, Schreer I. (2006). Bedeutung der BI-RADS-Klassifikation in der Mammadiagnostik. *Der Gynäkologe*, 39, 516-523.
52. Schaefer FK, Order BM, Eckmann-Scholz C, Strauss A, Hilpert F, Kroj K, Biernath-Wüpping J, Heller M, Jonat W, Schaefer PJ. (2012). Interventional bleeding, hematoma and scar-formation after vacuum-biopsy under stereotactic guidance: Mammotome (®)-system 11 g/8 g vs. ATEC(®)-system 12 g/9 g. *EJR*, 81 (5), 739-745.
53. Schreer I, Katalinic A. (2007). Is high quality breast imaging and diagnosis possible in a decentralized system? The QuaMaDi Project. *Breast Care*, 2, 20-24.
54. Soo MS, Baker JA, Rosen EL. (2003). Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *AJR*, 180 (4), 941-948.
55. Stomper PC und Margolin FR. (1994). Ductal carcinoma in situ: the mammographer's perspective. *AJR*, 162 (3), 585-591.
56. Weiß C und Rzany B. (2010). Basiswissen Medizinische Statistik (5. Auflage). Heidelberg: Springer-Verlag.
57. Weissleder R, Rieumont M, Wittenberg J. (2003). Kompendium der bildgebenden Diagnostik. (Übersetzer: Puig S.) Wien: Springer-Verlag.
58. Winchester DP, Jeske JM, Goldschmidt RA. (2000). The diagnosis and management of ductal carcinoma in-situ of the breast. *CA Cancer J Clin*, 50 (3), 184-200.

8 Anhang

Beispiel eines QuaMaDi-Befundungsbogens (hier: Drittbefundung/Referenzzentrum)

Krankenkasse bzw. Kostenträger

Name:
Vorname des Versicherten geb. am

Kassen-Nr. Versicherten-Nr. Status

Befehlbesitz-Nr. Arzt-Nr. Datum

Bogen REFERENZ-ZENTRUM

Z 1 - Kiel
 Z 3 - Flensburg

Z 2 - Lübeck
 Z 4 - Elmshorn



Qualitäts-gesicherte
Mammadiagnostik S-H

DRITTBEFUNDUNG Eilbefundung

Datum **Beurteilung** Bild hat technische Mängel Erläuterung & weitere Angaben

rechts 01 02 03 04 05

links 01 02 03 04 05

Empfehlung Kontrolle, kurzfristig (6 Mon.) Kontrolle, übliches Intervall (12-24 Mon.)

Abklärung im Zentrum Abklärung an anderer Stelle (z.B. offene Biopsie) Wiederholung

Sonstiges (Bitte angeben) _____

ABKLÄRUNG

Datum	Klinik	rechts	links	01	02	03	04	05
				<input type="radio"/>				
				<input type="radio"/>				
	Sonographie			<input type="radio"/>				
				<input type="radio"/>				
				<input type="radio"/>				
	Mammographie			<input type="radio"/>				
				<input type="radio"/>				
	Ergänzende Projektion	zusätzliche Ebene						
		Mikrofokusvergrößerungsaufn. (MFV)						
		Zieltubuskompression						
	Kernspintomographie			<input type="radio"/>				
				<input type="radio"/>				
	Galaktographie			<input type="radio"/>				
				<input type="radio"/>				

ABKLÄRUNG - WEITERE UNTERSUCHUNGEN

Datum	Methode	Anzahl Stanzzyliner	Histologie/ Zytologie	Bemerkungen	Kodierung Histo-/Zytologie
	stereot. gest. Vakuumbiopsie	rechts <input type="text"/>	<input type="text"/>		0 Entnahme nicht repräsentativ
		links <input type="text"/>	<input type="text"/>		1 ADH
	sonogr. gest. Stanzbiopsie	rechts <input type="text"/>	<input type="text"/>		2 LIN I, II, III
		links <input type="text"/>	<input type="text"/>		3 DCIS
	<input type="radio"/> sonogr. gest. FNP				4 invasives Karzinom
	<input type="radio"/> stereot. gest. Stanze	rechts <input type="text"/>	<input type="text"/>		5 Mastopathie/Fibrose
					6 duktale Hyperplasie
					7 skler. Adenose
					8 Fibroadenom
	<input type="radio"/> sonogr. gest. FNP				9 Papillom
	<input type="radio"/> stereot. gest. Stanze	links <input type="text"/>	<input type="text"/>		10 Atypien
					11 Zystenpunktat
					12 Sonstiges

ABKLÄRUNG - DIAGNOSTISCHE BEURTEILUNG (B-KLASSIFIKATION DER HISTO-ZYTOLOGIE)

B1 Normal / nicht verwertbar B2 Benigne B3 Unsicheres malignes Potential B4 Suspekt / malignitätsverdächtig

B5 Maligne B5a DCIS B5b Invasives Ca B5c Nicht sicher invasiv B5d Andere Malignome

Pathologischer Befund als Korrelat für Bildgebung Ja Nein Ungewiss

ABKLÄRUNG - ABSCHLIESSENDE BEURTEILUNG UND EMPFEHLUNG

Datum **Beurteilung** 01 02 03 04 05 06

rechts 01 02 03 04 05 06

links 01 02 03 04 05 06

Empfehlung Kontrolle, kurzfristig (6 Mon.) Kontrolle, übliches Intervall (12-24 Mon.)

Therapie bei malignem Befund Therapie bei benignem Befund

Operative Abklärung (z.B. offene Biopsie)

Sonstiges (Bitte angeben) _____

Bemerkungen _____

V7

Unterschrift / Zeichen

- Bei Gewebeatnahme bitte den Befund der Pathologie beilegen! -

© Institut für Krebsdiagnostik e.V., Lübeck, 2010, V7.0

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die bei der Erstellung der Dissertation beteiligt waren. Mein ganz besonderer Dank gilt hierbei Frau Dr. med. Smaragda Kapsimalakou. Als meine Betreuerin danke ich Ihr von ganzem Herzen für die tatkräftige und konstruktive Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein weiterer besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen für die Überlassung des Dissertationsthemas. Ebenfalls ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Florian Vogt für die sehr hilfreichen und ausführlichen Korrekturen dieser Dissertationsschrift.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Annika Waldmann aus dem dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie (Institut für Krebs epidemiologie e.V.) für die statistische Beratung und die Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Meinen Eltern und ganz im Besonderen meiner Freundin Katharina, möchte ich für die lieben Aufmunterungen, Hilfestellungen und Korrekturlesungen dieser Arbeit danken.

10 Lebenslauf

Persönliche Angaben

- Name, Vorname: Krüger, Henning
- Anschrift: Händelstraße 63, 40593 Düsseldorf
- Familienstand: ledig
- Nationalität: deutsch
- Geburtsdatum: 22.01.1985
- Geburtsort: Düsseldorf



Schulbildung

- 1991 – 1994 Katholische Grundschule Düsseldorf/Urdenbach
- 1994 – 2004 Städtisches Annette-von-Droste-Hülshoff Gymnasium
Düsseldorf

Praktika

- 10/2004 – 03/2005 Krankenpflagedienst Krankenhaus Benrath/Düsseldorf
- 04/2005 – 09/2005 Pharmazeutisches Praktikum Ahorn-Apotheke Düsseldorf

Studium

- 10/2005 – 03/2008 Humanmedizin (Vorklinik), Georg-August-Universität Göttingen
- 04/2008 – 11/2012 Humanmedizin (Klinik), Universität zu Lübeck

Abschlüsse

- 06/2004 Allgemeine Hochschulreife
- 03/2008 1. Staatsexamen Humanmedizin Georg-August-Universität
Göttingen
- 11/2012 2. Staatsexamen Universität zu Lübeck

Beruflicher Werdegang

- seit 04/2013 Arzt in Weiterbildung in der Klinik für Urologie und Kinderurologie,
HELIOS Klinikum Krefeld, Direktor: Prof.Dr.med.Martin Friedrich