

**Aus den Städtischen Kliniken Esslingen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Abteilung Radiologie
Chefarzt: Professor Dr. V. Barth**

**Vergleich verschiedener Biopsiearten in der
Mammadiagnostik: Feinnadelaspirationszytologie
(FNA), Feinnadelbiopsie (FNB) und Vakuumbiopsie
(VB); Möglichkeit, Grenzen und Kosten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Oskar Weining-Klemm, geb. Klemm
aus
Berlin-Zehlendorf**

2004

Dekan: Prof. Dr. C.D. Claussen
1. Berichterstatter: Prof. Dr. V. Barth
2. Berichterstatter PD Dr. M. Müller-Schimpfle

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
<u>1.1 Historischer Überblick</u>	<u>6</u>
<u>1.2. Stellenwert der Biopsiesysteme in der Mammadiagnostik</u>	<u>9</u>
1.2.1. BI-RADS (Breast Imaging Reporting und Data System),Qualitätssicherung in der Mammographie.....	9
1.2.2. Indikationen nach dem BI-RADS System.....	11
1.2.3 ACR- Dichte Klassifikation des Brustgewebes	12
<u>1.3 Methoden der Brustbiopsie</u>	<u>13</u>
1.3.1. Feinnadelaspirationszytologie (FNA)	13
1.3.2. Feinnadelbiopsie (FNB).....	14
1.3.2.1.Sonographisch gesteuerte FNA und FNB.....	16
1.3.2.2. Stereotaktisch gesteuerte FNA und FNB (Corebiopsie, Stanzbiopsie).....	17
1.3.3. Vakuumbiopsie (Mammotome, VB).....	20
<u>1.4. Fehlerquellen und Kontraindikationen</u>	<u>24</u>
1.4.1. Fehlerquellen bei der Probenentnahme	24
1.4.2. Fehlerquellen in der Histologie	26
1.4.3. Relative Kontraindikationen.....	30
<u>1.5 Vor- und Nachteile der diversen Biopsiesysteme</u>	<u>31</u>
1.5.1 Qualität der Probe	31
1.3.2. Einfluss einer Biopsie auf nachfolgende Operationen	32
1.3.3. Nebenwirkungen (Schmerzen, Narben, Verschleppung von Tumorzellen)	33
1.3.4 Kosten	35
<u>1.6. Fragestellung</u>	<u>38</u>
2 Material und Methode	39
<u>2.1 Patientendaten</u>	<u>39</u>
<u>2.2 Aufbereitung der Patientendaten</u>	<u>41</u>
<u>2.3 Auswertung der Patientendaten</u>	<u>41</u>
<u>2.4 Statistische Erhebung der Patientendaten</u>	<u>42</u>
<u>2.5. Problematik der Fragestellung</u>	<u>44</u>

3 Ergebnisse	47
<u>3.1 Feinnadelaspirationszytologie (FNA)</u>	<u>47</u>
3.1.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße	47
3.1.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV ⁺) der FNA operativ kontrolliert	49
3.1.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV und NPV ⁺) der FNA operativ kontrolliert oder durch Follow up	49
3.1.4. Falsch positive Befunde der FNA operativ kontrolliert	50
3.1.5. Falsch negative Befunde der FNA nach erfolgter Operation	50
3.1.6. Sensitivität und Sensitivität ⁺	50
3.1.7. Spezifität und Spezifität ⁺	50
<u>3.2. Feinnadelbiopsie (FNB) (Synonyme: Stanzbiopsie, Core-Biopsy)</u>	<u>52</u>
<u>3.2.1 Sonographisch gesteuert</u>	<u>52</u>
3.2.1.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße	52
3.2.1.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV ⁺) der SO-FNB operativ	55
3.2.1.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV und NPV ⁺) der SO-FNB operativ kontrolliert oder durch Follow up	55
3.2.1.4. Falsch positive Befunde der SO-FNB operativ kontrolliert	55
3.2.1.5. Falsch negative Befunde der SO-FNB nach erfolgter Operation	55
3.2.1.6. Sensitivität und Sensitivität ⁺	56
3.2.1.7. Spezifität und Spezifität ⁺	56
<u>3.2.2. Digital-stereotaktisch gesteuert (ST-FNB)</u>	<u>58</u>
3.2.2.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße	58
3.2.2.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV ⁺) der ST-FNB operativ kontrolliert	61
3.2.2.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV und NPV ⁺) der ST-FNB operativ kontrolliert oder durch Follow up	61
3.2.2.4. Falsch positive Befunde der ST-FNB operativ kontrolliert	61

3.2.2.5. Falsch negative Befunde der ST-FNB nach erfolgter Operation ...	61
3.2.2.6. Sensitivität und Sensitivität ⁺	62
3.2.2.7. Spezifität und Spezifität ⁺	62
3.3 Vakuumbiopsie	65
3.3.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße.....	65
3.3.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV ⁺) der VB operativ kontrolliert.....	68
3.4.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV und NPV ⁺) der VB operativ kontrolliert oder durch Follow up	68
3.3.4. Falsch positive Befunde der VB operativ kontrolliert	68
3.3.5. Falsch negative Befunde der VB nach erfolgter Operation.....	68
3.3.6. Sensitivität und Sensitivität ⁺	69
3.3.7. Spezifität und Spezifität ⁺	69
3.5. FNA in Kombination mit der FNB	71
3.5.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße.....	71
3.5.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV ⁺) der FNA+FNB operativ kontrolliert.....	74
3.5.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV und NPV ⁺) der FNA+FNB operativ kontrolliert oder durch Follow up	74
3.5.4. Falsch positive Befunde der FNA+FNB operativ kontrolliert.....	74
3.5.5. Falsch negative Befunde der FNA+FNB nach erfolgter Operation..	74
3.5.6. Sensitivität und Sensitivität ⁺	75
3.5.7. Spezifität und Spezifität ⁺	75
3.6. Klassifizierung der biopsierten Läsionen nach dem BI-RADS-System..	78
4 Diskussion	79
5 Zusammenfassung.....	92
6 Literatur	95
7 Anhang.....	122
<u>Ergebnisse im Vergleich aufgeschlüsselt nach Patientenzahlen.....</u>	<u>124</u>
<u>Graphische Darstellung der wichtigsten Ergebnisse</u>	<u>126</u>

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Biopsiemethoden in der Mammadiagnostik wurden mit der Etablierung der Mammographie Anfang der Zwanziger Jahre durch Salomon (166), der 1913 zunächst nur Mastektomiepräparate untersuchte und Kleinschmidt (99), der 1927 die erste Mammographie an einer Patientin durchführte, rasch in den Fokus des Interesses gerückt. Die hohe Sensitivität der Mammographie zeigte sich von so großem Nutzen zur Entdeckung von Brustkrebs, dass sie im Verlauf von 50 Jahren als diagnostisches Mittel aus der Mammadiagnostik, die zuvor nur aus der klinischen Untersuchung bestand, nicht mehr wegzudenken war. Die geringere Spezifität (103) allerdings führte jedoch zu immer mehr Abklärungsbedarf unklarer mammographischer Befunde, die vor allem seitens der Chirurgie in einem offenen diagnostischen Eingriff bestand. Mit der Verbreitung der Mammographie stiegen also auch die offenen Biopsien an, was viele Kehrseiten mit sich brachte. Der Hauptkritikpunkt waren die das öffentliche Gesundheitssystem belastenden Kosten, durch kostenintensiven offenen Biopsien. Dabei führten bis 90% der Biopsien, die in Folge mammographisch entdeckter Läsionen weltweit durchgeführt wurden, bis Ende des vergangenen Jahrhunderts zu einer gutartigen Diagnose (46,66) und somit zu einer zusätzlichen psychisch und physisch traumatisierenden Belastung gesunder Frauen (139). Im Rahmen der Einführung des Mammographiescreenings in den Siebziger Jahren stieg die Zahl der durchgeführten Mammographien durchschnittlich auf das Zehnfache und der damit verbundene Anstieg nicht tastbarer abklärungsbedürftiger Läsionen erhöhte die Notwendigkeit vor allem gutartiger Befunde schon präoperativ durch eine Biopsie zu sichern (11,162). Das bereitete den Weg für die Einführung der tranokutanen Biopsiemethoden, die deutlich kostengünstiger sind als die offene Biopsie (24).

Die transkutanen Biopsiemethoden entwickelten sich aus der 1963 von Dodd (45) hervorgebrachten Nadellokalisations-technik nicht tastbarer Läsionen zur Verbesserung der offenen diagnostischen Biopsie. Bis dahin erfolgte die offene Biopsie nicht tastbarer Läsionen mehr oder weniger blind, sodass solche Eingriffe meist mit einer Entfernung zuviel gesunden Gewebes und dementsprechend größerer Defekte an der Brustdrüse einhergehen. Die Entwicklung führte bald zu besser im Gewebe haltenden Hakendrähten, die nach Erfindung der stereotaktischen Mammographie 1976 in Schweden (25) auch noch gezielter platziert werden konnten.

In Schweden fand auch die Entwicklung der mammographisch durchgeführten stereotaktischen Feinnadelaspirationszytologie (FNA) statt. Einer der bekanntesten Zytodiagnostiker war Zajicek am Karolinska-Institut in Stockholm, der 1968 mit Franzen eine große Studie über 3479 Fälle zur FNA veröffentlichte (54). Lindgren entwickelte 1982 ein von Hand gehaltenes automatisiertes Biopsie-System (119).

Seitdem sind zahlreiche automatisierte Biopsiegeräte entwickelt worden, die über Federsysteme betätigt werden (62), die sogenannte Hochgeschwindigkeits-Stanz- oder Core-Biopsy. Im Folgenden wird von diesen Core-Biopsien als Feinnadelbiopsie (FNB) gesprochen und von der reinen Zellentnahme als Feinnadelaspiration (FNA).

Die Entwicklung der Feinnadelbiopsie geht auf den Radiologen Steve Parker zurück, der die ultraschallgeführte histologische Feinnadelbiopsie 1987 zunächst für die Diagnostik der Prostata einsetzte. Er erkannte bald die universale Einsetzbarkeit an vielen Organen, unter anderem auch der Brustdrüse (147). In zwei Studien untersuchte Parker die automatisierte Feinnadelbiopsie an jeweils 102 Patientinnen (148,149). Verglichen wurden die histologischen Befunde der aus der gleichen Läsion zunächst stereotaktisch entnommenen Gewebezyylinder mit dem operativ entnommenen Gewebe. Die Studien validierten vor allem die über 14 Gauge-Nadeln entnommenen Gewebezyylinder und eröffneten eine gegenüber der Operation schmerzfrei

verlässliche Technik, die ambulant und deutlich kostengünstiger vom Radiologen durchgeführt werden konnte und dem Chirurgen im Falle einer Operation eine bessere Therapieplanung ermöglichte (124,180).

In einer großangelegten Studie über 4744 stereotaktische Feinnadelbiopsien zeigte Parker die äußerst geringe Komplikationsrate des Verfahrens (145). Bei 3765 punktierten Frauen traten im weiteren Verlauf drei größere Hämatome und in drei weiteren Fällen Infektionen auf entsprechend einer Komplikationsrate von 0,2%, die eine zusätzliche konservative oder chirurgische Behandlung erforderten. Falsch negative Befunde fanden sich in dieser Studie bei 1,3% von 984 bösartigen Läsionen.

In mehreren Studien konnte bislang gezeigt werden, dass die Sensitivitäten stereotaktisch und sonographisch gesteuerter FNB durch erfahrene Anwender im Mittel bei 94% liegt (3,22,23,30,81,109,123,130,136,142,170,172,193,195). Die chirurgische Biopsie ist mit einer Fehlerrate zwischen 0,2-20% der Feinnadelbiopsie nicht überlegen (89,102,126,138,197).

Ein Nachteil der Feinnadelbiopsiesysteme, nämlich die Gewinnung von relativ wenig diagnostizierbarem Gewebe und der geringeren Sensitivität bei Mikrokalk und Architekturstörungen (66,182) führte in der Entwicklung hin zur vakuumassistierten Saugstanzbiopsie (Mammotome), welche als Methode 1996 verfügbar wurde (64,87) und 1998 und 1999 von Heywang-Köbrunner und Mitarb. auf den Röntgenkongressen der DRG als zukunftsweisende Methode vorgestellt wurde (65,168,169). In inhomogenem fettreichem Gewebe erfordert die Platzierung der Nadel eine hohe Genauigkeit, da die Treffgenauigkeit der Feinnadelbiopsie mit zunehmendem Abstand zur Läsion deutlich abnimmt. Als weitere Schwäche wird immer wieder der Umstand angegeben, dass zur Gewinnung von mehreren Proben die Nadel jedes Mal wieder aufs Neue eingeführt werden muss, was zu einer Erhöhung des Anteils an Blut in der Probe bei gleichzeitiger Reduzierung des Probenmaterials führt. Bei der Entwicklung der vakuumassistierten Saugstanzbiopsie wird diesem Problem Rechnung getragen, indem ein System entwickelt wurde, mit dem man große

Proben ohne erneutes Einführen der Nadel gewinnen kann und auch eine genauere Gewebeentnahme und eine exaktere Befunderhebung ermöglicht werden soll.

1.2. Stellenwert der Biopsiesysteme in der Mammadiagnostik

1.2.1. BI-RADS (Breast Imaging Reporting und Data System),

Qualitätssicherung in der Mammographie

Die unterschiedliche Qualität von Mammographien, die in den USA in den Achtziger Jahren exponiert wurden (36,161), führte zur Entwicklung des *Mammographie-Akkreditierungs-Programms* des *American College of Radiology (ACR)* im Jahr 1986 (127). Dieses Programm förderte den Prozess zur Zertifikation der mammographischen Ausrüstung, Schulungsanforderungen für RadiologInnen und technischem Personal und definierte Standards für Qualitätskontrollen. Ein besonderes Problem war bis dahin die unterschiedliche Terminologie mammographischer Befunde (171). Um dieses Problem zu lösen, entwickelte das *ACR Lexicon Committee* unter Mitarbeit zahlreicher Organisationen das BI-RADS System. Dies ermöglicht die Standardisierung der mammographischen Befunderhebung, indem es eine klare und genaue Beschreibung der erhobenen Befunde definiert. Herdbefunde werden nach Größe, Form, Begrenzung, der Erscheinungsform von Kalzifikationen und der röntgenologischen Dichte gegenüber dem umgebenden Gewebe beschrieben. Die erhobenen Befunde werden im BI-RADS System zusammengefasst und einer der fünf folgenden Kategorien zugeteilt:

BI-RADS 1= negativ

Es gibt nichts Pathologisches zu beschreiben. Das Drüsenparenchym ist symmetrisch, es gibt keine Raumforderungen, keine Unregelmäßigkeiten in der Architektur und keine suspekten Mikroverkalkungen.

BI-RADS 2= benigner Befund

Negative Mammographie. Der Befunder beschreibt jedoch eine typische benigne Veränderung, wobei die Beurteilung lautet: „In der Mammographie keine Anzeichen einer malignen Veränderung“. Es sind keine diagnostischen Maßnahmen erforderlich.

BI-RADS 3= wahrscheinlich benigner Befund

Eine mammographisch sichtbare Veränderung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne (1-3%). Der Radiologe möchte sich aber von der Unveränderlichkeit der Läsion überzeugen. Follow-up mit kurzem Intervall (meist 6 Monate) ist ratsam.

BI-RADS 4= suspekter Veränderung

Die Veränderung hat nicht die typische Morphologie einer malignen Läsion, aber eine gewisse Wahrscheinlichkeit (20-30%), maligne zu sein. Eine Biopsie sollte erfolgen.

BI-RADS 5= Mit hoher Wahrscheinlichkeit maligner Befund

Die Läsion hat eine hohe Wahrscheinlichkeit (>90%) auf Bösartigkeit. Es stellt sich die Indikation zur Operation.

Abb.1 BI-RADS-Kategorien

Kategorie	BI-RADS™- Bewertung	Procedere	Carcinom-wahrscheinlichkeit*
0	Diagnostik nicht komplett	Komplettierung	keine Aussage
1	kein pathologischer Befund	Keine Kontrolle	<1%
2	sicher benigner Befund	Keine Kontrolle	<1%
3	wahrscheinlich benigner Befund	Kontrolle in 6 Monaten	1-3%
4	unklarer, wahrscheinlich maligner Befund	PE / Biopsie	20-30%
5	Malignomtypischer Befund	Biopsie + adäquate multimodale Ther.	>90%

* im Früherkennungskollektiv

Das BI-RADS System existiert für die Beurteilung von Mammographien bereits in der 4. Auflage (2). Seit Neuerem existiert in der 1. Auflage auch ein analoges System für die Klassifikation von Sonogrammen und Kernspinnammogrammen.

1.2.2. Indikationen nach dem BI-RADS System

Werden Mammaläsionen nach dem American College of Radiology (BI-RADS) klassifiziert, so stellen insbesondere die BI-RADS 4 Läsionen eine Indikation für die minimal-invasive Mammadiagnostik dar (10,108,176,177). Eine BI-RADS 3 Läsion kann in Ausnahmefällen auch einmal biopsiert werden, vor allem wenn andere Risikofaktoren, wie z.B. eine positive Familienanamnese für Brustkrebs, bestehen (176). Bloch et al. raten aber von einem routinemäßigen Einsatz der FNB bei BI-RADS 3-Befunden ab, weil die Rate an Carcinomen zu gering ist (17). Ziel der Biopsien ist es, die Rate der falsch positiven Befunde zu reduzieren und gleichzeitig die Erkennungsrate der sehr frühen malignen Veränderungen zu erhöhen. BI-RADS Kategorie 5-Läsionen werden der

präoperativen minimal-invasiven Diagnostik zugeführt, wenn eine präoperative histologische Diagnose oder eine Ausdehnungsdiagnostik gewünscht wird (176). Nach den S₃-Leitlinien sollen bei 80% aller Mamma-Operationen die Histologien zuvor durch Interventionen geklärt sein.

1.2.3 ACR- Dichte Klassifikation des Brustgewebes

Im weiteren verfasste das ACR neben dem BI-RADS System ein weiteres System zur Erhöhung der Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Mammographien, die sogenannten ACR-Kriterien zur Kategorisierung der Dichte (Durchsichtigkeit) der Röntgen-Mammographie. Je dichter, desto schlechter beurteilbar, desto leichter kann ein (böartiger) Befund übersehen werden. Dabei wird die mammographisch erscheinende Dichte des Brustdrüsengewebes in 4 Kategorien eingeteilt:

Abb.2 ACR-Dichteklassifikation

Kategorien	Dichte des Brustdrüsengewebes	Beurteilbarkeit
ACR Typ I	überwiegend lipomatös (fetttransparent)	Sehr hoch
ACR Typ II	fibroglandulär (mäßig durchsichtig)	Hoch
ACR Typ III	inhomogen dicht (verringert die Empfindlichkeit der Mammographie)	Limitiert
ACR Typ IV	extrem oder sehr dicht (Läsionen (z.B. Krebs) nicht immer erkennbar)	Limitiert

Die Dichte des Brustdrüsenparenchyms spielt auch bei der Biopsie eine wichtige Rolle. Umso dichter die Brust, desto größer ist die Gefahr einer möglichen Nadeldeviation während des Einstichs. Eine Studie von Deurloo et al.(191) misst eine durchschnittliche Nadeldeviation in Brustdrüsengewebe von ca. 1,5 mm für FNBnadeln. Diese Abweichung nimmt in mammographisch dichtem Gewebe noch zu. Eine Problemlösung liegt in der Wahl möglichst

steifer Nadeln und der Verwendung von Koaxialkanülen als Mandrin für die FNBnadel (68)

1.3 Methoden der Brustbiopsie

Es existieren vier etablierte Biopsiesysteme, wobei die offene Biopsie chirurgisch, die drei anderen transkutan ausgeführt werden, die Feinnadelaspirationszytologie (FNA), die Feinnadelbiopsie (FNB) und die Vakuumbiopsie (VB). Die transkutanen Biopsien können sowohl freihand, als auch sonographisch oder digital-stereotaktisch ausgeführt werden, dabei spielt die Tastbarkeit, die Darstellbarkeit in den bildgebenden Medien und die Dignität der Läsion für die Indikationsstellung der einen oder anderen Biopsieform eine Rolle. Die Indikationen werden in den folgenden Abschnitten besprochen.

1.3.1. Feinnadelaspirationszytologie (FNA)

Die Feinnadelaspirationszytologie ist oft der erste Schritt in der weiteren Diagnostik von klinisch oder mammographisch entdeckten suspekten Brustdrüsenveränderungen. Für die Herstellung gut beurteilbarer Präparate werden dünne Nadeln von 18 oder 22 Gauge verwendet. Mittels einer speziellen Halterung kann während der Punktion der für die Aspiration benötigte Unterdruck erzeugt werden. Man verwendet sowohl 10 ml, als auch 20 ml Spritzen. Die FNA erfolgt im Gegensatz zur FNB ohne Lokalanästhesie der Haut. Die Positionierung der Nadel kann bei tastbaren Läsionen freihand, bei nichttastbaren Veränderungen der Brustdrüse unter sonographischer Kontrolle oder auch mammographisch-stereotaktisch erfolgen. Die Feinnadelaspirationszytologie ist die schnellste und kostengünstigste Biopsiemethode. Trotzdem hat der Einsatz der FNA stark abgenommen. Die Gründe liegen hierfür hauptsächlich in der fehlenden Möglichkeit, die Invasivität eines Tumors zu beurteilen und den sehr unterschiedlichen Ergebnissen in der Literatur für die Sensitivität, Spezifität, Falsch Positiv Rate und Falsch Negativ Rate. Im Weiteren hängt die zytologische Diagnostik von der Erfahrung des

Zytologen ab (109), aber immer weniger Pathologen beurteilen Zytologien, immer weniger Zytologen entwickeln ihr Verfahren weiter und werben hierfür, anders als z.B. in Schweden, wo die FNA nach wie vor hoch im Kurs steht, vermutlich wegen des Kostenfaktors.

1.3.2 Feinnadelbiopsie (FNB)

Die FNB, auch Stanzbiopsie oder Core-Biopsie genannt, erlaubt über die Entnahme kleiner Gewebezyylinder im Gegensatz zur FNA eine histologische Diagnose der untersuchten Gewebeprobe (21,174). Die Qualität der Proben ist in der Regel ausreichend gut und groß, sodass sie problemlos von jedem Pathologen interpretiert werden kann (194). Die Heterogenität der FNA ist bei der Beurteilung der FNBs nicht zu finden. So differieren die in der Literatur beschriebenen Zahlen für die Sensitivität, Spezifität, falsch positive und falsch negative Befunde deutlich weniger als bei der FNA. Auch die Anlernzeit für den Anwender ist bei der FNB bedeutend kürzer als bei der FNA (38,109,184). Die Materialgewinnung erfolgt mit einer automatischen Biopsiepistole, die in Höchstgeschwindigkeit eine innere Nadel vorschiebt, welche die Aussparung zum Auffangen der Gewebeprobe enthält.

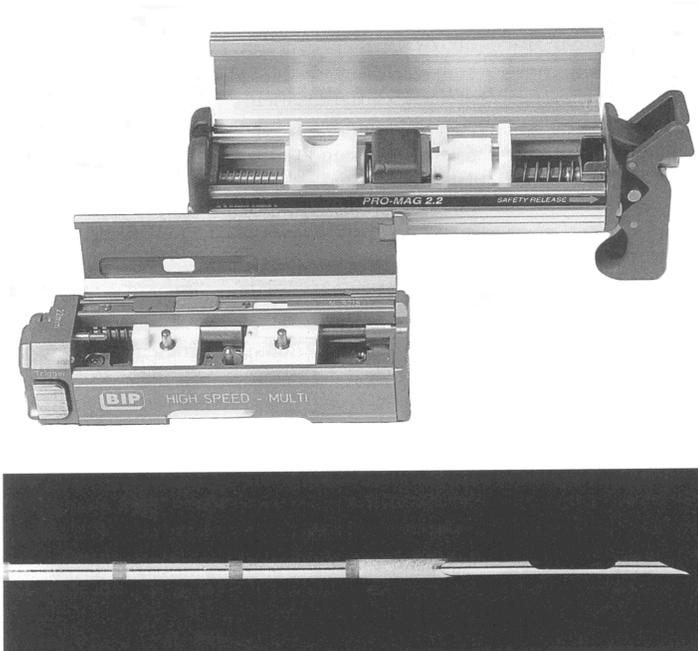
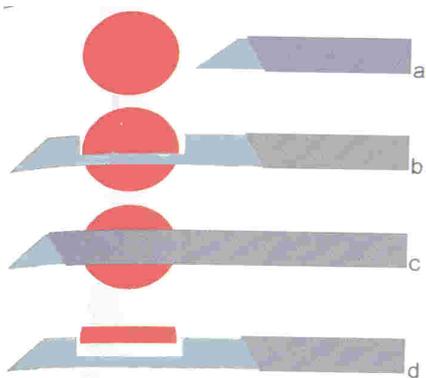


Abb. 5 Biopsiepistole und Stanznadel

Unmittelbar danach schiebt sich eine Außennadel darüber und stantzt so das Gewebe aus dem Verband.



d Abb. Prinzip der Stanzbiopsie

Wichtig ist wie bei der FNA, dass die Gewebeproben aus dem verdächtigen Areal und nicht aus der gesunden Umgebung stammen, was um so schwieriger wird je kleiner die punktierte Läsion ist. Für eine ausreichende Beurteilbarkeit von herdförmigen Parenchymveränderungen sind in der Regel 4-6 Biopsie-Zylinder notwendig (53,157), bei Mikrokalk 8-10, Nadelgrößen zwischen 11 und 18 Gauge sind üblich, wobei die größeren Nadeln zwar ein größeres Trauma erzeugen, die erhöhte Gewebeausbeute allerdings die bessere diagnostische Sicherheit bietet. Dementsprechend sind die Verwendung der 11 bzw. 14-Gauge Nadeln sehr verbreitet. Die Schmerzhaftigkeit ist auf Grund der hohen Einschussgeschwindigkeit sehr gering, welches zusammen mit der kurzen Dauer den Eingriff für die Patientin im akzeptablen Rahmen hält. Die FNB wird unter Lokalanästhesie der Haut und des subcutanen Gewebes durchgeführt. Intramammär ist das Drüsenparenchym (mit Ausnahme des Retromammilär-Raumes) nicht schmerzempfindlich.

1.3.2.1 Sonographisch gesteuerte FNA und FNB

Voraussetzung für die sonographische Führung der FNA und FNB ist die sichere Identifikation eines Herdbefundes mit dem Ultraschall. Von Vorteil ist die kontinuierliche sonographische Kontrolle der Nadelposition während der Punktion und die Dokumentierbarkeit der korrekten Position im Tumor, anders als bei der stereotaktischen FNB (s.unten). Limitationen der sonographisch gesteuerten Methode sind die sonographische Erfahrung des Untersuchers, sein punktionstechnisches Geschick (192), die Erkennbarkeit des Herdbefundes im Ultraschall und dessen Größe (182). So eignet sich z.B. mammographisch entdeckter Mikrokalk nicht für eine Punktion unter sonographischer Kontrolle, da er nicht sichtbar ist (155). Eine sonographische Führungshilfe wurde nicht oder allenfalls am Anfang bei der FNA benützt. Sie ist zwar zielgenauer, aber umständlicher und zeitaufwändiger als die „freihändige“ FNA oder FNB unter sonographischer Sicht.

Für die Punktion eignen sich vorzugsweise 7,5, besser noch hochauflösende 11-13 MHz Schallköpfe, die ein sehr gutes Auflösungsvermögen bei akzeptabler Eindringtiefe gewährleisten. Zuerst erfolgt nach der Desinfektion eine örtliche Betäubung der Haut. Die FNB sollte in möglichst flachem Winkel erfolgen, um Verletzungen der Thoraxwand vorzubeugen und die Nadel unter dem Schallkopf zu sehen. Die Sichtbarkeit der Nadel kann man durch Mitbewegen des Gewebes während der Untersuchung verbessern. Um einer Verbiegung der Nadel während des Einschusses vorzubeugen und damit einer möglichen Verfehlung des Herdes, sollte die Nadel möglichst nahe an den Tumor herangeführt werden. Die Untersuchung kann von einer Person alleine, sowie von 2 Personen durchgeführt werden, wobei eine Person den Schallkopf hält und die Nadel positioniert, die andere den Auslösemechanismus an der Biopsie-Pistole bedient. Das Eintreten der Nadel ist in einem Knoten meist gut festzustellen. Zweifel über die richtige Position können durch Mitbewegung des Tumors bei Veränderung der Position der Nadelspitze leicht ausgeräumt werden. Wichtig ist, nicht zuviel Lokalanästhetikum zu verwenden, um den Tumor nicht durch Flüssigkeit oder Blut zu maskieren, dabei gilt, je kleiner die

Läsion (3-4 mm), desto weniger Anästhetikum. Die FNA erfolgt im Gegensatz zur FNB ohne Lokalanästhesie der Haut. Das Zellmaterial wird durch Aspiration bei gleichzeitigem fächerförmigem raschen Vorstechen und Zurückziehen der Nadel gewonnen. Bevor die Nadel aus dem Gewebe gezogen wird, muss der Unterdruck zurückgenommen werden, damit Zellmaterial, das sich in der Nadel befindet, nicht in die Spritze gezogen wird. Zum Schluss wird das Zellmaterial auf einen Objektträger aufgebracht, indem durch Aufsetzen einer mit etwas Luft gefüllten Spritze auf die befüllte Nadel Druck ausgeübt wird. Nach Ausstreichen und Lufttrocknung wird das Präparat anschließend nach May Grünwald-Giemsa gefärbt oder in Methanol gebracht und nach Papanicolaou gefärbt.

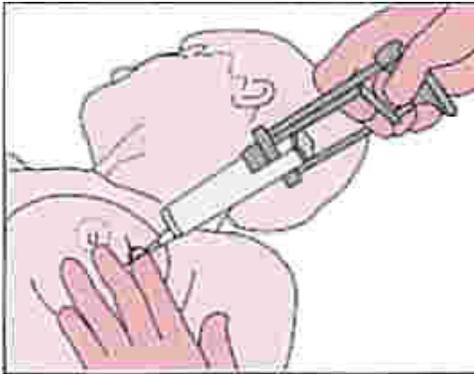


Abb. 6 Feinnadelaspirationszytologie (68)

1.3.2.2. Stereotaktisch gesteuerte FNA und FNB (Corebiopsie, Stanzbiopsie)

Bei der stereotaktischen FNB erfolgt die Einstellung des mammographisch sichtbaren Befundes nach Kompression der Brust in sitzender Position unter Röntgenkontrolle in 2 Ebenen, um dreidimensionale Koordinaten für die Position des Tumors zu erhalten. Dazu wird die Röntgenröhre (Senovision von General Electric (GE)) aus der ursprünglichen Aufnahme position einmal um +15 Grad und einmal um -15 Grad gekippt. Aus der Parallaxenverschiebung der Läsion gegenüber einem vom Gerät vorgegebenen Bezugspunkt kann der Computer die Lokalisation der Läsion im Raum auf 1 mm genau errechnen.

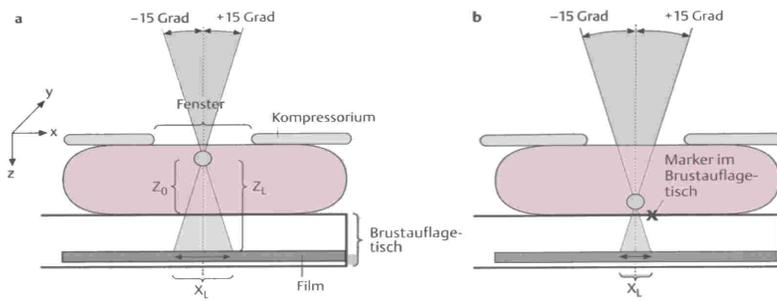


Abb. 6.3 a u. b Prinzip der Tiefenlokalisierung

a Zunächst wird die Brust mit einer fenestrierten Kompressionsplatte komprimiert, deren Fenster exakt über der zu punktierenden Läsion liegen muß.

Dann werden Zielaufnahmen mit einer Röhrenkippfung um +15 Grad sowie -15 Grad angefertigt.

b Filmnähere Läsionen (**b**) bilden sich dabei mit geringerer Verschiebung (X_L) auf dem Film ab als filmferne Läsionen (**a**). Aus der parallaxtischen Verschiebung des Befundes (X_L) läßt sich dessen Tiefenlage berechnen.

Die Tiefenlage der Läsion (Z_L) in Bezug auf den Film errechnet sich nach folgender Formel:

$$\frac{X_L}{2} = Z_L \cdot \tan 15^\circ$$

$$\text{oder } Z_L = \frac{X_L}{2 \cdot \tan 15^\circ}$$

Um die Tiefenlage des Befundes in Bezug auf den Auflagetisch zu ermitteln, kann die Formel entsprechend angepaßt werden. Dies gelingt z. B. durch Verwendung eines im Brustauflagetisch enthaltenen Markierungspunktes bei entsprechend geänderter Formel. Dieser Markierungspunkt wird zudem als Bezugspunkt für die Lateralverschiebung verwendet, da die Filmkassette (um denselben Film nicht doppelt zu belichten) zwischen der +15 Grad- und der -15 Grad-Aufnahme zusätzlich manuell verschoben wird.

Abb.7 Tiefenlokalisierung (68)

Es folgt die erste Punktion mit Platzierung einer Koaxialkanüle, über die später mehrere Biopsiezylinder entnommen werden, ohne erneut durch die Haut zu stechen. Kontrollaufnahmen erfolgen wiederum in +15 und -15 Grad Projektionen. Bei korrekter Kanülenlage werden die Punktionen mit der Biopsienadel angeschlossen. Proben aus verschiedenen Gewebebezirken erhält man, indem die Stanzpistole mit der Mammographie-Halterung manuell in verschiedene Richtungen bewegt wird. Durch den Anschliff der Stanznadel wird diese dann beim Vorschießen jeweils in eine etwas andere Richtung im Befund gelenkt, wobei gleichzeitig Gewebe in die Stanzkerbe hineingeschoben wird. Ein anderes System, das Mammotestsystem der Firma Fischer, ermöglicht die stereotaktische Biopsie der Patienten auf einem speziellen Tisch in Bauchlage

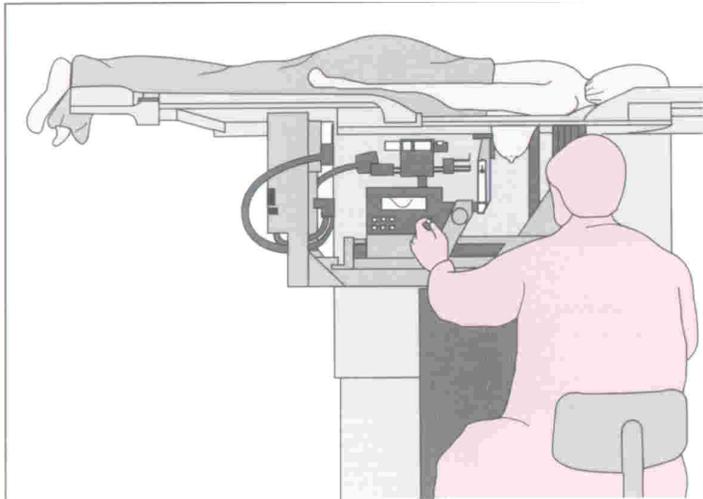


Abb. 8 Fischer Tisch (68)

(s.Abb.8). Der Nachweis von Mikroverkalkungen stellt die Hauptindikation für den Einsatz der stereotaktischen FNB dar. Nach der Punktion läßt sich dieser Mikrokalk im entnommenen Gewebe mit Hilfe einer Vergrößerungsaufnahme bei korrekter Entnahme dokumentieren. Eine FNA ist bei Verkalkungen nicht indiziert (109,120).

Limitationen der stereotaktischen FNB liegen neben mammographisch okkulten Befunden und den Fehlern, die in der Durchführung der Technik selbst liegen, in der Biopsie von sehr umfangreichen und dichten Brüsten, die mit einer erhöhten Nadeldeviation und einer erschwerten Einstellung des Gerätes einhergehen. Besonders thoraxwandnahe Läsionen können manchmal nicht durch das Kompressorium erreicht werden (67). Ansonsten stellt die stereotaktische Stanzbiopsie eine Untersuchungsmethode mit sehr hoher Sensitivität, Spezifität, Falsch-Positiv und Falsch-Negativ-Rate dar. Eine stereotaktisch durchgeführte FNA wird nur bei soliden Läsionen, die infolge subcutaner Lage mit der FNB nicht getroffen werden können, durchgeführt. Dabei wird die Spritze in die Stereotaxiehalterung eingespannt und der Unterdruck über einen Schlauch auf die Nadel übertragen. Die Spritze wird durch die Halterung schnell vorgeschoben und danach zurückgezogen. Das Fächern wird erreicht, indem zwischen Nadelhalterung und Haut die dünne Nadel durch den Finger mit sterilem Handschuh immer wieder in eine andere

Richtung ausgelenkt oder indem die Nadel leicht aus der Halterung herausgekippt wird. Das weitere Procedere entspricht der sonographischen FNA (siehe oben). Mehrere Studien erwiesen die stereotaktische FNA in Kombination mit der Mammographie als sehr sensitive und spezifische Methode (51,185,201).

1.3.3. Vakuumbiopsie (Mammotome, VB)

Die Vakuum-assistierte Biopsie ist unter den vorhandenen Biopsiemethoden das jüngste Verfahren zur Untersuchung von Mammaläsionen. Mit ihr ist eine kontinuierliche Entnahme von Drüsengewebe ohne mehrfaches Einführen der Nadel möglich. Dies gelingt über die Erzeugung eines Unterdrucks im Biopsiesystem, welches das ausgestanzte Material absaugt und die Nadel sofort wieder frei für die nächste Biopsie macht. Die Nadel wird nach der ersten Probenentnahme also nicht entnommen und muss nicht ausgetauscht werden. Die Läsion kann vielmehr nacheinander unter Sichtkontrolle abgesaugt werden. Verwendet werden bei diesem System 8-, 11- und 14-Gauge Nadeln mit einem Durchmesser von 3 mm für die 8-G-Nadel, einem von 2,4 mm für die 11-G-Nadel und 2,1 mm für die 14-G-Nadel. Dieser primäre Durchmesser wird durch eine angeschlossene Vakuumleitung noch einmal um 0,6 mm auf 3,1 mm bzw. 3,4 mm vergrößert. Die Nadel besteht aus einem äußeren Mantel, an dessen Ende sich direkt oberhalb der Spitze eine Öffnung befindet. Zahlreiche kleine Löcher befinden sich auf der gegenüberliegenden Seite der Öffnung, die dazu dienen, anliegendes Brustgewebe aktiv mittels Vakuum in die äußere Hülle der Nadel zu saugen. Ein Hohlmesser mit einem scharfen Ende ist innerhalb des Nadelmantels positioniert. Wird das Messer vorgeschoben, so kommt es automatisch zu einer Aktivierung des Vakuums, wodurch Brustgewebe durch die Öffnung in die Probenkammer gesaugt wird. Bei weiterem Vorschieben des Messers beginnt dieses automatisch mit hoher Geschwindigkeit zu rotieren und wird in weiterer Folge durch das in die Probenkammer gesaugte Gewebe geschoben.

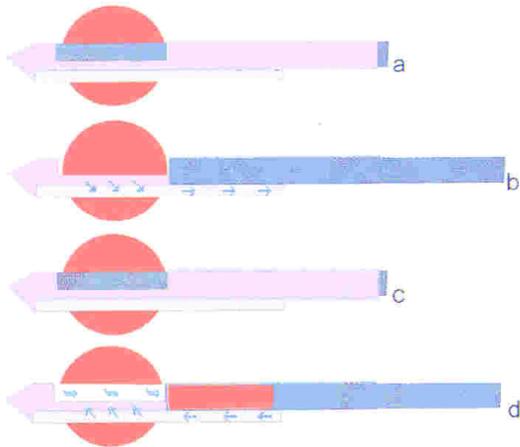
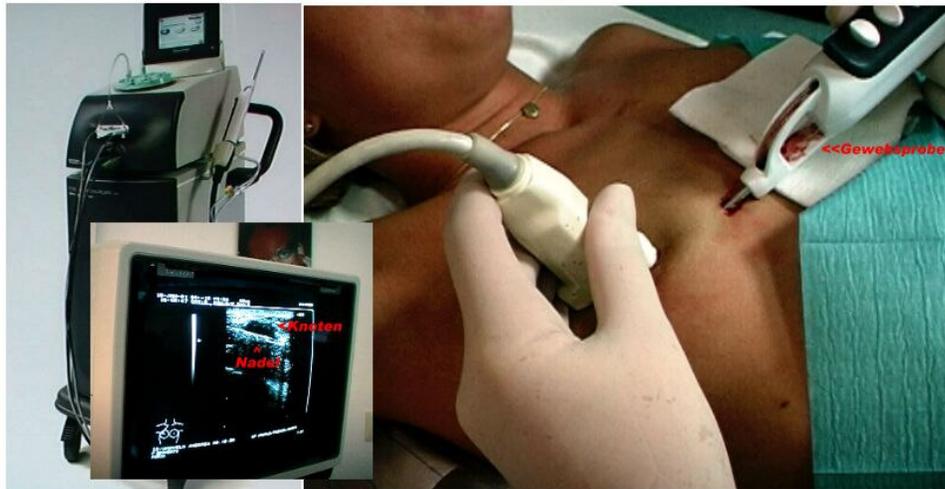


Abb. 9 Prinzip der Vakuumbiopsie

Die Nadel kann sowohl sonographisch als auch stereotaktisch platziert werden, wobei das Vorgehen dem der weiter oben beschriebenen Feinnadelbiopsien entspricht.

Abb.10 Sonographisch gesteuerte Vakuumbiopsie



**ultraschallgesteuerte
Vakuum- (Saug-Stanz-) Biopsie)**

Abb.11 Fischer Tisch



Die 14-G Nadel ermöglicht eine Gewebeentnahme von durchschnittlich 40 mg, die 11-G Nadel eine Entnahme von 100 mg und die 8-G Nadel von 2g. Im Vergleich zur Stanzbiopsie durchschnittlich mit 15 mg, wird hier also deutlich mehr Gewebe entnommen. Die Gewebeprobe kann nach Ausstanzung aus dem Brustdrüsengewebe und Beförderung in einen Auffangbehälter mit einer Pinzette entnommen werden.



Abb. 12 Vakuumbiopsie



Abb. 13 Auffangbehälter

Verschiedene Gewebeareale können durch Veränderung der Ausrichtung der Probenkammer über ein Fingerrad erreicht werden. Dabei wird die Nadel bei

der Entnahme von 8 Proben einmal um 360 Grad gedreht. Nach dem Interdisziplinären Konsensus zur Anwendung und Technik der stereotaktischen Vakuumbiopsie von 2003 (66) sollen mindestens 20 Proben entnommen werden. Der daraus resultierende Gewebedefekt, der nach Lamm und Jackman in einem Prozentsatz von 2% (5/226) (11-G-Nadel) (106) eine mammographisch sichtbare, die nachfolgende Diagnostik erschwerende Pseudoläsion hinterlässt, entspricht einer Größe von 4 mm x 4 mm x 15 mm. Die Entnahmetechnik kann abhängig von der Form der Läsion variiert werden. Als aktives System ist es damit möglich, auch weiter entfernte Läsionen ohne neues Positionieren zu erreichen und sogar in Fällen kleinerer Größe die Entfernung der Läsion zu ermöglichen. Mehrere Studien haben allerdings nachgewiesen, dass die Vakuumbiopsie die chirurgische Entfernung einer Läsion nicht ersetzen kann, weil sich nicht alle Brustläsionen für die Untersuchung mit der VB eignen (22,52,42,114,116,125,163,165). Auf Grund des Nadelkalibers sind eine oberflächliche Lage und eine zu geringe Brustdicke relative Kontraindikationen, die in einer Studie von Liberman und Sama auf 53% (Fallzahl 200, 14-G-Nadel) der Läsionen zutreffen (112). Im Falle eines DCIS oder ADH existiert im Weiteren eine nicht zu verhindernde Unterschätzungsrate, die über eine offene Biopsie geklärt werden muss, (26,33,96,144,150,153,156,158,181,198,199). Pfarl und Mitarb. empfehlen in einer Vergleichsstudie über ST-FNB und ST-VB die ST-VB nicht für Mikrokalk, sondern vorzugsweise bei asymmetrischen Verdichtungen (151) Zu den bereits genannten Nachteilen der Vakuumbiopsie kommen zum einen die Kosten, die bis zum 8 fachen über der FNA und 6,5 fachen über der FNB liegen, und zum anderen die Erzeugung kosmetischer Beeinträchtigungen, denn für die Untersuchung ist eine kleine Inzision nötig. Im Weiteren stellt der gerätetechnische und zeitliche Untersuchungsaufwand, der deutlich höher als bei der FNA und FNB liegt, ein wirtschaftliches Problem dar.

1.4. Fehlerquellen und Kontraindikationen

1.4.1. Fehlerquellen bei der Probenentnahme

1.4.1.1. Ungenügende Anzahl der Proben

Maligne Tumoren sind in ihrer Zusammensetzung oft heterogen (135). So können in einem Tumor verschiedene Stadien (z.B. ADH, DCIS, ductales Mammacarcinom) nebeneinander vorkommen. Eine Fehlerquelle, die zu einer Unterschätzung des Tumorstadiums führen kann, liegt in einer ungenügenden Anzahl der Proben. Mehrere Studien versuchten herauszuarbeiten, wieviele Probenentnahmen im Minimum nötig sind, um eine verlässliche Aussage über das genaue Tumorstadium machen zu können. Für eine 99%ige Sensitivität legen sie sich auf mindestens 4-5 Proben fest (53,157). Zu diesem Ergebnis kam auch eine Studie, die das Ziel verfolgte, den optimalen Punktionsort in einer Läsion zu definieren (94). In der Praxis werden häufig noch mehr als 5 Proben entnommen, z.B. bei Mikrokalk 8-10. Trotz genügender Probeentnahmen sind Unterschätzungen bei allen Biopsiemethoden in gewissem Prozentsatz vorhanden. Schwankungen für die stereotaktische FNB werden mit 16-27% für die Unterschätzung eines ductalen Mammacarcinoms als DCIS angegeben (82,131). Für die Vakuumbiopsie liegen vergleichbare Werte bei 9-27,3% für das DCIS und 11-17% für die ADH (26,33,144,150,153,156,158,181,198,199,).

1.4.1.2. Nadeldeviation

Besonders in dichtem Brustgewebe ist die Gefahr einer ungenügenden Probe auf Grund einer Nadeldeviation während der Probenentnahme gegeben. Dabei kommt ein Vorbeistechen nicht nur durch Verbiegung der Nadel im Brustgewebe, sondern auch auf Grund einer Verdrängung des Brustgewebes, besonders bei hohem Fettanteil der Brust, durch die Nadel beim Vorstechen zustande. Bei ungünstigen Bedingungen und der Wahl feiner Nadeln kann

durchaus ein Positionsirrtum von 2,4 mm entstehen (40). Dieser Fehler nimmt mit der Wahl größerer Nadeln und der Verwendung von Koaxialkanülen als Mandrin ab.

1.4.1.3. Verlorener Mikrokalk

Beim Vorliegen von Mikrokalk in einer Läsion, ist das oberste Ziel einer FNB oder VB (117), diesen in der Probe zu sichern. Zur Überprüfung der erfolgreichen Punktion wird von den Gewebeproben eine Röntgenaufnahme angefertigt.

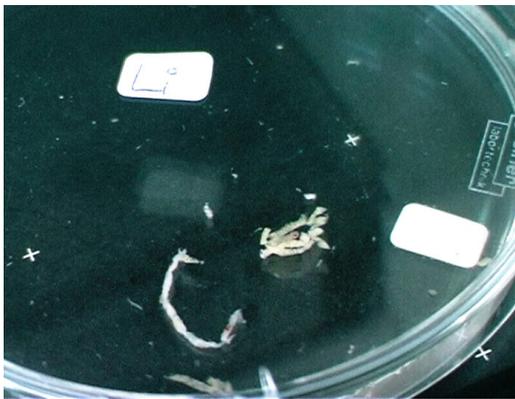


Abb. 14 Präparat im Auffangbehälter



Abb. 15 Präparatradiographie

Bei der VB kann es auf Grund des ausgeübten Sogs zum Verlust des Mikrokalks in den Abfallkanister kommen, welcher im Zweifelsfall mitgeröntgt werden muss (55). Eine neue Studie von Fischmann, Pietsch-Breitfeld, Müller-Schimpfle et al. im April 2004 untersuchte in Tübingen die radiologisch-histopathologische Korrelation von Mikrokalzifikationen in 11-G-Vakuumbiopsaten. Bei einer Fallzahl von 96 Frauen mit insgesamt 116 Läsionen wurden dabei 3196 Proben ausgewertet. Bei 65% der Patientinnen war die Detektion von Mikrokalzifikationen diskordant, d.h. radiographische und histopathologische Ergebnisse stimmten in ihrer Gesamtzahl nicht überein. Schwierigkeiten bereiteten vor allem Mikrokalzifikationen, die randständig in der Gewebeprobe angesiedelt waren. Dieses Ergebnis unterstreicht die sich ergänzenden Eigenschaften der Präparatradiographie und der histopathologischen Befundung von Gewebszylindern bei der Detektion von Mikrokalk (177a).

1.4.2. Fehlerquellen in der Histologie

1.4.2.1. Radiäre Narbe

Unter der radiären Narbe wird eine spezielle tubulär-proliferierende Adenose verstanden, die primär gutartig ist und eine der histopathologischen Erscheinungsbilder der Mastopathie darstellt. Die radiäre Narbe stellt eine Art Indikator dar, der Mastopathien mit erhöhtem Carcinomrisiko kennzeichnet, 25% aller Mastopathien zeigen ein 1,5-2fach erhöhtes Carcinomrisiko, bei 3-5% liegt es mit den Faktor 4-5 noch etwas höher (69). Sie stellt sich mammographisch sternförmig und sonographisch häufig als echoarmer Herd mit Schallschatten dar. Dadurch kann sie wie ein invasives Carcinom imponieren. Auf dem Terrain radiärer Narben können sich atypische Hyperplasien, tubuläre, ductale sowie lobuläre Carcinome entwickeln (70,72). Somit stellt die radiäre Narbe in jedem Fall eine Indikation zur offenen Biopsie dar, weil eine transkutane Biopsie mit negativem Befund nicht verlässlich wäre (15).

1.4.2.2. Hamartom

Die Diagnose eines Hamartoms ist bei der FNA und FNB nicht möglich, da die geweblichen Komponenten dem normalen oder mastopathischen Gewebe entsprechen. Somit bleibt die Diagnose der VB und der offenen Biopsie vorbehalten (73).

1.4.2.3. Hyalinisierte Fibroadenome

Die transkutanen Biopsiemethoden eignen sich in besonderem Maße für die Diagnose von Fibroadenomen (183), vor allem wenn sie zell- und wasserreich sind. Bei hyalinisierten Fibroadenomen, die meistens einen geringeren Zellgehalt haben, kann es manchmal differentialdiagnostische Probleme geben, die in einer VB oder offenen Biopsie geklärt werden können (74).

1.4.2.4. Kleine intraduktale Papillome

Im Fall von kleinen intraduktalen Papillomen sind transkutane Biopsien auf Grund des zu geringen Zellmaterials im Stanzzylinder nicht geeignet, da eine Differenzierung zum papillären Carcinom schwierig ist. Die sichere Diagnose liefert auch hier die offene Biopsie (75, 173).

1.4.2.5. Fibrosen

Die Fibrosis mammae ist eine gutartige herdförmige Atrophie des lokalen Brustparenchyms, welche gehäuft bei jüngeren Frauen vorkommt. Die transkutane Biopsie ist prinzipiell sehr gut zur Diagnose geeignet. Auf Grund der Konsistenz des fibrotischen Gewebes kann in dem einen oder anderen Fall die Gewinnung ausreichenden Zellmaterials schwierig sein (76).

1.4.2.6. Mastitis

In den meisten Fällen einer Mastitis handelt es sich um ein infektiöses Geschehen, welches gut auf die Gabe von Antibiotika anspricht. Im Falle des Versagens einer antibiotischen Therapie kommt differentialdiagnostisch ein inflammatorisches Carcinom, ein Lymphom oder eine Leukämie in Frage. Hier kann eine transkutane Biopsie versucht werden, manche SpezialistInnen sehen aber die offene Biopsie mit Hautspindel als einzige anwendbare Methode an (77).

1.4.2.7. Cystosarcoma phylloides

Die Phylloidestumoren geben allgemein ein sehr heterogenes histologisches Bild ab. Innerhalb eines Phylloidestumors können gutartige und bösartige Stadien nebeneinander vorkommen. Aus diesem Grund ist eine eindeutige Klassifikation mit transkutanen Biopsien manchmal nicht möglich. In diesen Fällen ist eine offene Biopsie anzuraten (79).

1.4.2.8. Atypisch lobuläre Hyperplasie (ALH)

Die ALH entspricht einem inkompletten lobulären Mammacarcinom mit einem erhöhten Entartungsrisiko (4-5fach) (71). Die Gefahr der Unterschätzung einer Brustläsion, die in einer transkutanen Biopsie als ALH klassifiziert worden ist, sollte immer über die Durchführung einer offenen Biopsie vermieden werden, vor allem wenn die Läsion Mikrokalk enthält (44).

1.4.2.9. Atypisch ductale Hyperplasie (ADH)

Die ADH entspricht einem inkompletten ductalen Mammacarcinom mit einem erhöhten Entartungsrisiko (4-5 fach) (71). Die Gefahr der Unterschätzung einer Brustläsion, die in einer transkutanen Biopsie als ADH klassifiziert worden ist, ist hoch (SO-FNB 47,8% (60), ST-FNB 27-40,7% (131,150), VB 11-35% (26,96,144,150,156,158,181,198)). Eine ADH sollte deshalb immer über die Durchführung einer offenen Biopsie auf Vorliegen einer Invasion untersucht werden.

1.4.2.10. LCIS

Mammographisch und sonographisch stellt sich das LCIS meistens uncharakteristisch oder gar nicht dar. Eine transkutane Biopsie ist deshalb nur in wenigen Fällen möglich. So wird die Diagnose LCIS in der Biopsie häufig zufällig gestellt, wenn z.B. unter der Verdachtsdiagnose ADH biopsiert wurde (156).

1.4.2.11. DCIS

Eine Diagnose des DCIS stellt häufig eine Herausforderung für die Mamma-Diagnostik dar. Mammographisch stellt es sich im überwiegenden Maße durch Mikrokalk dar, in wenigen Fällen nur als sternförmige Verdichtung oder unspezifische Verdichtung. Sonographisch ist die Diagnose eines DCIS häufig

nicht möglich, da es sich meist nur als unspezifische Veränderung darstellt und Mikrokalk nicht sichtbar ist. Die Diagnostik ist vor allem bei Vorliegen von Mikrokalk über die stereotaktische FNB und VB möglich (110), die FNA ist in der Diagnostik des DCIS weniger sensitiv (50,189). In einem Prozentsatz von 16 bis 27% bei der ST-FNB und 9 bis 17% bei der VB stellt sich postoperativ ein invasives Carcinom heraus, sodass eine sorgfältige Aufarbeitung des OP-Präparates unbedingt erforderlich ist (22,28,26,34,42,56,82,96,97,131,144,165,198,199). Im Fall des Fehlens von Mikrokalk sind die Unterschätzungsraten noch etwas höher (SO-FNB 35%; VB 15% (199)).

1.4.2.12. Invasive Carcinome

Alle transkutanen Biopsiemethoden eignen sich für die Sicherung eines invasiven Carcinoms. Ein maligner Befund kann so schnell und kosteneffektiv geklärt werden. Die Sensitivität hängt dabei von mehreren Faktoren ab. Entscheidende Einflussgrößen für die Treffsicherheit stellen neben den oben genannten technischen Schwierigkeiten die Größe, die Lage und die Morphologie des Befundes dar. So sinkt die Sensitivität bei Größen unter 1 cm, bei einer hautnahen oder thoraxwandnahen Lage und bei diffus wachsenden, kleinzellig dispergierenden Läsionen. Liberman et al. wies auch nach, dass der Nachweis schwieriger gelingt, wenn sich die Läsion rein als Mikrokalk ohne zusätzlichen Herdbefund darstellt (113). Dabei sollte die transkutane Biopsie niemals zur Entkräftung eines klinisch oder mammographisch/sonographisch suspekten Befundes eingesetzt werden, um die Möglichkeit falsch negativer Befunde zu vermeiden (78). Eine erhöhte Rate an falsch negativen Befunden wurde für die FNA in der Diagnostik von Carcinomen mit ausgeprägter desmoplastischer Reaktion gefunden, wie es regelmäßig bei den tubulären und lobulären Mamma-Carcinomen vorliegt (14,15,29). Diese Läsionen können aber mit einer hohen Sensitivität mit der FNB nachgewiesen werden (13), welche auch in Studien zu selteneren Formen wie z.B. das mucinöse Mamma-Carcinom hohe Sensitivitäten aufweist (13,160).

1.4.3. Relative Kontraindikationen

Während für die FNA und die sonographische FNB höchstens Gerinnungsstörungen als mögliche Kontraindikation in Erwägung gezogen werden müssen, sind die stereotaktisch durchgeführte FNB und VB nicht bei allen Patientinnen anwendbar. Wenn beispielsweise die Läsion sehr dicht unter der Haut liegt oder die Brustdicke im komprimierten Zustand ein gewisses Maß unterschreitet (42 mm), kann auf Grund der Konstruktion der Stanznadel, die einen Mindestabstand von der Röntgenplatte braucht, keine ST-FNB oder ST-VB durchgeführt werden (66). In diesen seltenen Fällen kann die ST-FNA versucht werden oder, wenn dies auch nicht möglich ist, die offene Biopsie. Eine weitere relative Kontraindikation für die Stereotaktischen Biopsien stellen undeutliche Verdichtungen und diffus verstreute Kalzifikationen dar, die eine genaue Positionierung der Stanznadel erschweren. Schließlich kann eine Kontraindikation noch in der mangelnden Kooperationsfähigkeit der Patientin liegen, wenn sie z.B. nicht in der Lage ist, 20-40 Minuten ruhig zu liegen (auf Grund von Schmerzen etc.).

1.5 Vor- und Nachteile der diversen Biopsiesysteme

1.5.1 Qualität der Probe

Bei der Feinnadelaspirationszytologie (FNA) wird das Zellmaterial durch Aspiration unter Vakuumbedingungen bei gleichzeitigem fächerförmigem raschen Vorstechen und Zurückziehen der Nadel gewonnen. Bevor die Nadel aus dem Gewebe gezogen wird, muss der Unterdruck zurückgenommen werden, damit das in der Nadel befindliche Zellmaterial nicht in die Spritze geschleudert wird. Schließlich werden Zellen durch Aufsetzen einer mit Luft gefüllten Spritze auf einen Objektträger aufgebracht, ausgestrichen und entweder luftgetrocknet und anschließend nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt oder in Methanol fixiert und nach Papanicolaou gefärbt. So werden bei der FNA ausschließlich aus dem Gewebe gelöste einzelne Zellen beurteilt und keine Gewebeverbände wie bei der Feinnadelbiopsie (FNB). Die Diagnosesicherheit hängt von der Menge der gewonnenen Zellen ab.

Bei fehlender Spezialisierung des Untersuchers kann es zu erheblichen Schwankungen in der Qualität der Probe kommen. Zudem gibt es Interpretationsprobleme, wenn bösartige Zellen bei gut differenzierten oder lobulären Carcinomen Ähnlichkeit mit gutartigen Zellen aufweisen.

Die Feinnadelbiopsie (FNB) ermöglicht gegenüber der FNA die Beurteilung kleiner Gewebezylinder durch den Pathologen. Mit einem Federmechanismus werden in Höchstgeschwindigkeit komplette Gewebeverbände in eine Hohlnadel (11-, 14-, 16- oder 18 Gauge) gestanzt. Zur ausreichenden Gewebebeurteilung sind 3 bis 5 Punktionen notwendig, bei gruppierten Mikroverkalkungen 8 bis 10. Die ärztliche Erfahrung ist bei Stanzbiopsien nicht so entscheidend (49) für die Qualität der Probe wie bei der FNA, die im Gegensatz zur FNA jedoch Aussagen über Invasivität und Rezeptorstatus eines malignen Tumors machen kann (105). Fehlerquellen liegen in einer zu geringen Anzahl entnommener Gewebeproben oder wenn die Läsion bei der Punktion verfehlt wird.

Die Qualität der Gewebeproben wird in der Literatur bei der Vakuumbiopsie (VB) gegenüber der FNB als besser beschrieben (27,104). Der Grund dafür ist der geringere sog. „*sampling error*“ (prozentualer Anteil an Biopsaten, die auf Grund von Qualität oder Quantität der Biopsiezylinder keine histologische Diagnose erlauben). Dieser beträgt bei der FNA bis 20%, bei der FNB mit 14-G Nadeln bis zu 10%, während er bei Vakuumbiopsie deutlich unter 2% liegt (37, 59, 80, 86, 90,132).

1.3.2. Einfluss einer Biopsie auf nachfolgende Operationen

Wenn eine transkutane Biopsie, sei es die FNA, die FNB oder VB, einen prämaligen oder malignen Befund ergibt, wird in einem möglichst kurzen Intervall eine operative Therapie angestrebt. Die präoperative Traumatisierung ist bei den verschiedenen Methoden unterschiedlich groß. Während die FNA mit ihren kleinkalibrigen Nadeln nur geringe bis gar keine Läsionen hinterlässt führen die großlumigeren Nadeln der FNB und VB zu größeren Verletzungen des Brustdrüsenparenchyms. Dabei wächst die Traumatisierung mit zunehmender Nadelgröße und ist bei der VB auch auf Grund der großen Höhle, die nach Entnahme der Gewebeproben entsteht, am größten. Die nachfolgende entzündliche Infiltration des traumatisierten Gewebes führt zu Indurationen im Bereich der Läsion, die für den Operateur manchmal schwierig von tumorös verhärtetem Gewebe zu unterscheiden sind. Dies führt zwangsläufig zu einem größeren Resektionsausmaß als für den Tumor an sich nötig wäre (pers. Mitteilung, 133). Eine weitere Erschwernis stellt die Hämatombildung im Punktionsgebiet dar, welche die Sicht auf den Situs und die Differenzierung zwischen tumorösem und gesundem Gewebe durch sichtbehindernde Einblutung oft erschwert. Insbesondere nach einer VB ist die geometrische Anordnung des malignen Befundes in der Läsion schwer nachzuvollziehen (pers. Mitteilung, 39) und der Operateur hat keinen Anhalt an welcher Stelle zu exzidieren ist. Bei kleinerer Ausdehnung des Befundes kann es sein, dass die VB (deutlich häufiger als die FNB) die Läsion vollständig wegbiopsiert, sodass in mehreren Studien analysiert wurde, ob die VB die operative Therapie ersetzen könnte. Diese Studien zeigen, dass dieses zwar in 12-50%

(22,114,116,163,165) der Fälle gelingt, aber der weit größere Teil nicht restlos entfernt wird. Eine Operation ist also nach einer erfolgten VB weiterhin indiziert. In diesen Fällen und besonders, wenn die Läsion vor allem aus Mikrokalk ohne zusätzliche Verdichtung bestand, kann es passieren, dass der Operateur zwar eine große Wundhöhle vor sich hat innerhalb der er aber gar keinen Anhaltspunkt mehr findet, an welcher Stelle er operieren soll.

1.3.3. Nebenwirkungen (Schmerzen, Narben, Verschleppung von Tumorzellen)

1.3.3.1. Schmerzen

Schmerzen entstehen vor allem bei der Durchstechung der Haut. Das Brustdrüsenparenchym ist wesentlich weniger schmerzempfindlich. Durch eine örtliche Betäubung der Haut können die Schmerzen minimiert werden. Bei den FNBs werden Schmerzen auf Grund der hohen Einschussgeschwindigkeit oft gar nicht wahrgenommen.

1.3.3.2. Blutung

Blutungen können früh und spät nach erfolgter Biopsie auftreten, dabei handelt es sich bei Frühblutungen um Blutungen aus der Einstichstelle während man unter Spätblutungen Nachblutungen in das Gewebe mit Hämatombildung versteht. Frühblutungen stellen bei der FNA und der FNB bei sachgerechter Durchführung mit ausreichend langer Kompression (10-15 Minuten bei der FNB) kein Problem dar. Das Ausmaß der Traumatisierung steigt mit zunehmender Nadeldicke und ist dementsprechend am höchsten bei der VB. So werden in der Literatur für die VB höhere Frühblutungsraten bis 2,2% beschrieben als bei der FNB (0,6%) (152). Größere Unterschiede zwischen den Biopsiearten betreffen die Hämatombildung (Nachblutungen). Während bei der FNA die Hämatombildung selten ist, liegt sie bei der FNB zwischen 7,1% und 21,1% (58,175). Am höchsten wird die Hämatombildung bei der VB angegeben (196). Eine Studie von Huber et al. zur Patientenakzeptanz der VB gab die Rate der sichtbaren Hämatome mit 79% an. Dabei waren 74% im Durchmesser etwa 2 cm groß (84). Im Institut von Prof. Barth werden Biopsieprotokolle an die Patientinnen ausgegeben (siehe Anhang), in denen sie über

Spätkomplikationen nach erfolgter Biopsie berichten können. Die Rate der Hämatome befindet sich für die FNB bei 19% für die VB bei 37%. Während einer VB trat eine relevante Frühblutung auf.

1.3.3.3. Infektionen

Infektionen stellen bei sachgemäßer Anwendung unter Einhaltung steriler Bedingungen und fehlender Risikofaktoren kein Problem dar (145). Witt et al. analysierten Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion im Bereich der Brust. Bei einer Infektionsrate von 15,3% waren die Hauptrisikofaktoren Diabetes, maligne Diagnose, höheres Alter und eine präoperativ durchgeführte Biopsie (101).

1.3.3.4. Vasovagale Reaktionen

Vasovagale Reaktionen treten etwas häufiger bei Entnahme der Biopsie in sitzender Position auf (128,179,196). Deshalb sollte die Biopsie in liegender Position ausgeführt werden. Studien zu diesem Thema erweisen die Biopsie in liegender Position zudem als sensitiver (61,63,88,200). An Stereotaxieeinheiten kann die Biopsie sowohl in Seiten- als auch in Bauchlage durchgeführt werden.

1.3.3.5. Kosmetische Beeinträchtigung

Narbenbildungen im Bereich des Stichkanals und auf der Haut stellen bei FNAs und FNBs mit kleinem Nadelkaliber ein sehr seltenes Problem dar. Auch bei der VB sind desmoplastische Reaktionen nicht häufig, führen jedoch öfter zu einer kosmetischen Beeinträchtigung mit Deformation der Brust (20,84). Auch führt die Narbenbildung bei der VB im Falle einer nachfolgend notwendigen chirurgischen Exzision manchmal zu einem schlechteren kosmetischen Ergebnis, da das Narbengewebe zusätzlich zum Tumor entfernt werden muss.

1.3.3.6. Verschleppung von Tumorgewebe

Eine Verschleppung von Tumorgewebe, sei es als Verschiebung von malignen Epithelien in gesundes Gewebe oder durch Aussaat in den Stichkanal, kann in einem Falle die postinterventionelle Diagnostik erschweren und im anderen Falle eventuell zu einer erhöhten Wiederauftrittsrate von malignen Prozessen führen. Studien, die Wiederauftrittsraten von Brustkrebs für FNBs im Vergleich mit der offenen Biopsie analysierten, stellten allerdings keine erhöhten, wenn nicht sogar langfristig erniedrigte Raten fest (5,31,98). Epithelverschiebungen können bei den FNBs sowie den VBs vorkommen. Langzeitbeobachtungen zeigen keine erhöhten Krebswiederauftrittsraten und legen nahe, dass verschleppte Tumorepithelien nicht überleben (20,41,66). Bleibt nur die mögliche Fehlinterpretation, die man durch sorgfältige mammographische Lokalisation vermeiden kann.

1.3.4 Kosten

Die FNA, FNB und VB unterscheiden sich erheblich in den Kosten, wobei vor allem der finanzielle Aufwand für das Material zu erheblichen Kostenunterschieden führt. In Abb. 3a und 3b werden die Kosten am Beispiel der GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte) graphisch und tabellarisch gegenübergestellt (im Mittel wurde von einer Entnahme von 5 Proben ausgegangen. Dies variiert natürlich von Fall zu Fall und auch zwischen den Biopsiearten, dient hier aber der Vergleichbarkeit). Während die Materialkosten für die FNA vernachlässigbar gering sind, betragen die Kosten für eine Stanzbiopsienadel 50,81 Euro und für eine Vakuumbiopsienadel 334 Euro. Die VB-Nadel ist 6,5x teurer als die FNB-Nadel. Unter Berücksichtigung der zusätzlich zu den Materialkosten notwendigen periinterventionellen Leistungen nach GOÄ (s.Abb.3b) ist die SO-VB 8 mal teurer als die SO-FNA und 3,3 mal teurer als die SO-FNB. Analog ergibt sich für die stereotaktischen Biopsiemethoden ein um 5,2 mal teurerer Gesamtaufwand der ST-VB gegenüber der ST-FNA und 2,8 mal gegenüber der ST-FNB. Selbst bei einer Kombination der FNA mit der FNB wären die Kosten weitaus geringer, zumal bei der Durchführung einer FNB meistens keine neuerliche Punktion für eine

FNA nötig wäre, da das Sekret in der Koaxialkanüle für eine zytologische Untersuchung herangezogen werden kann. Im Falle eines Malignoms finden sich hier fast immer verwertbare Zellen mit Malignitätskriterien (12). Hinzu kommt der wesentlich höhere Zeitaufwand, der bei der VB durch den Auf- und Abbau sowie Sterilisation und Reinigung entsteht.

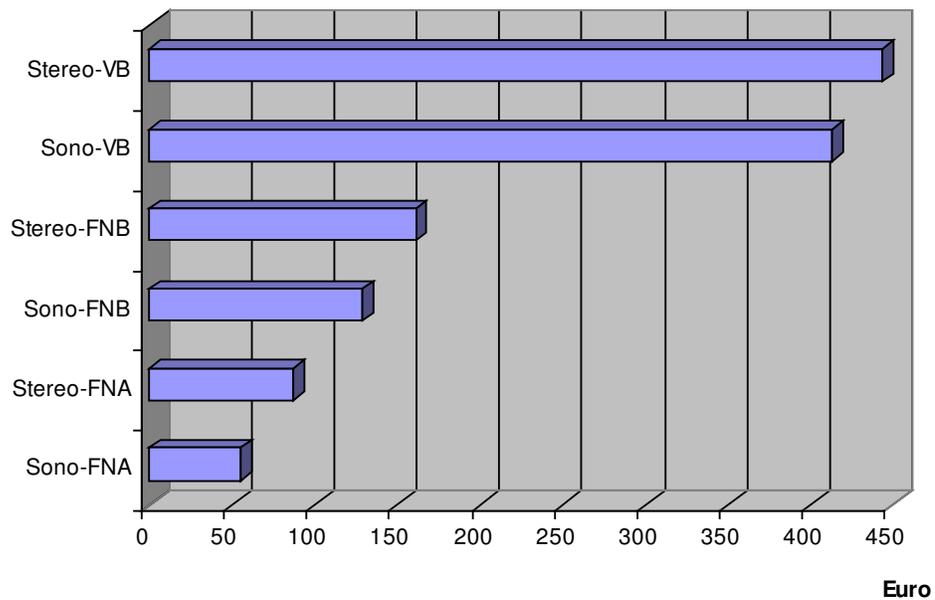


Abb.3a Graphischer Kostenvergleich

Abb. 3b Privatkassenärztliche Kostengegenüberstellung der diversen Biopsiemethoden

GOÄ Ziffern und Material	SO-FNA Euro	SO-FNB Euro	SO-VB Euro	ST-FNA Euro	ST-FNB Euro	ST-VB Euro
1 Beratung	4,66	4,66	4,66	4,66	4,66	4,66
5 Untersuchung	4,66	4,66	4,66	4,66	4,66	4,66
418 einseitige Brust-Sonographie	12,24	12,24	12,24			
420 zweite Brust-Sonographie	4,66	4,66	4,66			
5266 einseitige Mammographie in 2 Ebenen				26,23	26,23	26,23
5267 ergänzende Ebene: Mammographie				8,74	8,74	8,74
5298 Radiographie-zuschlag				13,99	13,99	13,99
2402 Probeexzision		21,57	21,57		21,57	21,57
314 Mammapunktion	6,99			6,99		
297x5 5 x Zytologie	13,10	13,10	13,10	13,10	13,10	13,10
200 Verband	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62
75 Befundbericht	7,58	7,58	7,58	7,58	7,58	7,58
Stanzbiopsienadel + Truguide (Fa. Bard)		50,81			50,81	
Vakuumbiopsienadel			334			334
Nadelführung						10,78
Kompressionsbinde		7,26	7,26		7,26	7,26
Summe	56,51	129,16	412,35	88,57	161,22	444,41

1.6. Fragestellung

Welche Erfahrungen wurden am radiologischen Zentralinstitut der Städtischen Kliniken Esslingen in der Anwendung der Feinnadelaspirationszytologie (FNA), der Feinnadelbiopsien (FNB), wie die sonographische und die stereotaktische FNB (SO-FNB und ST-FNB) und der Vakuumbiopsie (VB) als Untersuchungsmethode verdächtiger Läsionen der Brust unter Anwendung eines bestimmten Algorithmus bezüglich positivem Vorhersagewert (PPV) und Falsch-Positiv-Rate, negativem Vorhersagewert (NPV) und Falsch-Negativ-Rate, sowie Sensitivität und Spezifität gemacht? Wie unterscheiden sich die Komplikationsraten?

2 Material und Methode

2.1 Patientendaten

In den Jahren zwischen 1993 bis 2003 untersuchte Prof. Barth in der radiologischen Abteilung der Städtischen Kliniken Esslingen 771 Patientinnen, die eine oder mehrere Biopsien der Brustdrüse erhielten. Aus diesem Pool konnte eine Gesamtanzahl von 1113 Biopsien erhoben werden. Als Quelle der Patientendaten diente dabei das computergestützte Archiv der radiologischen Gemeinschaftspraxis Drs. Arnold, Priv. Doz. König, Tremmel und des Instituts für Mamma-Diagnostik im Interdisziplinären Mamma-Zentrum Esslingen (IMZE).

In diese Studie aufgenommen wurden 381 Patientinnen, bei denen nach der Biopsie auf Grund einer verdächtigen Läsion der Brust eine Operation erfolgte, sowie 390 Frauen, die nach der Biopsie einem ½ jährlichen Follow up durchschnittlich 3 bis 5 Jahre lang zugeführt wurden. Dabei wurden alle Biopsiearten FNA, sonographisch gesteuerte FNB, stereotaktische FNB und Vakuumbiopsie berücksichtigt, die Prof. Barth persönlich durchgeführt hat, um individuelle Schwankungen verschiedener Untersucher bei den Ergebnissen auszuschließen. Die Indikation zur Entnahme einer Biopsie, sowie die Wahl der Methode wurde konsequent durch eine Dreifachdiagnostik gestellt in die folgende Untersuchungen eingingen:

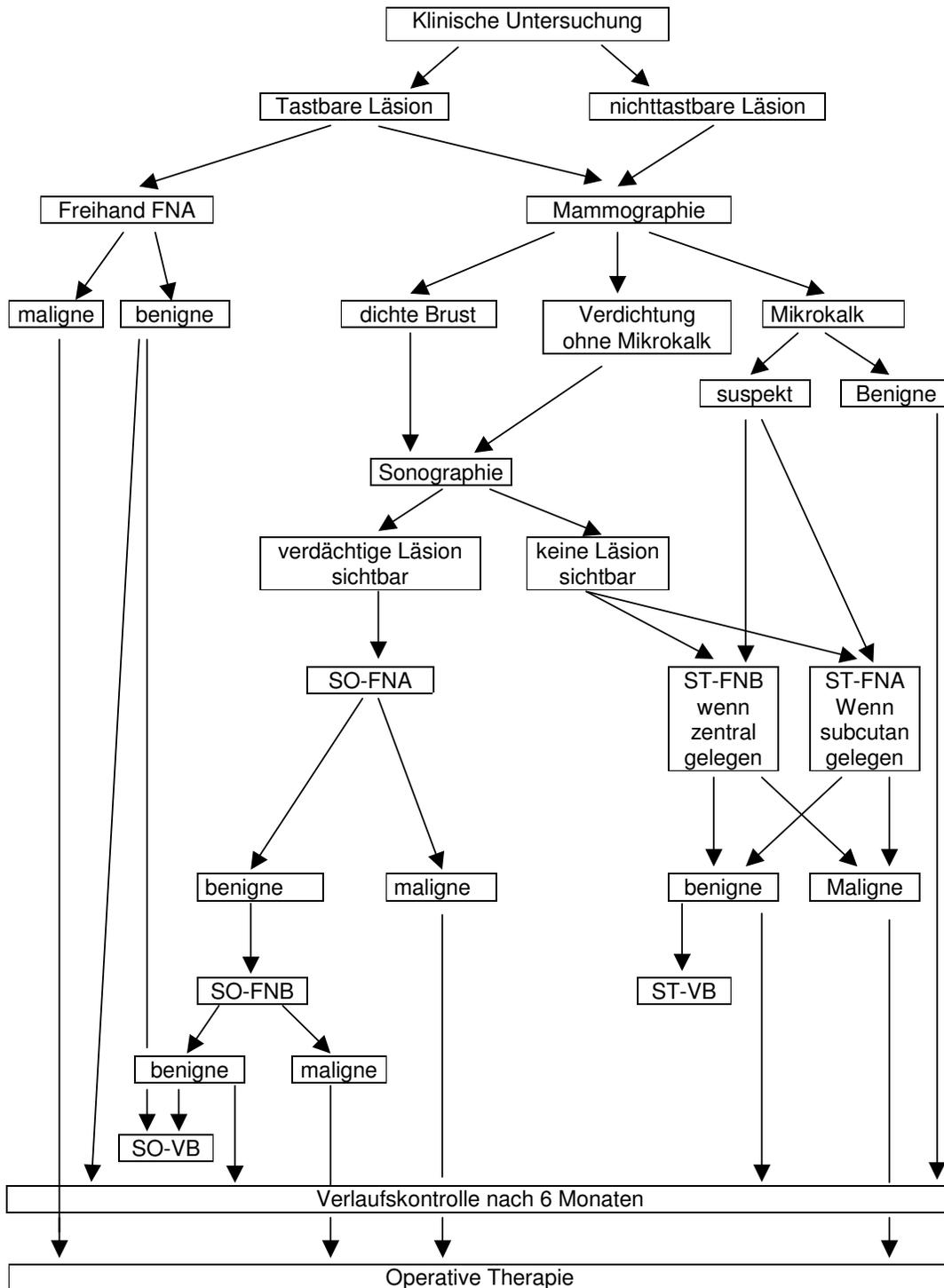
1. Anamnese und klinische Untersuchung
2. Mammographie in 2 Ebenen
3. Mammasonographie

In Zweifelsfällen (51,4%) wurde die Diagnostik durch die Magnetresonanzmammographie (MRM) erweitert.

Die Wahl der Methode wurde nach einem Algorithmus vorgenommen, der spezifisch für das IMZE ist.

Ein Überblick liefert der Entscheidungsbaum für die Brustuntersuchung in Abbildung 4:

Abb.4 Algorithmus für die Wahl der Biopsiemethode am IMZE 1993-2003



2.2 Aufbereitung der Patientendaten

Aus den Befunden wurden folgende Daten erhoben:

1. Alter der Patientin
2. Untersuchungsdatum
3. Untersucher
4. Operationsdatum
5. Verdachtsdiagnose nach Voruntersuchung
(Tastbefund/Mammographie/Sonographie) klassifiziert nach BI-RADS und Größe des Befundes
6. Histologischer Befund der Aspiration oder Biopsie
7. Histologischer Befund nach OP
8. Befundänderung oder Bestätigung nach $\frac{1}{2}$ jährlichen Follow-up durchschnittlich 3 bis 5 Jahre lang

2.3 Auswertung der Patientendaten

Einteilung der Patientendaten nach Biopsieart

- a) Feinnadelaspirationszytologie (FNA)
- b) Sonographische Feinnadelbiopsie (SO-FNB)
- c) Stereotaktische Feinnadelbiopsie (ST-FNB)
- d) Vakuumbiopsie (VB)

Dabei wurden alle Patientinnen nach dem Algorithmus in Abb.4 den einzelnen Biopsiarten zugeordnet

2.4 Statistische Erhebung der Patientendaten

- a) Altersverteilung der Patientinnen
- b) Prävalenzen der Untersuchungsbefunde
- c) positiver prädiktiver Wert (PPV) der jeweiligen Biopsieart
Der PPV stellt in dieser Studie den Prozentsatz maligner Diagnosen (operativ bestätigt) mit positivem Biopsiebefund, bezogen auf alle Fälle mit positivem Biopsiebefund dar.
- d) negativer prädiktiver Wert (NPV) der jeweiligen Biopsieart
Der NPV stellt in dieser Studie den Prozentwert benigner Diagnosen (operativ bestätigt oder im Verlauf) mit negativem Biopsiebefund dar, bezogen auf alle Fälle mit benignem Biopsiebefund.
- e) falsch positive Befunde der jeweiligen Biopsieart
Der Wert für die falsch positiven Befunde errechnet sich aus den operativ abgeklärten gutartigen Diagnosefällen mit positiver (malignitätsverdächtiger) Biopsie, bezogen auf alle biopsierten Fälle.
- f) falsch negative Befunde der jeweiligen Biopsieart
Der Wert für die falsch negativen Befunde errechnet sich aus den entweder operativ oder im Verlauf festgestellten bösartigen Diagnosefällen mit negativer Biopsie (Normalbefund oder benigne Diagnose), bezogen auf alle biopsierten Fälle.
- g) Sensitivität der Biopsieart
Die Sensitivität gibt in dieser Arbeit die Wahrscheinlichkeit an, eine bösartige Läsion durch die Biopsie zu erkennen, wenn eine operativ gesicherte maligne Diagnose vorliegt.
- h) Spezifität der Biopsieart
Die Spezifität gibt in dieser Arbeit die Wahrscheinlichkeit an, einen Normalbefund oder eine gutartige Läsion durch die Biopsie zu erkennen, wenn ein operativ oder durch den Verlauf gesicherter Normalbefund oder benigne Diagnose vorliegt.

- i) Erhebung der Werte für spezielle Diagnosen
(PPV⁺, NPV⁺, Sensitivität⁺, Spezifität⁺)

Für die Berechnung der Werte für spezielle Diagnosen, werden die Gesamtpopulationen in den Formeln für die Berechnung der einzelnen Werte von c)-h) auf Patientinnen mit dieser Diagnose begrenzt. (Abb.16a,b)

Abb.16 Statistische Erhebung für die Gesamtpopulation

	Operativ gesicherte maligne Diagnose	Operativ oder im Verlauf gesicherter Normalbefund oder benigne Diagnose		
Biopsiemethode (FNA, FNB, VB) mit Verdacht auf malignen Befund	A = richtig positive	B = falsch positive	A + B	<u>PPV</u> A/A+B
Biopsiemethode (FNA, FNB, VB) mit Verdacht auf Normalbefund oder benigne Diagnose	C = falsch negative	D = richtig negative	C + D	<u>NPV</u> D/C+D
	A + C	B + D	A+B+C+D	<u>Falsch positive Befunde</u> B/A+B+C +D
	<u>Sensitivität</u> A/A+C	<u>Spezifität</u> D/B+D	<u>Falsch negative Befunde</u> C/A+B+C+D	

Abb.16a Statistische Erhebung für spezielle maligne Diagnosen

	Operativ gesicherte <i>spezielle</i> maligne Diagnose	Operativ oder im Verlauf gesicherter Normalbefund oder benigne Diagnose		
Biopsiemethode (FNA, FNB, VB) mit Verdacht auf <i>speziellen</i> malignen Befund	A = richtig positive	B = falsch positive	A + B	<u>PPV⁺</u> für <i>spezielle</i> maligne Diagnosen A/A+B
Biopsiemethode (FNA, FNB, VB) mit Verdacht auf Normalbefund oder benigne Diagnose	C = falsch negative	D = richtig negative		
	A + C		A+B+C+D	
	<u>Sensitivität*</u> für <i>spezielle</i> maligne Diagnosen A/A+C		<u>Falsch negative Befunde bei Verdacht auf <i>spezielle</i> maligne Diagnose in der Biopsieart</u> C/A+B+C+D	

Spezielle maligne Diagnosen für welche die Werte erhoben wurden waren:

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1. DCIS | 8. Inflammatorisches Mamma-Carzinom |
| 2. LCIS | 9. Cystosarkoma phylloides |
| 3. ADH | 10. Mucinöses Carzinom |
| 4. Ductales Mamma-Carzinom | 11. Ducto-lobuläres Mamma-Carzinom |
| 5. Lobuläres Mamma-Carzinom | 12. Plattenepithel-Carzinom |
| 6. Tubuläres Mamma-Carzinom | |
| 7. Apokrines Mamma-Carzinom | |

Abb.16b Statistische Erhebung für spezielle benigne Diagnosen

	Operativ gesicherte maligne Diagnose	Operativ oder im Verlauf gesicherte <i>spezielle</i> benigne Diagnose		
Biopsiemethode (FNA, FNB, VB) mit Verdacht auf malignen Befund	A = richtig positive	B = falsch positive		
Biopsiemethode (FNA, FNB, VB) mit Verdacht auf <i>spezielle</i> benigne Diagnose	C = falsch negative	D = richtig negative	C + D	<u>NPV⁺</u> <u>für eine</u> <u>spezielle</u> <u>benigne</u> <u>Diagnose</u> <u>D/C+D</u>
		B + D	A+B+C+D	<u>Falsch positive</u> <u>Befunde bei</u> <u>Verdacht auf</u> <u>eine <i>spezielle</i></u> <u>benigne</u> <u>Diagnose in der</u> <u>Biopsieart</u> <u>B/A+B+C+D</u>
		<u>Spezifität⁺ für</u> <u>die <i>spezielle</i></u> <u>benigne</u> <u>Diagnose</u> <u>D/B+D</u>		

Spezielle benigne Diagnosen für welche die Werte erhoben wurden waren:

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. Fibroadenom | 7. Fibrose |
| 2. Ductale Hyperplasie | 8. Fibrom |
| 3. Mastitis | 9. Zysten |
| 4. Papillom | 10. Mastopathie mit Kalk |
| 5. Mastopathie ohne Kalk | 11. Ductektasie |
| 6. Lipom | 12. Hämangiom |

2.5. Problematik der Fragestellung

Um einen echten Vergleich der verschiedenen Biopsiemethoden anstellen zu können wäre folgender Versuchsaufbau geeignet:

Nach klinischer Untersuchung, sowie Durchführung der bildgebenden Verfahren (Mammographie/Mammasonographie/MRM) sollten im Falle eines Verdachts am besten an derselben Patientin alle zu vergleichenden Biopsiearten durchgeführt werden. Daraufhin hätte man die bestmögliche Vergleichbarkeit der Biopsieergebnisse gewährleistet, welche lediglich nur noch von der Geschicklichkeit des Untersuchers bei der Probenentnahme abhängt. Ausserdem wären bei einem solchen Versuchsaufbau gleichgroße Patientenkollektive pro Biopsieart vorhanden, die statistisch hervorragend zu vergleichen wären. Ein solches Studiendesign könnte am ehesten in einer prospektiven Ansatz verwirklicht werden.

Da es sich hier um eine retrospektive Studie über die letzten 10 Jahre handelt, bei der ein klarer Algorithmus über die Zuweisung der Patientinnen zu einer bestimmten Biopsieart angewendet wurde, bei der die Biopsiearten nach speziellen Vorgaben entweder einzeln oder kombiniert zum Einsatz kamen (beispielsweise erfolgte die VB nie ohne eine vorhergehende FNA), fand hier eine Selektion des Patientenguts statt, die eine echte Vergleichbarkeit der erhobenen Daten nur auf diesen spezifischen Algorithmus hin zulässt. Da die VB hier speziell nur bei benignen Verdachtsdiagnosen angewendet wurde, d.h. maligne Histologien entstanden hier rein zufällig, ist eine echte Vergleichbarkeit bei diesen Vorbedingungen nicht möglich. Ein weiteres Kriterium war, dass die Vergleichbarkeit unterschiedlich großer Patientenkollektive in den einzelnen Biopsiearten, wie sie zwangsläufig entstehen mussten, statistisch schlecht verwertbar sind. Die Interpretation der Ergebnisse dürfen also nur unter den Vorzeichen dieser Testbedingungen gesehen werden. Um die Daten dennoch einordnen zu können, wurden sie mit solchen aus bereits veröffentlichten Studien verglichen. Somit war eine Aussage möglich über die Qualität der Biopsiearten unter diesem speziellen Algorithmus. Empfehlungen, die sich aus den Ergebnissen ableiten ließen beziehen also auch immer diesen speziellen Algorithmus mit ein.

3 Ergebnisse

3.1 Feinnadelaspirationszytologie (FNA)

3.1.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße

Alter	Durchgeführte FNA mit nachfolgender Operation	Durchgeführte FNA mit nachfolgendem Follow up	Summe	Follow-up-Dauer Ø-min-max (Jahr/Mon.)	Größe der Läsion Ø-min-max (cm ³)
25-39	21	17	38	4/1-1/7-10/12	4,7-1,6-12
40-49	43	48	91	4/3-1/7-9/2	7,9-0,2-35,8
50-59	65	53	118	4/10-1/7-10/1	37,2-0,1-273
60-69	26	13	39	3/10-1/8-11/9	59,7-0,6-336
über 70	17	7	24	4/10-1/11-10/1	6,7-2,6-14,4
Summe	172	138	310	4/4-1/7-10/12	28,6-0,1-336

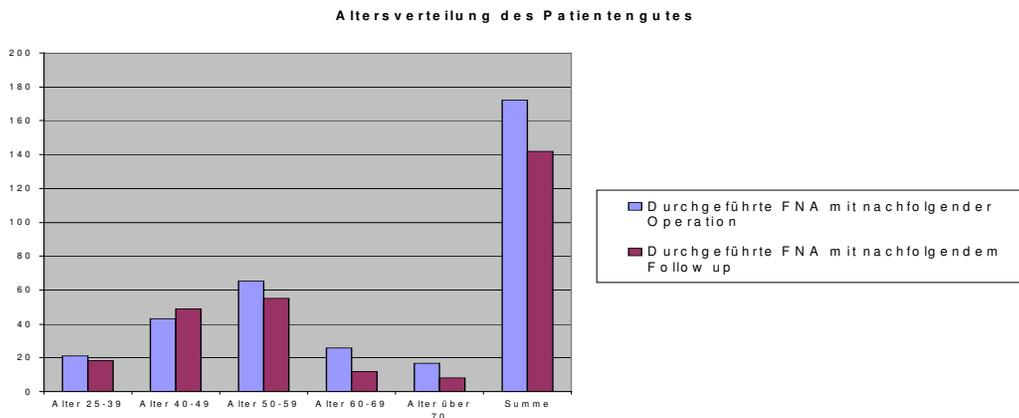


Abb. 17 FNA-Altersverteilung

In den Jahren von 1993-2003 wurden insgesamt 310 FNAs (freihändige, sonographisch und digital-stereotaktische) durchgeführt. In den Jahren von 1993-2000 wurden ca. 60% der FNAs freihändig, 35% sonographisch und 5% digital-stereotaktisch ausgeführt. Seit 2000 werden ca. 85% sonographisch, 14% freihändig und 1% digital-stereotaktisch ausgeführt. Die Follow-up-Dauer bei nicht operierten Patientinnen betrug im Durchschnitt 4 Jahre und 4 Monate. Das Durchschnittsvolumen der Läsionen lag bei 28,6 cm³ entsprechend einem Durchmesser von 3,06 cm.

Aus 151 FNAs resultierte eine benigne Diagnose. Davon waren 33 Mastopathien mit benignen Verkalkungen, 32 Fibroadenome, 36 Mastopathien

ohne Verkalkungen, 13 Zysten, 9 Papillome, 8 Ductale Hyperplasien, 8 Fibrome, 7 Mastitiden, 3 Fibrosen und 2 Lipome.

Benigne Diagnosen

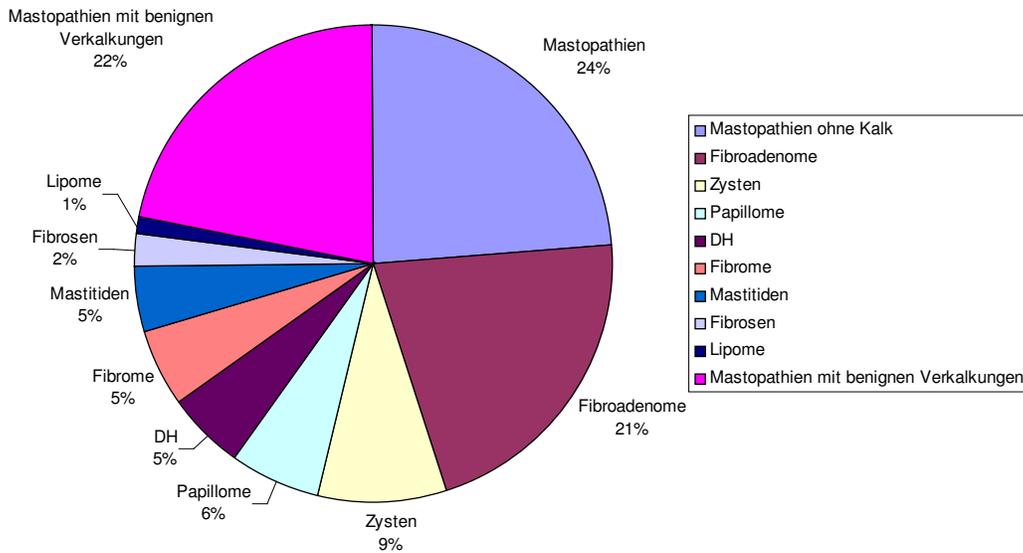


Abb.18 FNA. Verteilung der benignen Diagnosen

In 159 Fällen fanden sich maligne Befunde, die in Malignome und deren Vorstufen aufgeteilt wurden.

High risk Läsionen fanden sich insgesamt in 12 Fällen, nämlich 10 DCIS, 1 LCIS und 1 atypisch ductale Hyperplasie (ADH).

Malignome fanden sich in insgesamt 147 Fällen, 138 ductale, 7 lobuläre, 1 tubuläres und 1 inflammatorisches Mamma-Carcinom.

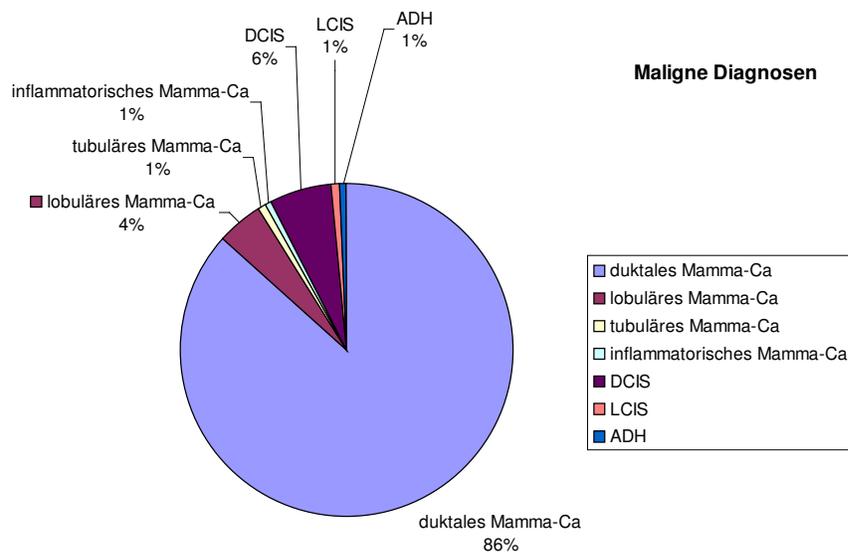


Abb. 19 FNA Verteilung der malignen Diagnosen

3.1.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV⁺) der FNA operativ kontrolliert

Der PPV für alle malignen Läsionen einschließlich High-risk-Läsionen betrug 95%. Der PPV⁺ betrug für das inflammatorische 100%, ductale Mamma-Carcinom 96% und das lobuläre 87%. Für das DCIS zeigte sich ein PPV⁺ von 87,5%.*

3.1.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV und NPV*) der FNA operativ kontrolliert oder durch Follow up

Der NPV für benigne Läsionen betrug insgesamt 91%. Für Mastitiden, Lipome, Fibrome, Fibrosen, Fibroadenome und benignen Mikrokalk betrug der NPV⁺ 100%, für Papillome 90%, Mastopathien ohne Kalk 75%, ductale Hyperplasien 58%.*

3.1.4. Falsch positive Befunde der FNA operativ kontrolliert

Die Falsch-Positiv-Rate, welche den Anteil der falsch-positiven Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für benigne Läsionen insgesamt 2%, für Mastopathien ohne Kalk 1,6%, ductale Hyperplasien 0,3%, Mastitiden 0,3%, für die restlichen Diagnosen (Papillome, Fibroadenome, Lipome, Fibrosen, Fibrome, Zysten und Mastopathien mit benignen Verkalkungen) 0%.*

3.1.5. Falsch negative Befunde der FNA nach erfolgter Operation

Die Falsch-Negativ-Rate, welche den Anteil der falsch negativen Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für maligne und High-risk-Läsionen allgemein 5%. Im Einzelnen für das tubuläre 100%, das ductale Mamma-Carcinom 2,9%, das DCIS 1%, das LCIS 0,3%, atypische ductale Hyperplasie 0,3% und für das lobuläre und das inflammatorische jeweils 0%.*

3.1.6. Sensitivität und Sensitivität⁺

Die Sensitivität für maligne und High-risk-Läsionen insgesamt betrug 91%, dabei fand sich für das lobuläre und inflammatorische Mamma-Carcinom eine Sensitivität⁺ von 100%, für das ductale 94%, das DCIS 70%, für das tubuläre Mamma-Carcinom, das LCIS und für die atypische ductale Hyperplasie 0%.*

3.1.7. Spezifität und Spezifität⁺

Die Spezifität für benigne Läsionen betrug insgesamt 95%. Die Spezifität⁺ betrug für Mastopathien mit benignen Verkalkungen, Zysten, Fibroadenome, Fibrome, Fibrosen und Papillome ein Wert von 100%, für die ductale Hyperplasie 88%, für die Mastitis und die Mastopathien ohne Kalk 86%.*

*Absolute Zahlen zu den genannten Prozentwerten finden sich im Anhang Seite 122/123

Tabelle 1 Ergebnisse der FNA für alle Diagnosen

Histologische Befunde	Häufigkeit (Prävalenz)	PPV/ PPV ⁺	NPV/ NPV ⁺	Falsch- Negativ-Rate	Falsch-Positiv- Rate	Sensitivität/ Sensitivität ⁺	Spezifität/ Spezifität ⁺
A Benigne Diagnosen			91%		2%		95%
1. Fibroadenom	32		100% ⁺		0%		100% ⁺
2. Ductale Hyperplasie	8		58% ⁺		0,3%		87,5% ⁺
3. Mastitis	7		100% ⁺		0,3%		85,7% ⁺
4. Papillom	9		90% ⁺		0%		100% ⁺
5. Mastopathie ohne Kalk	36		75,6% ⁺		1,6%		86% ⁺
6. Lipom	2		100% ⁺		0%		100% ⁺
7: Mastopathie mit Kalk	33		100% ⁺		0%		100% ⁺
8. Zysten	13		100% ⁺		0%		100% ⁺
9. Fibrom	8		100% ⁺		0%		100% ⁺
10. Fibrose	3		100% ⁺		0%		100% ⁺
B Maligne Diagnosen	159	94,8%		4,5%		90,6%	
<i>a) High-risk-lesions</i>							
1. DCIS	10	87,5% ⁺		1%		70% ⁺	
2. LCIS	1			0,3%		0% ⁺	
3. ADH	1			0,3%		0% ⁺	
<i>b) Carcinome</i>							
1. Ductales	138	94,8% ⁺		2,8%		94% ⁺	
2. Lobuläres	7	87,5% ⁺		0%		100% ⁺	
3. Tubuläres	1			0,3%		0% ⁺	
4. Inflammatorisches	1	100% ⁺		0%		0% ⁺	
Summe	310						

3.2. Feinnadelbiopsie (FNB) (Synonyme: Stanzbiopsie, Core-Biopsy)

In den Jahren 1993-2003 wurden insgesamt 722 mal eine FNB durchgeführt. Davon wurden 521 sonographisch und 201 stereotaktisch gesteuert durchgeführt.

3.2.1 Sonographisch gesteuert

3.2.1.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße

Alter	Sonographisch gesteuerte FNB mit nachfolgender Operation	Sonographisch gesteuerte FNB mit Follow-up	Summe	Follow-up-Dauer Ø-min-max (Jahr/Mon.)	Größe der Läsion Ø-min-max (cm ³)
25-39	35	39	74	3/9-1/11-6/12	1,8-1,6-3,2
40-49	67	64	131	5/6-1/7-9/12	12,6-0,2-32,3
50-59	77	82	159	5/4-1/7-9/12	42,4-2,3-205
60-69	57	53	110	2/7-1/8-7/3	88,2-0,3-327
über 70	28	19	47	4/9-1/11-5/8	9,1-3,8-15,2
Summe	264	257	521	4/9-1/7-9/12	44,1-0,2-327

Altersverteilung des Patientengutes

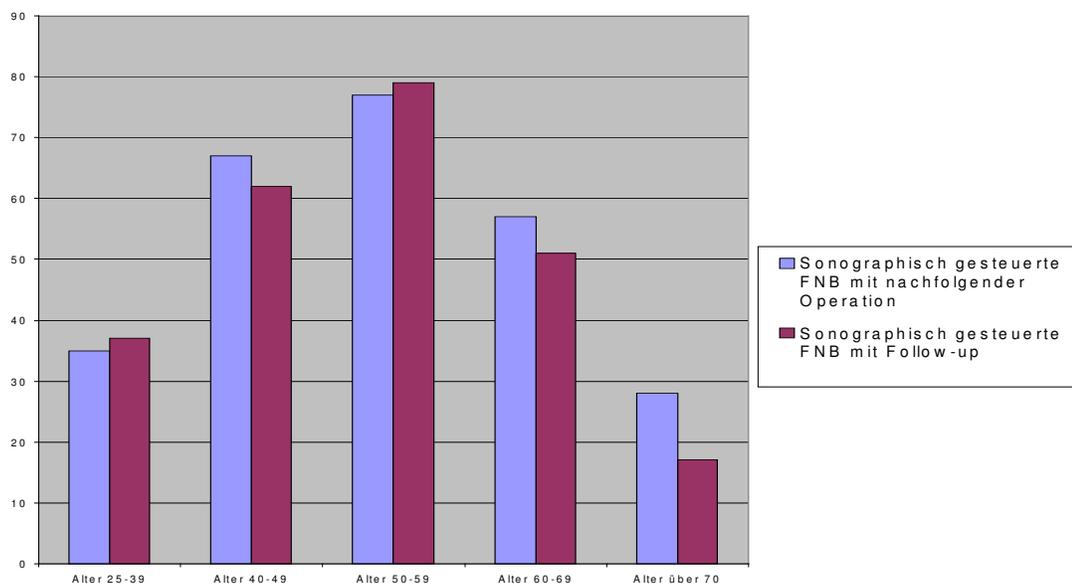


Abb. 20 SO-FNB-Altersverteilung

Die Follow-up-Dauer bei nicht operierten Patientinnen betrug im Durchschnitt 4 Jahre und 9 Monate. Das Durchschnittsvolumen der Läsionen lag bei 44,1 cm³ entsprechend einem Durchmesser von 3,54 cm.

Bei 264 von 521 Biopsie (50,6%) resultierte eine benigne Diagnose. Im Einzelnen 25 Normalbefunde, 10 Ductale Hyperplasien, 16 Mastitiden, 9 Papillome, 50 Mastopathien ohne Kalk, 4 Lipome, 55 mal Mastopathien mit benignen Verkalkungen, 16 Zysten, 53 Fibroadenome, 17 Fibrome, 2 Ductektasien und 7 Fibrosen.

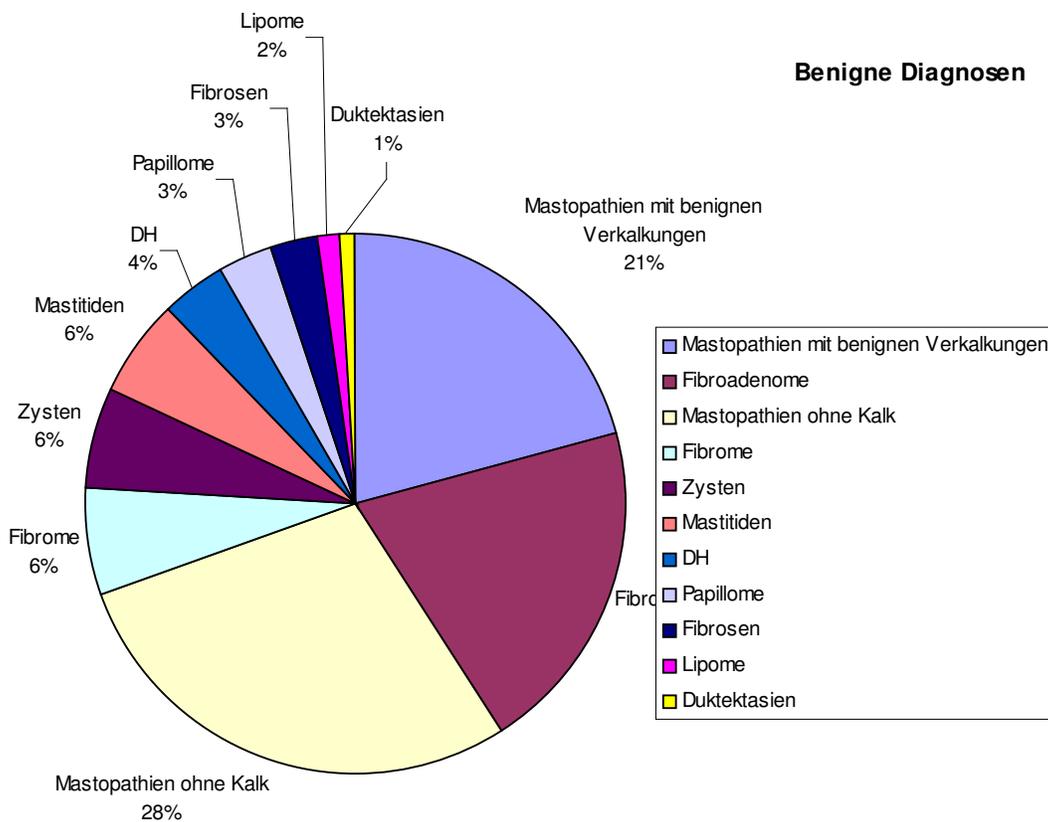


Abb. 21 SO-FNB. Verteilung der benignen Diagnosen

In 257 Fällen von 521 punktierten Frauen (49,3%) fanden sich maligne Befunde, die in Malignome und deren Vorstufen aufgeteilt wurden.

High risk Läsionen fanden sich insgesamt in 14 mal, 11 mal in Form eines DCIS, und 3 mal LCIS.

Malignome fanden sich in insgesamt 243 Fällen, 194 ductale, 37 lobuläre, 3 tubuläre, 3 ductolobuläre, 1 apokrines, 2 mucinöse Mamma-Carcinome, 2 Cystosarkoma Phylloides und ein plattenepitheliales Carcinom.

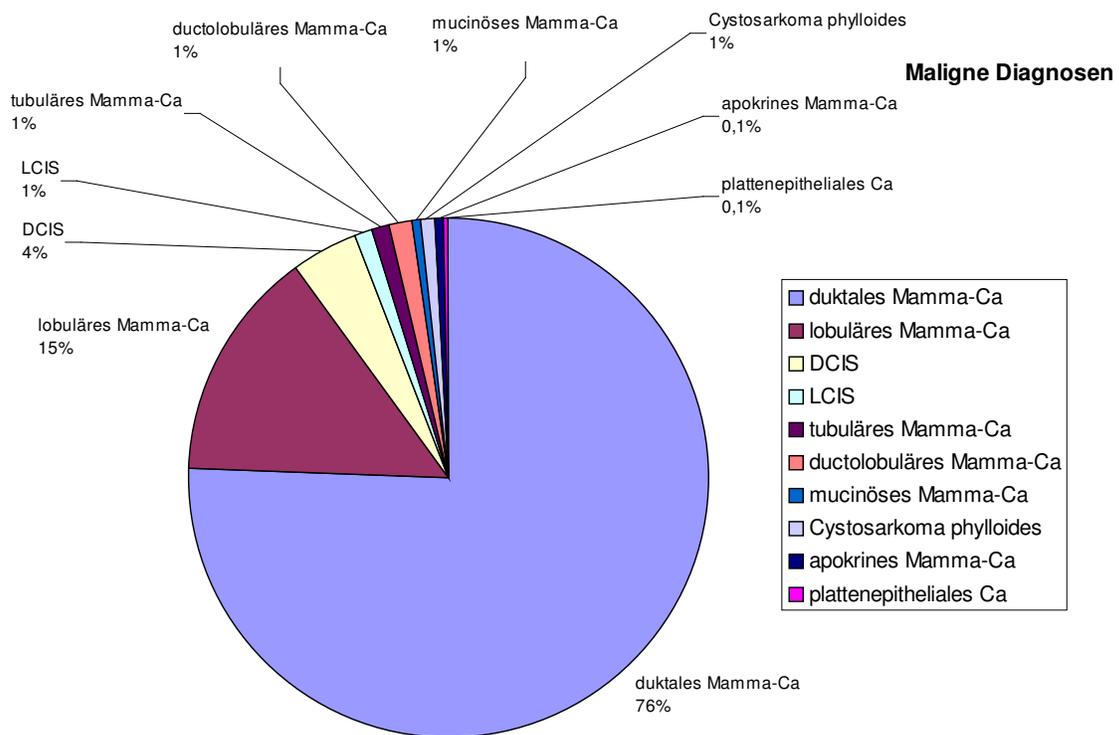


Abb. 22 SO-FNB. Verteilung der malignen Diagnosen

3.2.1.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV⁺) der SO-FNB operativ kontrolliert

Der PPV für alle malignen und High risk Läsionen betrug 91,4%. Der PPV⁺ betrug für das ductale 92%, das lobuläre 89,2%, das ductolobuläre 66,7%, das mucinöse Carcinom 50%. Für die restlichen Diagnosen (LCIS, plattenepitheliales und Cystosarkoma phylloides) betrug der PPV 100%.*

3.2.1.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV und NPV⁺) der SO-FNB operativ kontrolliert oder durch Follow up

Der NPV für benigne Läsionen betrug insgesamt 91,7%. Der NPV⁺ betrug für Zysten, Mastitiden, Lipome, Fibrome, ductale Hyperplasien, Papillome, Ductektasien und Mastopathien mit benignen Verkalkungen 100%, für Fibroadenome 96%, Fibrosen 86% sowie Mastopathien ohne Kalk 75%.*

3.2.1.4. Falsch positive Befunde der SO-FNB operativ kontrolliert

Die Falsch-Positiv-Rate, welche den Anteil der falsch-positiven Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für benigne Läsionen insgesamt 4%, für Mastopathien ohne Kalk 3,5%, Fibroadenome 0,4%, ductale Hyperplasien und Fibrosen 0,2%, sowie für die restlichen Diagnosen (Mastitiden, Papillome, Ductektasien, Lipome, Fibrome, Zysten und Mastopathien mit benignen Verkalkungen) 0%.*

3.2.1.5. Falsch negative Befunde der SO-FNB nach erfolgter Operation

Die Falsch-Negativ-Rate, welche den Anteil der falsch negativen Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für maligne und High-risk-Läsionen allgemein 4%. Im Einzelnen für das ductale Mamma-Carcinom 2,9%, für das lobuläre 0,8%, für das DCIS, ductolobuläre und mucinöse 0,2%, für das apokrine, das LCIS, tubuläre Mamma-Carcinom, Cystosarkoma phylloides und plattenepitheliales Carcinom jeweils 0%.*

3.2.1.6. Sensitivität und Sensitivität⁺

Die Sensitivität für maligne und High-risk-Läsionen insgesamt betrug 91,4%, dabei fand sich für das LCIS, das apokrine und tubuläre Mamma-Carcinom, das Cystosarkoma phylloides sowie das plattenepitheliale Carcinom eine Sensitivität⁺ von 100%, für das ductale 92%, das DCIS 91%, das lobuläre 90%, das ductolobuläre 67% und das mucinöse 50%.*

3.2.1.7. Spezifität

Die Spezifität für benigne Läsionen betrug insgesamt 92%. Im Einzelnen betrug die Spezifität⁺ für Mastopathien mit benignen Verkalkungen, Lipome, Mastitis, Ductektasien, Zysten, Fibrome, und Papillome ein Wert von 100%, Fibroadenome 96% für die ductale Hyperplasie 90%, für die Fibrosen 86% und die Mastopathien ohne Kalk 76%.*

*Absolute Zahlen zu den hier genannten Prozentwerten finden sich im Anhang auf Seite 122/123.

Tabelle 2 Ergebnisse der Sonographisch gesteuerten FNB für alle Diagnosen

Histologische Befunde	Häufigkeit (Prävalenz)	PPV/ PPV ⁺	NPV/ NPV ⁺	Falsch- Negativ-Rate	Falsch- Positiv-Rate	Sensitivität/ Sensitivität ⁺	Spezifität/ Spezifität ⁺
A Benigne Diagnosen	264		92%		4%		92%
1. Fibroadenom	53		96% ⁺		0,4%		96% ⁺
2. Ductale Hyperplasie	10		100% ⁺		0,2%		90% ⁺
3. Mastitis	16		100% ⁺		0%		100% ⁺
4. Papillom	9		100% ⁺		0%		100% ⁺
5. Mastopathie ohne Kalk	75		75% ⁺		3,5%		76% ⁺
6. Lipom	4		100% ⁺		0%		100% ⁺
7. Fibrose	7		86% ⁺		0,2%		86% ⁺
8. Fibrom	17		100% ⁺		0%		100% ⁺
9. Ductektasie	2		100% ⁺		0%		100% ⁺
10. Mastopathien mit Kalk	55		100% ⁺		0%		100% ⁺
11. Zysten	16		100% ⁺		0%		100% ⁺
B Maligne Diagnosen	257	91%		4%		91%	
<i>a) High-risk-lesions</i>							
1. DCIS	11	91% ⁺		0,2%		91% ⁺	
2. LCIS	3	100% ⁺		0%		100% ⁺	
<i>b) Carcinome</i>							
1. Ductales Mamma-Ca	194	92% ⁺		3%		92% ⁺	
2. Lobuläres Mamma-Ca	37	89% ⁺		0,8%		89% ⁺	
3. Tubuläres Mamma-Ca	3	100% ⁺		0%		100% ⁺	
4. Apokrines Ca	1	100% ⁺		0%		100% ⁺	
6. Cystosarkoma phylloides	2	100% ⁺		0%		100% ⁺	
7. Mucinöses-Ca	2	50% ⁺		0,2%		50% ⁺	
8. Ducto-lobuläres Mamma-Ca	3	67% ⁺		0,2%		67% ⁺	
9. Plattenepithel-Ca.	1	100% ⁺		0%		100% ⁺	
Summe	521						

3.2.2. Digital-stereotaktisch gesteuert (ST-FNB)

3.2.2.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße

Alter	Durchgeführte stereotaktisch gesteuerte Feinnadelbiopsien mit nachfolgender Operation	Durchgeführte stereotaktisch Gesteuerte Feinnadelbiopsien mit nachfolgendem Follow up	Summe	Follow-up-Dauer Ø-min-max (Jahr/Mon.)	Größe der Läsion Ø-min-max (cm ³)
25-39	6	17	23	2/3-1/7-3/7	6,8-1,6-12
40-49	16	20	36	2/4-1/8-3/11	17,8-0,2-54,3
50-59	22	43	65	2/6-1/8-3/6	47,3-0,4-167
60-69	29	28	57	2/8-1/8-4/6	73,2-0,6-183
Über 70	8	12	20	3/9-1/18-4/4	6,7-2,3-14,3
Summe	81	120	201	5/2-1/7-3/11	28,7-0,2-183

Altersverteilung des Patientengutes

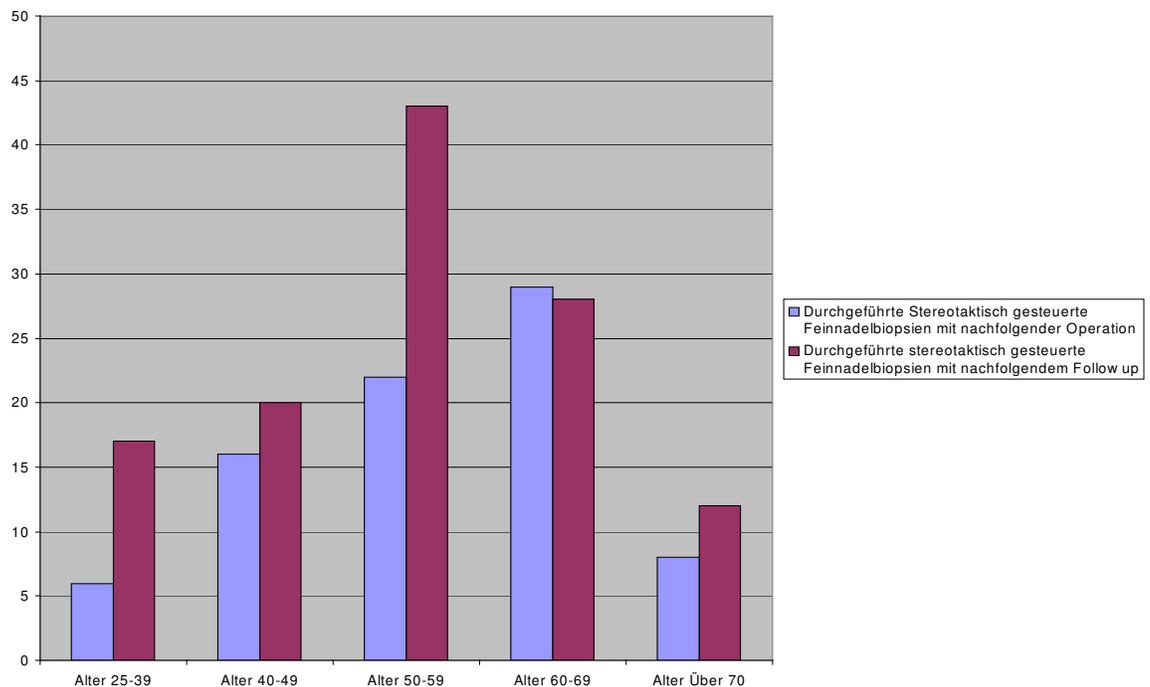


Abb. 23 ST-FNB-Altersverteilung

Die Follow-up-Dauer bei nicht operierten Patientinnen betrug im Durchschnitt 5 Jahre und 2 Monate. Das Durchschnittsvolumen der Läsionen lag bei 28,7 cm³ entsprechend einem Durchmesser von 3,06 cm.

Bei 132 von 201 Biopsien (65,7%) resultierte eine benigne Diagnose. Im Einzelnen 47 mal Mastopathien mit benignen Verkalkungen, 36 Fibroadenome, 18 Mastopathien ohne Kalk, 8 Lipome, 8 Fibrome, 5 Mastitiden 3 Ductale Hyperplasien, 2 Zysten, 2 Ductektasien, 1 Papillom, 1 Hämangiom und 1 Fibrose.

Benigne Diagnosen

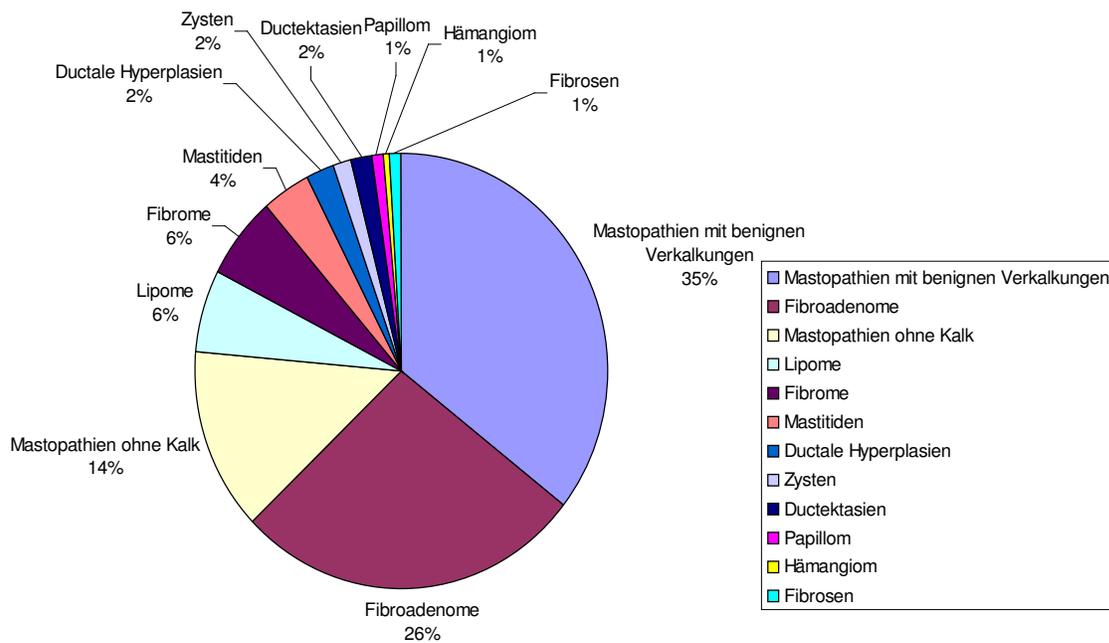


Abb. 24 ST-FNB. Verteilung der benignen Diagnosen

Bei 69 von 201 punktierten Frauen (34,3%) fanden sich maligne Befunde, die in Malignome und deren Vorstufen aufgeteilt wurden.

High risk Läsionen fanden sich insgesamt 18 mal, 10 mal in Form eines DCIS, 3 mal LCIS und 5 mal ADH.

Malignome fanden sich in insgesamt 51 Fällen, 38 ductale, 9 lobuläre, 2 tubuläre und 2 ductolobuläre Mamma-Carcinome.

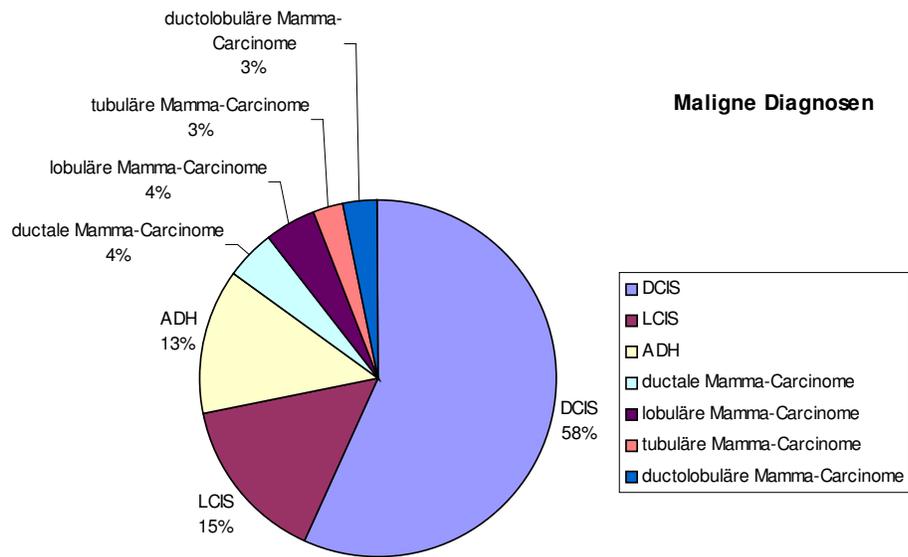


Abb. 25 ST-FNB. Verteilung der malignen Diagnosen

3.2.2.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV⁺) der ST-FNB operativ kontrolliert

Der PPV für alle malignen und High risk Läsionen betrug 97%. Der PPV⁺ betrug für das DCIS 90% und für die ADH 83%. Für die restlichen Diagnosen (ductales, lobuläres, ductolobuläres, LCIS,) betrug der PPV 100%.*

3.2.2.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV) der ST-FNB operativ kontrolliert oder durch Follow up

Der NPV für benigne Läsionen betrug insgesamt 97%. Der NPV⁺ betrug für Zysten, Mastitiden, Lipome, Mastopathien mit benignen Verkalkungen, Fibrome, Fibrosen, Fibroadenome, Papillome, Ductektasien 100%, für Mastopathien ohne Kalk 85% und ductale Hyperplasien 67%.*

3.2.2.4. Falsch positive Befunde der ST-FNB operativ kontrolliert

Die Falsch-Positiv-Rate, welche den Anteil der falsch-positiven Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für benigne Läsionen insgesamt 1%, für Mastopathien ohne Kalk und ductale Hyperplasien 0,5%, sowie für die restlichen Diagnosen (Fibroadenome Fibrosen Mastitiden, Papillome, Ductektasien, Lipome, Fibrome, Zysten, Mastopathien mit benignen Verkalkungen und; Hämangiome) 0%.*

3.2.2.5. Falsch negative Befunde der ST-FNB nach erfolgter Operation

Die Falsch-Negativ-Rate, welche den Anteil der falsch negativen Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für maligne und High-risk-Läsionen allgemein 2%. Im Einzelnen für das ductale Mamma-Carcinom 1,5%, für das LCIS 0.5%, für das lobuläre, ductolobuläre, tubuläre Mamma-Carcinom, DCIS und ADH jeweils 0%.*

3.2.2.6. Sensitivität und Sensitivität⁺

Die Sensitivität für maligne und High-risk-Läsionen insgesamt betrug 94%, dabei fand sich für das ADH, das DCIS 100%, das tubuläre, lobuläre und ductolobuläre Mamma-Carcinom eine Sensitivität⁺ 100%, für das ductale Mamma-Carcinom 92% und das LCIS 67%.*

3.2.2.7. Spezifität

Die Spezifität für benigne Läsionen betrug insgesamt 99%. Die Spezifität⁺ betrug im Einzelnen für Mastopathien mit benignen Verkalkungen, Fibrosen, Fibroadenome, Lipome, Hämangiome, Mastitis, Ductektasien, Zysten, Fibrome, und Papillome ein Wert von 100%, für die Mastopathien ohne Kalk 94% und ductale Hyperplasie 67%.*

*Absolute Zahlen zu den hier genannten Prozentwerten finden sich im Anhang Seite 122/123.

Tabelle 3 Ergebnisse der Stereotaktischen Stanzbiopsie für alle Diagnosen

Histologische Befunde	Häufigkeit (Prävalenz)	PPV/ PPV ⁺	NPV/ NPV ⁺	Falsch- Negativ-Rate	Falsch-Positiv- Rate	Sensitivität/ Sensitivität ⁺	Spezifität/ Spezifität ⁺
A Benigne Diagnosen	132		97%		1%		99%
1. Fibroadenom	36		100% ⁺		0%		100% ⁺
2. Ductale Hyperplasie	3		67% ⁺		0,5%		67% ⁺
3. Mastitis	5		100% ⁺		0%		100% ⁺
4. Papillom	1		100% ⁺		0%		100% ⁺
5. Mastopathie ohne Kalk	18		85% ⁺		0,5%		94% ⁺
6. Lipom	8		100% ⁺		0%		100% ⁺
7. Fibrose	1		100% ⁺		0%		100% ⁺
8. Mastopathien mit Kalk	47		100% ⁺		0%		100% ⁺
9. Hämangiom	1		100% ⁺		0%		100% ⁺
10. Ductektasie	2		100% ⁺		0%		100% ⁺
11. Zysten	2		100% ⁺		0%		100% ⁺
12. Fibrom	8		100% ⁺		0%		100% ⁺
B Maligne Diagnosen	69	97%		2%		94%	
<i>a) High-risk-lesions</i>							
1. DCIS	10	91% ⁺		0%		100% ⁺	
2. LCIS	3	100% ⁺		0,5%		67% ⁺	
3. ADH	5	83% ⁺		0%		100% ⁺	
<i>b) Carcinome</i>							
1. Ductales Mamma-Ca	38	100% ⁺		1,5%		92% ⁺	
2. Lobuläres Mamma-Ca	9	100% ⁺		0%		100% ⁺	
3. Tubuläres Mamma-Ca	2	100% ⁺		0%		100% ⁺	
4. Ducto-lobuläres M.-Ca	2	100% ⁺		0%		100% ⁺	
Summe	201						

3.3 Vakuumbiopsie

3.3.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße

Alter	Durchgeführte Vakuumbiopsie mit nachfolgender Operation	Durchgeführte Vakuumbiopsie mit nachfolgendem Follow up	Summe	Follow-up-Dauer Ø-min-max (Jahr/Mon.)	Größe der Läsion Ø-min-max (cm ³)
25-39	2	5	7	3/7-2/11-3/12	3,2-1,2-5,7
40-49	5	10	15	3/1-1/7-4/1	8,8-1,1-48,6
50-59	0	21	21	3/4-1/7-3/11	9,2-1,3-52,7
60-69	8	20	28	3/4-1/8-3/10	7,3-1,8-38,6
Über 70	1	9	10	3/3-2/3-4/4	2,7-1,7-14,3
Summe	16	65	81	3/3-1/7-4/4	6,3-1,1-52,7

Altersverteilung des Patientengutes

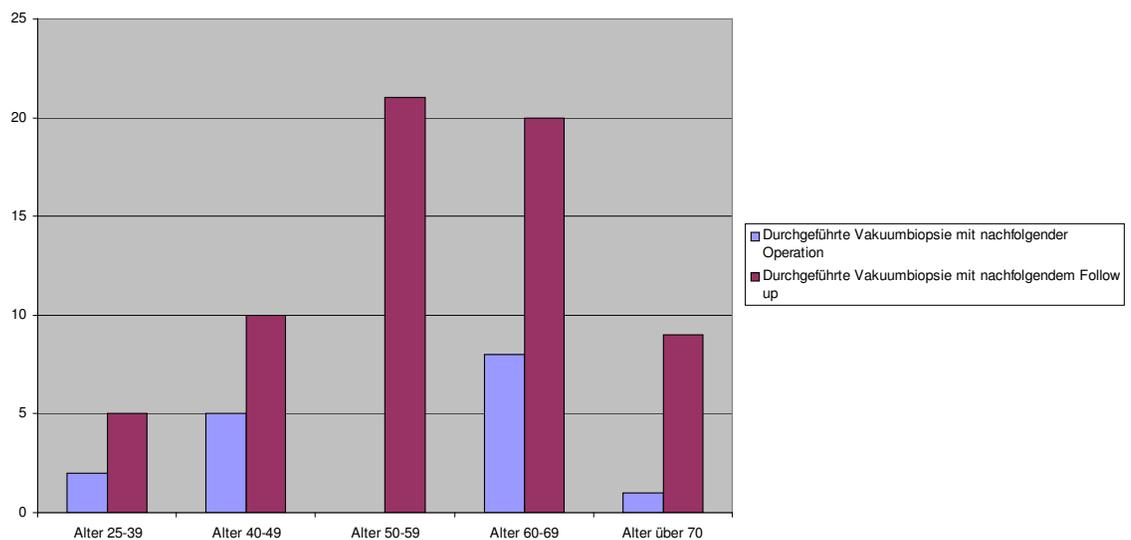


Abb. 26 VB-Altersverteilung

In den Jahren 1993-2003 wurden insgesamt 81 VB durchgeführt, 25 (30,8%) sonographisch gesteuert und 56 (69,1%) stereotaktisch gesteuert. Die Ergebnisse wurden hier nicht nach der Methode aufgetrennt, um eine einigermaßen repräsentative Zahl an Untersuchungsfällen zu erlangen. Die Unterrepräsentierung der malignen Diagnosen kommt durch die spezielle

Indikationsstellung von Prof. Barth für eine VB zustande. Seit mehreren Jahren werden nur noch benigne Diagnosen, die vorher durch eine FNB gesichert wurden, einer VB unterzogen. Maligne Diagnosen werden über FNA und/oder FNB geklärt und dann der operativen Therapie zugeführt.

Die Follow-up-Dauer bei nicht operierten Patientinnen betrug im Durchschnitt 3 Jahre und 3 Monate.

Das Durchschnittsvolumen der Läsionen lag bei $6,3 \text{ cm}^3$ entsprechend einem Durchmesser von 1,85 cm.

Bei 65 von 81 Biopsien (80,2%) resultierte eine benigne Diagnose. Im Einzelnen 25 Fibroadenome, 18 mal Mastopathien mit benignen Verkalkungen, 12 Papillome, 5 Mastopathien ohne Kalk, 3 Ductale Hyperplasien, 1 Zyste und 1 Hamartom.

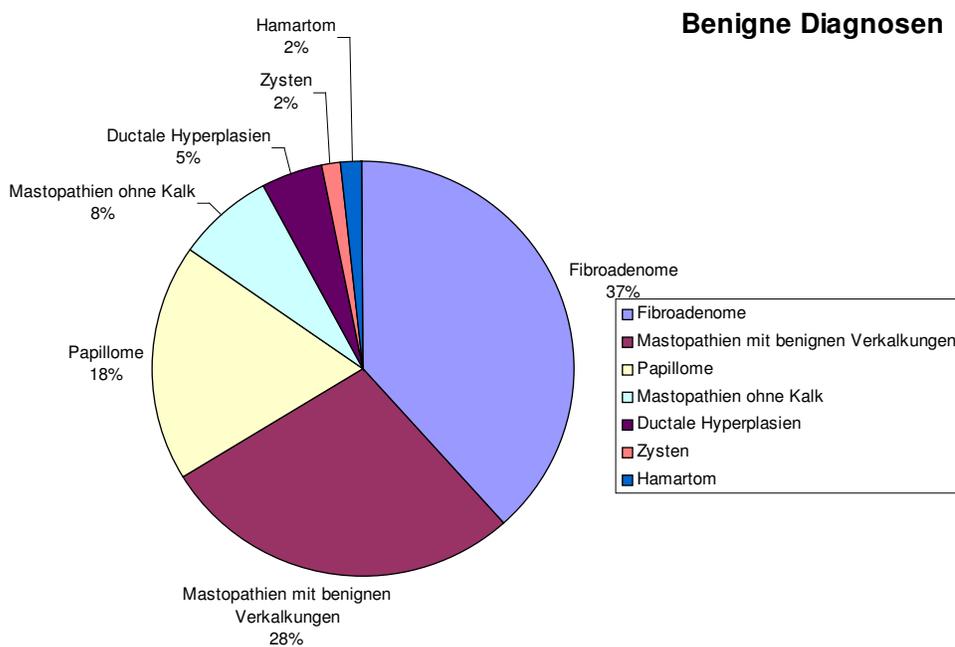


Abb. 27 VB. Verteilung der benignen Diagnosen

In 16 Fällen von 81 punktierten Frauen (19,7%) fanden sich maligne Befunde, die in Malignome und deren Vorstufen aufgeteilt wurden.

High risk Läsionen fanden sich insgesamt 9 mal, 4 mal in Form eines DCIS, 2 mal LCIS und 3 mal ADH.

Malignome fanden sich in insgesamt 7 Fällen, 4 ductale, 2 lobuläre und 1 tubuläre Mamma-Carcinome.

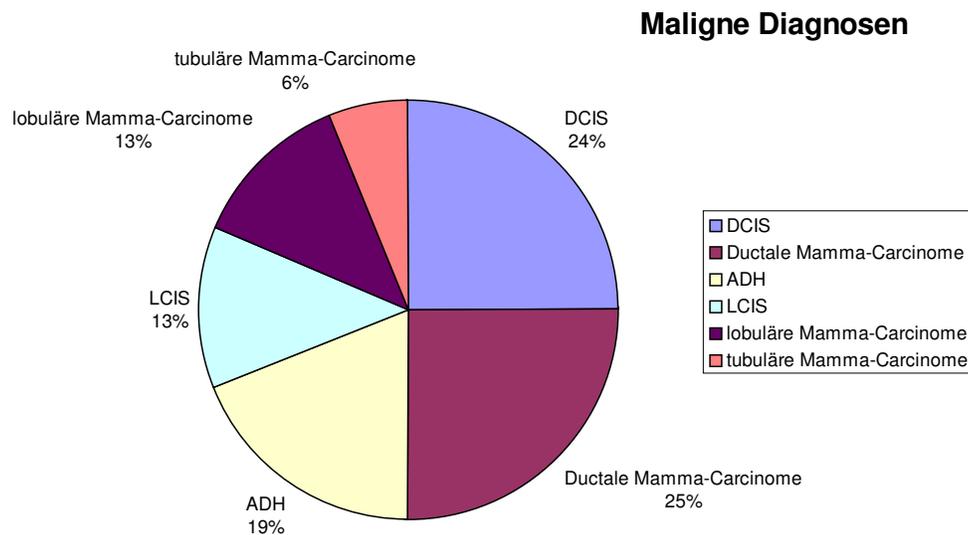


Abb. 28 VB. Verteilung der malignen Diagnosen

3.3.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV⁺) der VB operativ kontrolliert

Der PPV für alle malignen und High risk Läsionen betrug 100%, somit betrug der PPV⁺ für die einzelnen Diagnosen (DCIS, LCIS, ADH, ductales, lobuläres und tubuläres Mamma-Carcinom) auch 100%.

Im Falle eines malignen Befundes in der Vakuumbiopsie (VB), war die postoperative Diagnose auch maligne. Somit war die positive Diagnose der VB zu 100% verlässlich.*

3.4.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV) der VB operativ kontrolliert oder durch Follow up

Der NPV für benigne Läsionen betrug insgesamt 98%, der NPV⁺ betrug im Einzelnen für Zysten, benignen Mikrokalk, Fibroadenome, Papillome, Hamartome und ductale Hyperplasien 100% und Mastopathien ohne Kalk 83%.*

3.3.4. Falsch positive Befunde der VB operativ kontrolliert

Die Falsch-Positiv-Rate, welche den Anteil der falsch-positiven Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für benigne Läsionen insgesamt 0%, da kein falsch positiver Befund erhoben wurde. In der VB ergaben sich also keine differentialdiagnostischen Probleme.*

3.3.5. Falsch negative Befunde der VB nach erfolgter Operation

Die Falsch-Negativ-Rate, welche den Anteil der falsch negativen Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für maligne und High-risk-Läsionen betrug allgemein 1,2%. Verantwortlich für diesen einen falsch negativen Befund war ein nicht erkanntes DCIS (1,2%). Bei den restlichen malignen Diagnosen (LCIS, ADH, ductales, lobuläres und tubuläres Mamma-Carcinom) entstand keine Fehldiagnose (jeweils 0%).*

3.3.6. Sensitivität und Sensitivität⁺

Die Sensitivität für maligne und High-risk-Läsionen insgesamt betrug 94%, dabei fand sich eine Sensitivität⁺ für das DCIS 75%, während die anderen Diagnosen (LCIS, ADH, ductales, lobuläres und tubuläres Mamma-Carcinom) verlässlich erkannt wurden (100%). Die eine Fehldiagnose beim DCIS schlägt sich auch in der Sensitivität nieder.*

3.3.7. Spezifität

Die Spezifität für benigne Läsionen betrug insgesamt 100%. Dementsprechend betrug die Spezifität⁺ für die einzelnen Diagnosen (Mastopathien mit benignen Verkalkungen, Fibroadenome, Hamartome, Zysten, Papillome, Mastopathien ohne Kalk und ductale Hyperplasien) 100%.*

*Absolute Zahlen zu den hier genannten Prozentwerten finden sich im Anhang Seite 122/123.

Tabelle 4 Ergebnisse der Vakuumbiopsie bei allen Diagnosen

Histologische Befunde	Häufigkeit (Prävalenz)	PPV/ PPV ⁺	NPV/ NPV ⁺	Falsch- Negativ-Rate	Falsch- Positiv-Rate	Sensitivität/ Sensitivität ⁺	Spezifität/ Spezifität ⁺
A Benigne Diagnosen	65		100%		0%		100%
1. Fibroadenom	25		100% ⁺		0%		100% ⁺
2. Ductale Hyperplasie	3		100% ⁺		0%		100% ⁺
3. Papillom	12		100% ⁺		0%		100% ⁺
4. Mastopathie ohne Kalk	5		100% ⁺		0%		100% ⁺
5. Hamartom	1		100% ⁺		0%		100% ⁺
6. Zysten	1		100% ⁺		0%		100% ⁺
7. Mastopathie mit Kalk	18		100% ⁺		0%		100% ⁺
B Maligne Diagnosen	16	100%		1,2%		94%	
<i>a) High-risk-lesions</i>							
1. DCIS	4	100% ⁺		1,2%		75% ⁺	
2. LCIS	2	100% ⁺		0%		100% ⁺	
3. ADH	3	100% ⁺		0%		100% ⁺	
<i>b) Carcinome</i>							
1. Ductales Mamma-Ca	4	100% ⁺		0%		100% ⁺	
2. Lobuläres Mamma-Ca	2	100% ⁺		0%		100% ⁺	
3. Tubuläres Mamma-Ca	1	100% ⁺		0%		100% ⁺	
Summe	81						

3.5. FNA in Kombination mit der FNB

3.5.1. Altersverteilung des Patientengutes, Follow-up-Dauer und Läsionsgröße

Alter	FNA + FNB mit nachfolgender Operation	FNA + FNB mit nachfolgendem Follow up	Summe	Follow-up-Dauer Ø-min-max (Jahr/Mon.)	Größe der Läsion Ø-min-max (cm ³)
25-39	7	3	10	3/7-1/9-6/2	3,2-1,7-5,8
40-49	23	27	50	5/1-1/7-8/1	8,9-0,8-27,6
50-59	47	38	85	4/8-1/7-8/11	33,2-1,4-136
60-69	13	5	18	2/4-1/8-6/10	62,3-0,8-157
Über 70	6	2	8	4/3-1/11-5/2	7,7-2,9-14,3
Summe	96	75	171	4/7-1/7-8/11	26,3-0,8-157

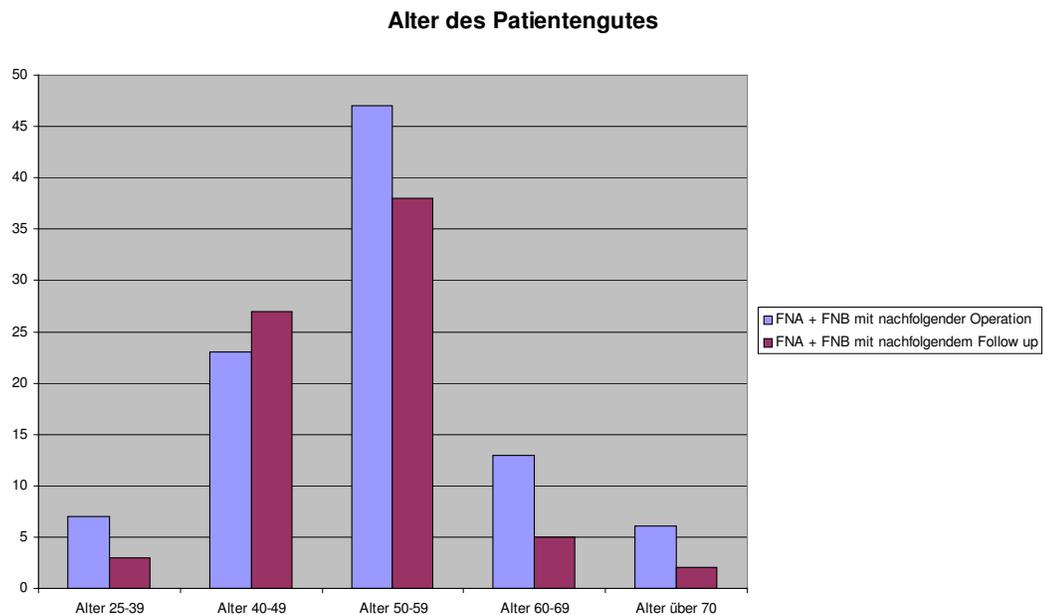


Abb. 29 FNA+FNB. Altersverteilung des Patientengutes

In 171 Fällen wurde die FNA sowie die FNB ausgeführt, wobei hier keine Differenzierung zwischen sonographisch oder stereotaktischer Steuerung gemacht wurde. Die Follow-up-Dauer bei nicht operierten Patientinnen betrug im Durchschnitt 4 Jahre und 7 Monate.

Das Durchschnittsvolumen der Läsionen lag bei 26,3 cm³ entsprechend einem Durchmesser von 2,97 cm.

Bei 75 von 171 Biopsien (43,8%) resultierte eine benigne Diagnose. Im Einzelnen 25 Mastopathien ohne Kalk, 17 Fibroadenome, 9 mal Mastopathien mit benignen Verkalkungen, 8 Fibrome, 6 Ductale Hyperplasien, 4 Papillome, 3 Mastitiden und 3 Fibrosen.

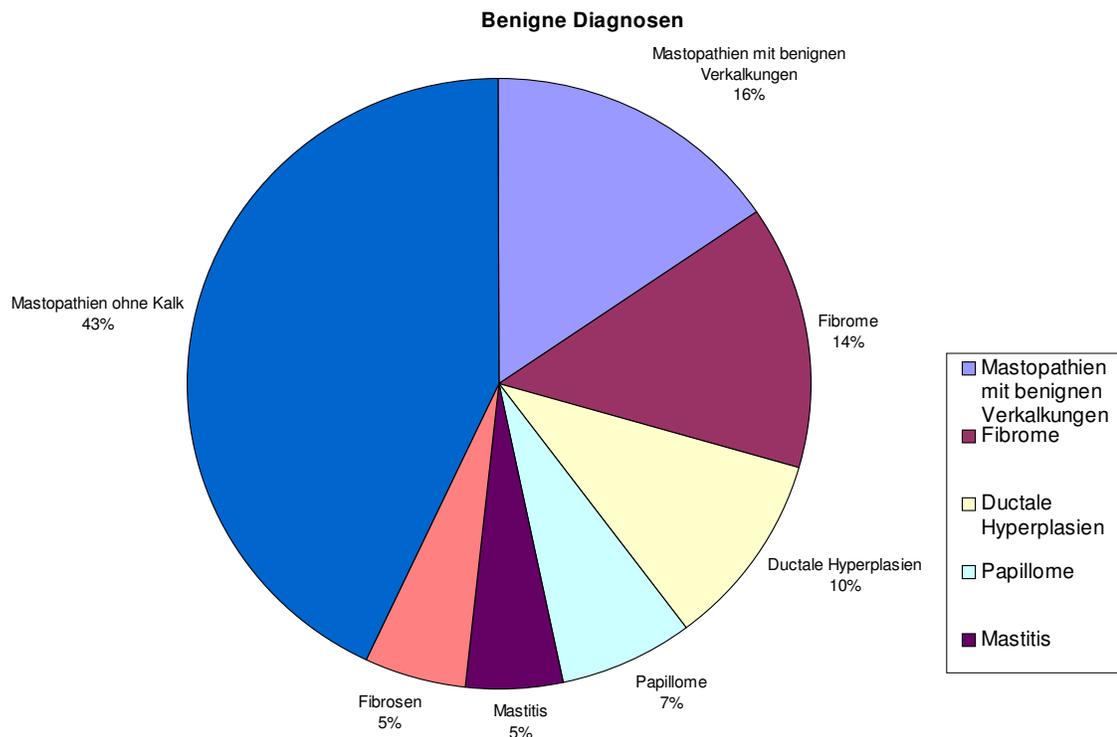


Abb. 30 FNA+FNB. Verteilung der benignen Diagnosen

Bei 96 von 171 punktierten Frauen (56,1%) fanden sich maligne Befunde, die in Malignome und deren Vorstufen aufgeteilt wurden.

High risk Läsionen fanden sich insgesamt 4 mal, 3 mal in Form eines DCIS und 1 mal ADH.

Malignome fanden sich in insgesamt 92 Fällen, 87 ductale und 5 lobuläre Mamma-Carcinome.

Maligne Diagnosen

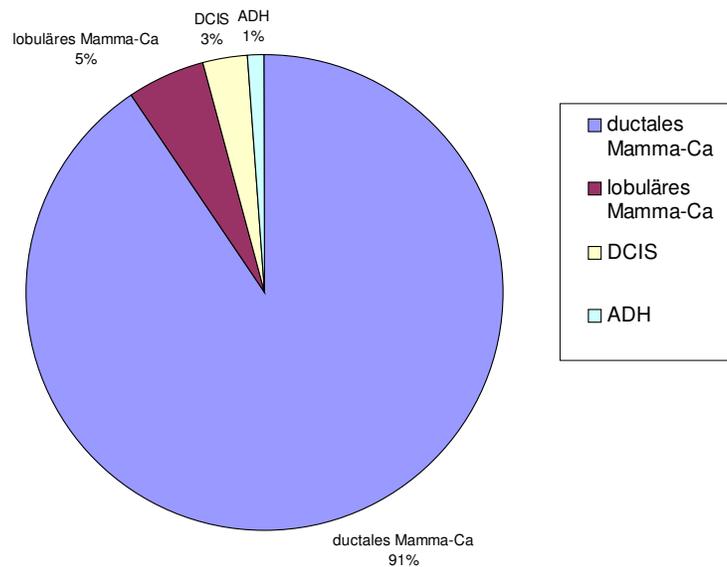


Abb. 31 FNA+FNB. Verteilung der malignen Diagnosen

3.5.2. Positiver prädiktiver Wert (PPV und PPV⁺) der FNA+FNB operativ kontrolliert

Der PPV für alle malignen und High risk Läsionen betrug 98,6%. Der PPV⁺ betrug für das DCIS, die ADH und das lobuläre Mamma-Carcinom 100% und für das ductale Mamma-Carcinom 98,8%.*

3.5.3. Negativer prädiktiver Wert (NPV) der FNA+FNB operativ kontrolliert oder durch Follow up

Der NPV für benigne Läsionen betrug insgesamt 98,7%. Der NPV⁺ betrug im Einzelnen für Zysten, Mastopathien mit benignen Verkalkungen, Fibroadenome, Papillome, Hamartome und ductale Hyperplasien 100% und für Mastopathien ohne Kalk 96%.*

3.5.4. Falsch positive Befunde der FNA+FNB operativ kontrolliert

Die Falsch-Positiv-Rate, welche den Anteil der falsch-positiven Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für benigne Läsionen insgesamt 0,58%, da nur ein falsch positiver Befund erhoben wurde (1 Mastopathie ohne Kalk).*

3.5.5. Falsch negative Befunde der FNA+FNB nach erfolgter Operation

Die Falsch-Negativ-Rate, welche den Anteil der falsch negativen Befunde an allen Befunden beschreibt, betrug für maligne und High-risk-Läsionen allgemein 0,58%. Verantwortlich für diesen einen falsch negativen Befund war ein nicht erkanntes ductales Mamma-Carcinom. Bei den restlichen malignen Diagnosen (DCIS, ADH und lobuläres Mamma-Carcinom) entstand keine Fehldiagnose (jeweils 0%).*

3.5.6. Sensitivität und Sensitivität⁺

Die Sensitivität für maligne und High-risk-Läsionen insgesamt betrug 99%, dabei fand sich für das ductale Mamma-Carcinom eine Sensitivität⁺ von 98,8%, während die anderen Diagnosen (DCIS, ADH und lobuläres Mamma-Carcinom) verlässlich erkannt wurden (100%).*

3.5.7. Spezifität und Spezifität⁺

Die Spezifität für benigne Läsionen betrug insgesamt 99%. Die Spezifität⁺ betrug für Mastopathien mit benignen Verkalkungen, Fibroadenome, Hamartome, Zysten, Papillome, ductale Hyperplasien 100% und für Mastopathien ohne Kalk 96%.

Die FNA+FNB war für die benignen Diagnosen bis auf eine Mastopathie vollständig spezifisch. Damit empfiehlt sie sich zur Abklärung eines benignen Befundes, wenn Dignitätszweifel bestehen.*

*Absolute Zahlen zu den hier genannten Prozentwerten finden sich im Anhang Seite 122/123.

Tabelle 5 Ergebnisse der FNA + FNB für alle Diagnosen

Histologische Befunde	Häufigkeit (Prävalenz)	PPV/ PPV ⁺	NPV/ NPV ⁺	Falsch- Negativ-Rate	Falsch-Positiv- Rate	Sensitivität/ Sensitivität ⁺	Spezifität/ Spezifität ⁺
A Benigne Diagnosen	75		99%		0,6%		99%
1. Fibroadenom	17		100% ⁺		0%		100% ⁺
2. Ductale Hyperplasie	6		58% ⁺		0,3%		87,5% ⁺
3. Mastitis	3		100% ⁺		0,3%		85,7% ⁺
4. Papillom	4		90% ⁺		0%		100% ⁺
5. Mastopathie ohne Kalk	25		96% ⁺		0,6%		96% ⁺
6: Mastopathien mit Kalk	9		100% ⁺		0%		100% ⁺
7. Fibrom	8		100% ⁺		0%		100% ⁺
8. Fibrose	3		100% ⁺		0%		100% ⁺
B Maligne Diagnosen	96	99%		0,6%		99%	
<i>a) High-risk-lesions</i>							
1. DCIS	3	100% ⁺		0%		100% ⁺	
2. ADH	1	100% ⁺		0%		100% ⁺	
<i>b) Carcinome</i>							
1. Ductales	87	99% ⁺		0,6%		99% ⁺	
2. Lobuläres	5	100% ⁺		0%		100% ⁺	
Summe	171						

3.6. Klassifizierung der biopsierten Läsionen nach dem BI-RADS-System

BI-RADS-Kategorie	Anzahl der FNA (%)	Anzahl der SO-FNB (%)	Anzahl der ST-FNB (%)	Anzahl der VB (%)	Anzahl der FNA+FNB (%)
3	40 (13%)	65 (12%)	32 (16%)	30 (37%)	19 (11%)
4	257 (83%)	427 (82%)	159 (79%)	51 (63%)	147 (86%)
5	13 (4%)	29 (6%)	10 (5%)	-	5 (3%)

Alle punktierten Läsionen wurden vorher mammographisch mit dem BI-RADS-System kategorisiert. BI-RADS 3 Läsionen wurden im Bereich von 11-13% biopsiert, mit Ausnahme der VB, welches mit dem angewandten Algorithmus erklärlich ist. Die am häufigsten biopsierte Läsionen wurden vorher der Kategorie BIRADS 4 zugeordnet. BI-RADS 5 Läsionen wurden nur selten biopsiert, sie wurden in der Regel sofort operiert. Mit der VB wurde in dieser Kategorie biopsiert, welches ebenfalls mit dem Agorithmus erklärlich ist.

4 Diskussion

Biopsiemethoden spielen in der Diagnostik von Brustkrankungen eine große Rolle. Die klinische Untersuchung, der mammographische Befund, die Sonographie und Zusatzuntersuchungen, wie die Kernspinnmammographie (MRM) oder Computertomographie (CT) zeichnen sich zwar alle durch mehr oder weniger hohe Sensitivitäten aus, in der Spezifität sind sie aber auch heute noch nicht ausreichend (166). Zudem handelt es sich bei all diesen Untersuchungsformen um rein subjektive Methoden, die von der Interpretation des Untersuchers abhängen. Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität mammographischer Befunde zwischen verschiedenen Untersuchern variiert (47,48) und sie mit der Zunahme der Begutachtung derselben mammographischen Aufnahme durch mehrere Untersucher (Doppel- oder Dreifachbefundung) ansteigt (16,188). Interessanterweise führt in einer weiteren Studie die Zahl der Begutachter zu einer größeren Sensitivitätssteigerung (5-15%) als die Begutachtung einer zusätzlichen Filmebene (187). Neuere Entwicklungen versuchen zwar die Auswertung von Mammogrammen, Sonogrammen und MRM-Mammographien über computergestützte Ausleseprogramme untersucherunabhängig zu machen (32,57,83,178) und diesen Methoden ist sicher ein gewisser Erfolg zu bescheinigen, aber auch diese Methoden sind nicht fehlerfrei und können nur in der Kombination wiederum mit dem Befunder die Sensitivitätssteigerung erreichen. Hier liegt der Gewinn der Biopsien als objektive Methode zur Begutachtung direkt aus der Brust entnommenen Gewebes, da sie lediglich von den Fertigkeiten des Untersuchers bei der Probenentnahme und vom Können des Pathologen abhängt. Die Biopsiemethoden kommen vor allem zur Klärung suspekter Befunde bei der klinischen Untersuchung, der Mammographie und der Sonographie der Mamma zum Einsatz, die man in der Regel als BI-RADS 4 und 5 und nur sehr selten als BI-RADS 3 klassifiziert. Die Biopsie-Diagnostik sollte natürlich neben dem zweifelsfreien Nachweis eines Malignoms oder dessen Vorstufen, vor allem auch möglichst spezifisch gutartige Befunde nachweisen, um den Patientinnen eine sinnlose, psychisch und physisch

belastende Operation zu ersparen. Die Entwicklung brachte nacheinander 3 Biopsiesysteme hervor, die die Sensitivität sowie die Spezifität immer mehr erhöhen sollten. Am Anfang stand die FNA, die zuerst freihändig, dann stereotaktisch und heute – wenn überhaupt noch – in der Regel sonographisch durchgeführt wird mit schon relativ guten Werten für die Sensitivität und Spezifität (155). Dennoch war sie aber noch nicht optimal, da die Zahlen in verschiedenen Studien gemessenen Populationen stark schwankten (Sensitivität 85-88%, Spezifität 55,6-90,5%). Es folgte die FNB zur histologischen Klärung von Gewebeveränderungen, die heutzutage sowohl sonographisch, als auch stereotaktisch (bei sonographisch okkulten Befunden) mit unterschiedlichen Nadelstärken, in der Regel 14-Gauge, durchgeführt wird. Die FNB liefert gute Werte für Sensitivität und Spezifität (im Durchschnitt jeweils 94%). Das als Nachteil empfundene mehrfache Einführen der Nadel mit abnehmenden Gewebemengen von Probe zu Probe ist nicht relevant bzw. spielt im procedere keine Rolle, denn über eine einmal platzierte Koaxialkanüle können zahlreiche Biopsien ohne nochmalige Hautpunktion entnommen werden. Die Probendichte nimmt auch nicht mit der Zahl der Biopsate ab (es sei denn, man punktiert immer nur an der gleichen Stelle!), denn durch manuelles Verschieben der Biopsiekanüle in der Brust bei der digitalstereotaktischen Biopsie in Richtung Mamille (bzw. medial und lateral) wird die Stanzkerbe der Nadel immer wieder mit Material gefüllt. Dennoch führten scheinbare Defizite bei der FNB zur Entwicklung der vakuumassistierten Saugstanzbiopsie (Mammotome). Zahlreiche Studien wurden durchgeführt, welche die Sensitivität und Spezifität der Vakuumbiopsie mit der FNB verglichen und dort auch nochmalige feine Erhöhungen feststellen konnten (27,64,115,146,154,164). Die Erfahrung in diesen Studien führt in gewissen Fachkreisen zu der Überzeugung, man müsse die FNA und FNB durch die Vakuumbiopsie ablösen. Die Vakuumbiopsie bringt aber auch Nachteile mit sich, einer davon ist der Preis. Er liegt 5 mal höher als die FNB und 8 mal höher als die FNA. Überdies besteht die ???, dass sich das Entnahmeareal in der Brustdrüse häufiger mit Blut füllt, welches vermehrt zu Komplikationen wie Hämatomen, Vernarbungen und Schmerzen führen kann und im Falle einer Operation für ein wesentlich

weniger übersichtliches Operationsfeld sorgt. Neuere Zahlen von Kettritz et al. mit einer hohen Fallzahl von 2874 maßen aber eine Komplikationsrate von 1,5%, welches diese Annahme relativiert (96).

Die vorliegende Arbeit prüft die Erfahrungen mit der FNA, FNB und VB anhand eines Patientenkollektiv eines radiologischen Zentrums, in dem alle 3 Methoden unter Einhaltung eines bestimmten Algorithmus angewandt werden und vergleicht sie mit Ergebnissen bereits veröffentlichter Studien. Neben der Vergleichbarkeit soll geprüft werden, ob aufgrund der Ergebnisse ein Anhalt besteht, welchen Platz die deutlich kostengünstigeren und nebenwirkungsärmeren Biopsiemethoden, wie die FNA und die FNB, auch in Zukunft bei Anwendung dieses Algorithmus neben der VB einnehmen können. Hierzu wurden 1113 Biopsien, die von Prof. Barth persönlich zwischen 1993-2003 am radiologische Zentralinstitut und am Institut für Mamma-Diagnostik in Esslingen (IMZE) durchgeführt wurden, in ihren Ergebnissen mit der histologischen Diagnose einer erfolgten Operation oder dem Ergebnis eines 1/2 jährlichen Follow-ups über welchen Zeitraum verglichen und auf ihre Übereinstimmung geprüft. Die 1113 Biopsien verteilten sich auf 310 FNAs, 521 sonographisch gesteuerte FNBs, 201 stereotaktisch geführte FNBs und 81 Vakuumbiopsien. Anschliessend wurden in der Auswertung die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie die Falsch-Negativ-Rate und Falsch-Positiv-Rate für die FNA, die SO-FNB, die ST-FNB, die VB sowie die Kombination aus FNA und SO-FNB bestimmt. Um die Untersuchungsergebnisse von den Fertigkeiten des Untersuchers unabhängig zu machen, wurden lediglich von Prof. Barth durchgeführte Biopsien ausgewertet.

Die Untersuchungsergebnisse lagen insgesamt in einer für benigne und maligne Befunde typischen Altersverteilung vor, dabei deckten sich die Prozentzahlen für maligne Läsionen zwischen FNA und FNB einerseits nicht ganz mit denen der Vakuumbiopsie, bei denen keine maligne Diagnose in der Altersgruppe der 50-59 jährigen gefunden wurde, was nicht verwundert, denn eine VB wird von Prof. Barth nur nach histologischer Bestätigung der Benignität

durch eine FNB durchgeführt und nie bei einem möglicherweise malignen Prozess. Dass trotz dieser Regel für die Anwendung der VB 16 maligne Fälle auftraten, liegt daran, dass in 12 Fällen die vorher durchgeführte FNB eine benigne oder prä-maligne Diagnose ergab (6 mal ADH, einmal DH, einmal Lipom, einmal Phylloides-tumor, 2 mal LCIS). In den restlichen 4 Fällen handelte es sich um VBs aus der Anfangszeit, in der die Indikationsstellung noch gleich der FNB gestellt wurde, d.h. die FNB wurde zwar durchgeführt, hatte aber auf die Indikationsstellung zur VB keinen Einfluss. Da hier aber keine Fehldiagnose auftrat, und die FNB und VB-Ergebnisse bezogen auf diese 4 Fälle kongruent waren besteht hier nicht die Gefahr der Kontamination. Die Läsionen wurden nach BI-RADS kategorisiert und lagen für die FNA und FNB in einer typischen Verteilung vor. Für die VB lagen keine BI-RADS 5-Fälle vor, was durch den Algorithmus bedingt ist, nachdem BI-RADS 5-Fälle entweder gleich operiert oder allerhöchstens vorher durch FNA oder FNB gesichert werden.

Die Follow-up-Dauer wird im Fall von BI-RADS 3 im 1/2-jährlichem Abstand angesetzt. Für die Patientenkollektive der einzelnen Biopsiemethoden ergaben sich vergleichbare mittlere Follow-up-Zeiten von 3 bis 5 Jahren. Der Durchmesser der Läsionen in cm war zwischen FNA und FNB-Methoden im Bereich von 3 cm \pm 0,5 cm vergleichbar. Für die VB lag der Durchmesser mit 1,5 cm etwa halb so hoch, welches durch die Indikationsstellung bei vornehmlich wenig suspekten, als benigne anzusehenden Befunden zustande kommt. Dies beeinflusst neben der geringeren Anzahl natürlich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Das Hauptaugenmerk lag hier aber auf dem Vergleich mit Literaturdaten. So ergab sich für den positiven prädiktiven Wert in unserer Studie der höchste Wert von 100% für die Vakuumbiopsie gegenüber einem Wert von 94,8% für die FNA, einem Wert von 91,4% für die sonographische FNB (SO-FNB) und einem Wert von 97% für die stereotaktische FNB (ST-FNB). In der Literatur finden sich für die Vakuumbiopsie positive prädiktive Werte von 89,1% bis 100% (6,129). Somit liegen die in dieser Studie erhobenen Werte in dieser Spanne und liefern durchaus nicht schlechtere Werte. In der Literatur findet sich für die FNA eine deutlich größere Spanne für den positiven prädiktiven Wert von 61,9% bis

100% (4,8,50,92,100, 129,140,167), die in ihrer Heterogenität die Abhängigkeit vom Untersucher offenbaren, sowie auch vom unterschiedlichen Studiendesign der einzelnen Studien herrührt. Der hier gemessene Wert liegt in der oberen Kategorie, welches damit zusammenhängt, dass Prof. Barth die entnommenen zytologischen Präparate schnellfärbt und unmittelbar unter dem Mikroskop beurteilt, sodass er im Zweifelsfalle noch eine weitere zytologische Probe entnehmen kann. Für die SO-FNB wurden in dieser Literaturrecherche ein PPV-Wertebereich von 90-100% gefunden (23,30,37), welcher mit dem hier erhobenen vergleichbaren Wert (91,63%) die hohe Sicherheit bei der Unterscheidung Gesunder von Erkrankten widerspiegelt. Nur in 8 von 237 Fällen zeigt die SO-FNB einen positiven Befund an, der sich operativ als gutartig herausstellte. In 229 Fällen war die positive Diagnose der SO-FNB verlässlich. Die ST-FNB bestätigt mit dem gemessenen Wert die in der Literatur widergegebene Spanne von 86,3% bis 100% (9,142). Sie zeigte in 2 (1 DCIS, 1 ADH) von 67 Fällen einen positiven Befund an, der sich operativ als gutartig herausstellte. In 65 Fällen (97%) war die positive Diagnose der ST-FNB verlässlich. Bei 171 Patientinnen erfolgte die Kombination der FNA mit nachfolgender FNB. Hier konnte der positive prädiktive Wert auf 98,95% (95/96) gesteigert werden. Bei 95 von 96 postoperativ bestätigten malignen Diagnosen zeigt die Kombinationsuntersuchung auch einen positiven Befund an. Somit war die positive Diagnose der FNA+FNB in 99% der Fälle verlässlich. Dabei konnte die Zelluntersuchung des Sekrets aus der Koaxialkanüle bei der FNB oft die FNA ersetzen.

Für den negativen prädiktiven Wert, welcher die Verlässlichkeit einer negativen oder gutartigen Diagnose angibt, ergab sich das beste Ergebnis unter Anwendung des Algorithmus mit 98,5% wieder für die Vakuumbiopsie, gefolgt von der ST-FNB, die mit 97% annähernd den gleichen Wert liefert. Dabei ist zu beachten, dass der Algorithmus für die Indikationsstellung VB eine negative FNA oder FNB voraussetzt, womit die Wahrscheinlichkeit einer ebenfalls negativen VB deutlich höher liegt, als bei FNA und FNB alleine. In der Literatur findet sich in einer Studie ein negativer prädiktiver Wert für die Vakuumbiopsie (VB) von

94,6% (129), welcher in diesem Zusammenhang verdeutlicht, wie unter Anwendung dieses Algorithmus die VB in der Erkennung von negativen Befunden noch effektiviert werden kann. Die SO-FNB und die FNA befunden Gesunde in 92% tatsächlich als gesund, womit sie mit dem NPV der VB aus der Literatur vergleichbar sind. Die Werte von 92% (FNA, SO-FNB) und 97% (ST-FNB) sind mit den Literaturwerten zwischen 93,3-99,7% für die SO-FNB (35,122) und 94,8-97% für die ST-FNB (81), sowie einer Spanne von 78,9% bis 100% (7,8,50,92,129,141) mit einem Median von 92,75% für die FNA vergleichbar, der hier gemessene Wert für die FNA liegt genau im Median. Die Kombination der FNA mit der SO-FNB erbrachte eine Verbesserung des negativen prädiktiven Wertes auf 98,66% (74/75), sodass sich anbietet, eine negative FNA mit einer FNB zu kombinieren, wenn ein Malignom sonographisch oder mammographisch möglich ist.

Der gleiche Sachverhalt spiegelt sich auch bei den falsch negativen Diagnosen wieder, welche den Anteil an negativen Befunden an allen Befunden angibt. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine negative Probe in der VB auch operativ oder im Follow-up als negativ herausstellt, zeigt der schon besprochene NPV. Da dieser aufgrund des Algorithmus, wie oben besprochen, höher liegt, beeinflusst natürlich auch die Rate der falsch negativen Befunde. Ein falsch negativer Befund in der VB geht nach diesem Algorithmus auch immer mit einer falsch negativen FNA oder FNB einher. Die Vakuumbiopsie lieferte in 1,23% falsch negative Resultate (verantwortlich für diese Falsch-Negativ-Rate war ein nicht erkanntes DCIS), wobei die in der Literatur veröffentlichten Werte in einer Spanne von 0% bis 5,4% liegen (6,43,56,85,190). Damit rangiert unser Wert im oberen Bereich, ist aber nicht Null, wobei sich hier die schwierige Differentialdiagnose von ADH/DCIS und benignen Veränderungen der Brust widerspiegelt. Unter Anwendung des Algorithmus erwiesen sich die SO-FNB und ST-FNB mit Werten von 4,2% und 2%, dass sie ebenfalls zuverlässig in der Lage waren, ein bösartiges Geschehen zu sichern. Mit Literaturangaben von 0,2% bis 6% für die SO-FNB (1,23,122,123,130,143,170,172) war das Ergebnis unserer Studie absolut vergleichbar. Für die ST-FNB ergab sich eine Spanne

von 0,04-6% (9,193). Mit 4,8% schnitt die FNA als im Bereich der SO-FNB liegend ab und lag im Mittelfeld des in der Literatur gefundenen Wertebereichs von 0-19% (1,8,18,92, 93,100,107,140,167). Beim Blick auf die einzelnen Diagnosen zeigen sich die meisten Fehldiagnosen auch hier im Bereich des DCIS und der ductalen Mamma-Carcinome, welche wie schon erwähnt schwierig von benignen Prozessen zu differenzieren sind, vor allem wenn sie kleinzellig vorliegen. Auch hier bietet sich die Kombination mit der SO-FNB an (falsch negative Befunde bei Kombination FNA und SO-FNB 0,6% (1/171)).

Die Rate der falsch positiven Befunde spiegelt unter Anwendung des Algorithmus mit durchgängig sehr guten Werten für alle Biopsieformen (FNA 2,2%, SO-FNB 4,2%, ST-FNB 1%, VB 0%) die Stärke der Biopsien gesunde Patientinnen zu erkennen wieder, da nur selten Proben aus einem Normalbefund oder einer benignen Diagnose als maligne eingestuft werden. Dabei muss man die Ergebnisse der VB wieder unter Sicht des speziellen Algorithmus beurteilen, welche in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit widerspiegeln, dass eine in FNA oder FNB festgestellte richtig benigne Diagnose in einer darauffolgenden VB doch noch falsch positiv wird (in diesem Fall 0%). Für die VB wurde in der Literatur ein Wert von 1,8% gefunden (190), sodass sich unter Einhaltung dieses Algorithmus möglicherweise eine Verbesserung ergibt. In der Literatur finden sich Werte für die FNA zwischen 0% und 4,3% (1,8,18,92,100,107,140,167). In der vorliegenden Studie wurden vor allem mehrere benigne Mastopathien ohne Kalk bei der FNA malignomverdächtig eingestuft, besonders bei einfachen ductalen Hyperplasien. Die Kombination FNA+FNB würde auch hier wieder die Einzelraten verbessern (0,6% (1/171)). Dazu bedarf es keiner neuerlichen Punktion, sondern nur der zytologischen Untersuchung des Sekrets der Koaxialkanüle. Im Falle eines Malignoms finden sich hier fast immer Tumorzellen (12). Wertebereiche in der Literatur liegen für die SO-FNB bei vergleichbaren 0-4,7% (1,170).

Die Sensitivität, die im Unterschied zum PPV angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine maligne Diagnose tatsächlich erkannt wird, wird in der Literatur bei allen Biopsieformen unterschiedlich hoch angegeben. So finden sich für die FNA Werte zwischen 51,3% bis 99% (3,4,7,8,18,50,91,92,100,107,109,121,129,141,140,155,159,167,195), im Durchschnitt 85,8%. Mit 90,6% liegt die bei uns ermittelte Treffsicherheit der FNA über diesem Durchschnitt. Das könnte wiederum damit zusammenhängen, dass Prof. Barth die zytologischen Präparate nach einer Schnell-Färbung stets selber und sofort angesehen hat, sodass das zytologische Ergebnis nicht ganz unbeeinflusst durch die anderen Diagnosemethoden (Mammographie, Sonographie) war. Die Ergebnisse der in der Literatur gefundenen Studien stammen von einem teilweise selektierten Untersuchungsgut, die nicht immer auf die Allgemeinheit übertragbar sind. Die Auswertung unserer Ergebnisse ist realistisch, da im Vorhinein als einzige Bedingung galt, dass es Patientinnen eines Untersuchers sein sollten, sonst aber keine Selektion stattfand. Bei der Auswertung der Diagnosen, insbesondere der speziellen Sensitivitäten⁺ beim ductalen Mamma-Carcinom und dessen Vorstufe (DCIS), zeigt sich die Schwäche der FNA bei der Beurteilung von Mikrokalk, welches eines der Hauptkennungsmerkmale dieser malignen Läsionen ist. Kalk sollte deshalb immer per FNB geklärt werden. Für die Sensitivität der SO-FNB schwanken die Literaturangaben zwischen 86% und 100% (3,23,30,122,123,130,136,137,170,195) mit einem Median von 94%. Der bei uns ermittelte Wert für die SO-FNB (91,4%), lag leicht darunter, aber im Durchschnitt. Insbesondere die ductalen und lobulären Mamma-Carcinome hatten hier den Hauptanteil an der etwas schlechter ausfallenden Sensitivität. Den besten Wert für die Sensitivität erzielte in der vorliegenden Studie die ST-FNB (94,2%). Die Literaturangaben bewegen sich zwischen 94% und 98,5% (81,109,142,193), womit wir wieder im Mittelfeld liegen. Dabei entstand der Wert durch 4 falsch negative Befunde (3 ductale Mamma-Carcinome und ein LCIS). Die Vakuumbiopsie (VB) war mit 93,8% der ST-FNB gleichwertig, wobei sich dieser Wert aus 1 übersehenen DCIS gegenüber 15 nachgewiesenen malignen Läsionen errechnete. Die diesbezüglichen Literaturangaben

schwanken zwischen 88% bis 100% (6,22,64,96,129). Sensitivitätsmindernd wirkten sich hier sehr kleine Durchmesser der Läsionen und diffuses Wachstum auf die Probengewinnung aus.

Für die Sensitivität zeigen sich in dieser Studie die geringsten Unterschiede zwischen den Biopsiemethoden. Die Kombination der FNA mit der SO-FNB würde in diesem Fall die Sensitivität auf 98,9% (95/96) steigern. Dabei müsste nur das Sekret der Koaxialkanüle nach der Punktion zytologisch mituntersucht werden.

Für die Spezifität gab die Literatur zahlreiche und unterschiedliche Werte an. Für die FNA zeigte sich wieder eine weite Spanne von 48% bis 100% (4,8,18,50,92,100,107,109,129,140,141,155,159,167) mit einem Median von 93,9%. Die bei uns gefundene Spezifität der FNA betrug 95,3% und lag damit ziemlich genau auf dem Median und zeigt die besondere Stärke der FNA in der Sicherung benignen Diagnosen. Für die SO-FNB ergab sich ein Wert von 91,7%, der in der Literatur mit Werten von 88% bis 100% (23,30,123,130,137,170) bestätigt wurde. Für die ST-FNB errechnete sich ein Wert von 98,5%, der auch in der Literatur durchgängig mit Werten von 97,8% bis 99,7% (81,109,193) angegeben wird. Die Vakuumbiopsie erzielte mit 100% für die Spezifität unter Anwendung des Algorithmus den besten Wert, der sich aus einer Fallzahl von 65 errechnet und damit repräsentativ ist. Literaturangaben zur Vakuumbiopsie bewegen sich zwischen 84 und 100% (6,129), welches wiederholt die mögliche Effektivierung der VB, durch Kombination der einzelnen Biopsieformen nach dem hier angewendeten Algorithmus im Nachweis von gesunden Patientinnen zeigt. Eine Kombination der FNA mit der FNB ergäbe hier eine Spezifität von 98,7% (74/75).

Der Vergleich der unter Anwendung dieses Algorithmus bei uns gefundenen Werte mit denen der Literatur ergab allenfalls minimal bessere Werte für die Vakuumbiopsie gegenüber der Feinnadelbiopsie. Die FNA wird in der Literatur mit sehr unterschiedlichen Werten belegt, zeigt sich hier aber den anderen Biopsieformen ebenbürtig. In Kombination mit der sonographischen

Stanzbiopsie ergeben sich durchweg akzeptabel hohe Werte, die mit der Vakuumbiopsie vergleichbar sind. Dabei würde selbst die selten angewandte Ausführung sowohl der FNA als auch der SO-FNB nur 45% der Kosten einer Vakuumbiopsie betragen (SO-FNA 56 Euro+SO-FNB 129 Euro = 185 Euro; SO-VB 412 Euro), sodass die Vakuumbiopsie für besondere Fragestellungen aufbewahrt werden sollte. So empfiehlt eine Multicenterstudie über 2874 Patientinnen von Kettritz und Mitarb. die VB vor allem bei sehr kleinen Läsionen, die mit der FNB schwieriger erreichbar sind, und in Fällen von prämaligen Diagnosen, um die Unterschätzungsrate geringer zu halten (96). Ein Blick in die Literatur zeigt für alle Biopsieformen allgemein sehr niedrige Komplikationsraten (58,152,175). Trotzdem finden sich etwas mehr Komplikationen für die Vakuumbiopsie (58,152,175). Im Institut von Prof. Barth werden Biopsieprotokolle an die Patientinnen ausgegeben (Muster siehe Anhang), in denen sie über Spätkomplikationen nach erfolgter Biopsie berichten können. Hier spiegelt sich dieser Sachverhalt auch wieder. Die Rate der Hämatome befindet sich für die FNB bei 19%, für die VB bei 37%. Während einer VB trat eine relevante Blutung auf. In einer Studie wird sogar die Rate der postinterventionellen Hämatome bei der Vakuumbiopsie mit 74% angegeben (84), welche zwar im Langzeitverlauf nur selten zu Spätschäden führen, aber das Problem verdeutlicht, das sich im Falle einer notwendigen chirurgischen Intervention ergibt. Wie eine weitere Studie belegt, ist der perioperative Aufwand im Falle einer positiven Diagnose in der Vakuumbiopsie deutlich höher als bei der SO-FNB (111). Weiter ungeklärt ist auch die Frage der Aussaat von malignen Zellen im Stichkanal bei der Vakuumbiopsie. Eine Studie berichtet von einer Epithelverschleppung in 42% der Fälle (118) bei der Vakuumbiopsie. Für die Feinnadelbiopsien sind diese Raten marginal (98).

Die FNA ist eine Untersuchungsmethode, die nach diesen Werten und nach Ergebnissen in der Literatur zu Unrecht langsam in Vergessenheit gerät. Es muss kein Lokalanästhetikum gegeben und kein Hautschnitt gesetzt werden. Die Methode wird von den Patientinnen unter allen Biopsiemethoden am besten vertragen (155). Es können auch Zellen aus der Nachbarschaft des Befundes über die Erzeugung eines Vakuums, ähnlich der VB, aspiriert werden, welches

bei der FNB nicht möglich ist. Monticciolo und Garrison zeigten 1998, dass die FNA sehr zuverlässig in der Diagnose von unspezifisch gutartigen Läsionen ist, wenn der Herd getroffen wurde und das Mammogramm in der Aussage mit der FNA übereinstimmt (134). Zardawi et al. zeigten die sonographisch gesteuerte FNA als eine sehr treffsichere Methode für maligne Brustläsionen auf, die in einem Mammographiescreening entdeckt wurden. Der PPV der FNA in Kombination mit der Mammographie war 100% und die Rate der falsch negativen Befunde 0% (201). Feichter und Mitarbeiter fanden eine Falsch-Negativ-Rate von 9% für die FNA und wiesen einmal mehr die Nebenwirkungsarmut der Methode nach (51). Auch die stereotaktische FNA erwies sich in Kombination mit der Mammographie als eine sehr treffsichere Methode. Svane und Silverswärd (185) berichteten über nur einen falsch negativen Befund bei einer Fallzahl von 576 und Azavedo et al. (9) sogar über nur einen falsch negativen Befund bei 2594 Fällen. In einer Studie über 2375 Fälle fanden Chaiwun et al. eine Sensitivität und Spezifität der FNA von 99,5% beziehungsweise 84,4% (14). Bojia et al. (19) erhielten bei einer Fallzahl von 102 Patienten ebenfalls eine hohe Sensitivität von 94,3% und Spezifität von 78,6% und berichteten ebenfalls über den respektablen diagnostischen Wert in Verbindung mit den niedrigen Kosten. Die FNA bietet aber neben den niedrigen Kosten und der schnellen unkomplizierten und nebenwirkungsärmsten Durchführung auch noch weitere Vorteile gegenüber den anderen Biopsiemethoden, die in der Feinheit der Nadel und der Entnahmetechnik liegen. Beim Einführen der Nadel können sich Dichteunterschiede zum Beispiel im Bereich eines soliden Tumors der Hand als Widerstand mitteilen. Ein Problem der FNA ist, dass die Entnahmetechnik am meisten von der Technik des Untersuchers abhängt, der viel Erfahrung braucht. Studien haben gezeigt, dass dies bei den Feinnadelbiopsien nicht der Fall ist. Sie sind schneller erlernbar (155). Im Weiteren kann mit der FNA nicht über die Invasion eines Tumors entschieden werden, da sich im Präparat nur Zellen befinden. Das Interpretieren dieser Zellen bedarf darüberhinaus eines in der Brustkrebsdiagnostik erfahrenen Zytopathologen, der nicht an allen Orten vorhanden ist. Aus diesen Gründen und im besonderen Fall von Verkalkungen

und lobulären Carcinomen sollten diese in keinem Fall einer FNA, sondern stets einer FNB zugeführt werden, da falsch negative Befunde sonst vorprogrammiert sind (109). In solchen und zweifelhaften Fällen sollte die FNA durch die FNB ergänzt werden welches nach Litherland eine geeignete Methode ist, die geringere Spezifität der Mammographie in einem Screening wirkungsvoll auszugleichen (120).

Unter Anwendung eines Algorithmus, welcher die FNA und die FNB zuerst zur Klärung suspekter Befunde einsetzt und die VB nur zur Klärung benigner Verdachtsdiagnosen (durch FNA oder FNB) zulässt, ergeben sich in der vorliegenden Arbeit gute mit der Literatur vergleichbare Werte für die FNA und die FNB, welche nahelegen dass es sich lohnen würde, auch in Zukunft diese Techniken anzuwenden und dafür Personal auszubilden. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die ohnehin effektive VB nocheinmal wirkungsvoller und kosteneffektiver eingesetzt werden könnte. Die Kosten für die zunehmenden Biopsien könnten somit wirkungsvoll minimiert werden ohne einen Verlust an Aussage zu riskieren. In jedem Fall ist es nach diesen Ergebnissen nicht erforderlich, sämtliche Läsionen (Mikrokalk, tumorverdächtige Verschattungen) per Vakuumbiopsie zu klären. Das produziert unverhältnismäßig hohe Kosten, während der diagnostische Gewinn gegenüber einer FNB nach den vorgestellten Daten fraglich erscheint.

Überblick

Biopsiemethode	Kostenfaktor	Nebenwirkung	Zeitaufwand	Sensitivität/Spezifität	Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersucher	Aussagekraft	Indikationen nach dieser Studie	Limitation
Feinnadelaspirationszytologie (FNA)	1	Sehr gering	bei geübtem Untersucher sehr gering	90%/95% mit starken Schwankungen in der Literatur	Sehr hoch	Nur Zytologie	Alle tastbaren, sonographisch und/oder mammographisch sichtbaren Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Mikrokalk • Nachweis einer Invasion • Nachweis des Rezeptorstatus
Sonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie (SO-FNB)	2,3	Sehr gering, aber leicht höher als bei der FNA	gering	92%/92% konstante Werte in der Literatur	gering	Zytologie aus Sekret der Koaxialkanüle und Histologie	Alle tastbaren und sonographisch sichtbaren Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • sehr kleine Läsionen • Mikrokalk • nur mammographisch sichtbare Läsionen
Stereotaktisch gesteuerte Feinnadelbiopsie (ST-FNB)	2,9		mittel	96%/98,5% konstante Werte in der Literatur			Alle mammograph. sichtbaren Läsionen mit Mindestabstand von Thoraxwand und Haut	<ul style="list-style-type: none"> • sehr kleine Läsionen • thoraxwandnahe und subcutane Läsionen • nur sonographisch sichtbare und tastbare Läsionen
Sonographisch gesteuerte Vakuumbiopsie (SO-VB)	7,3	Höchste Rate an Hämatomen und relevanten Blutungen	Sehr hoch	94%/100% konstante Werte in der Literatur	Höher als bei der FNB; geringer als bei der FNA	Histologie	Alle sonographisch sichtbaren Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrokalk • nur mammographisch sichtbare Läsionen • geringe Brustdicke
Stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie (ST-VB)	8		Alle mammographisch sichtbaren Läsionen mit Mindestabstand von Thoraxwand und Haut (Höher als bei FNB)				<ul style="list-style-type: none"> • thoraxwandnahe und subcutane Läsionen • nur sonographisch sichtbare Läsionen • geringe Brustdicke 	

5 Zusammenfassung

Einleitung:

Transkutane Biopsiemethoden wie die Feinnadelaspirationszytologie (FNA) und sonographisch oder digitalstereotaktisch gesteuerte Feinnadelbiosien (SO-FNB oder ST-FNB) sind etablierte Verfahren. Ein neueres Verfahren stellt die Vakuumbiopsie dar (sonographisch (SO-VB) oder digitalstereotaktisch gesteuert (ST-VB)). Die VB ist im Gesamtaufwand bis 8,5 mal teurer als die FNA und bis 5 mal teurer als die FNB (der Unterschied in den Materialkosten liegt noch höher), wird aber in Fachkreisen zunehmend favorisiert, während vor allem die FNA in den Hintergrund tritt. Die finanziellen Ressourcen der Kostenträger unseres Gesundheitssystems und die Durchführung eines Mammographiescreenings zwingen uns, darüber nachzudenken, ob die VB in jedem Fall einer unklaren Brustläsion zur Diagnostik eingesetzt werden muss.

Fragestellung:

Welche Erfahrungen wurden am radiologischen Zentralinstitut der Städtischen Kliniken Esslingen in der Anwendung der FNA, SO-FNB und ST-FNB und der VB als Untersuchungsmethode verdächtiger Läsionen der Brust unter Anwendung eines Algorithmus, welcher die FNA und FNB als primäre Biopsiemethoden vor der VB einsetzt, bezüglich positivem Vorhersagewert (PPV) und Falsch-Positiv-Rate, negativem Vorhersagewert (NPV) und Falsch-Negativ-Rate, sowie Sensitivität und Spezifität gemacht? Wie unterscheiden sich die Komplikationsraten.

Material und Methoden:

Zwischen 1993 und 2003 wurden von Prof. Barth im Institut für Mamma-Diagnostik des interdisziplinären Mamma-Zentrums Esslingen (IMZE) an 771 Patientinnen insgesamt 1113 Biopsien durchgeführt. Quelle der Patientendaten war das computergestützte Archiv der radiologischen Gemeinschaftspraxis Drs. Arnold, Priv. Doz. König, Tremmel und des Institutes für Mamma-Diagnostik im Interdisziplinären Mamma-Zentrum Esslingen (IMZE). 381 Patientinnen hatten ein verdächtige Läsion und wurden operiert, 390 Frauen wurden einer

Verlaufskontrolle unterzogen. Berücksichtigt wurden nur Biopsien, die Prof. Barth persönlich durchgeführt hat, um individuelle Schwankungen verschiedener Untersucher bei den Ergebnissen auszuschließen. Für diese Population wurden der PPV, NPV, die Falsch-Negativ-Rate, die Falsch Positiv-Rate, die Sensitivität und Spezifität bestimmt. Im weiteren wurden die Ergebnisse für die einzelnen Diagnosen aufgeschlüsselt, um die Ursachen für falsch positive und falsch negative Befunde herauszufinden.

Ergebnisse: In 310 Fällen (151 benigne/159 maligne Befunde) einer FNA ergab sich eine Sensitivität von 90%, Spezifität von 95%, PPV von 95%, NPV von 92%, 2% falsch positive und 4,8% falsch negative Befunde.

Für die SO-FNB (521 Fälle; 264 benigne/257 maligne Befunde), ST-FNB (201 Fälle; 132 benigne/69 maligne Befunde) und VB (81 Fälle; 65 benigne/16 maligne Befunde) ergaben sich Sensitivitäten von 92%, 94% bzw. 94%, Spezifitäten von 92%, 98,5% bzw. 100%, PPV von 91%, 97% bzw. 100%, NPV von 92%, 97% bzw. 100%.

In 4%, 1% bzw. 0% ergaben sich falsch positive Befunde und in 4%, 2% bzw. 1% falsch negative Befunde.

Alle Ergebnisse entsprechen denen der Literatur.

Weniger *spezifisch* waren die FNA und FNB für Mastopathien ohne Kalk (FNA 31/36; 86%, SO-FNB 57/75; 76%, ST-FNB 17/18; 95%), sodass sich in diesen Fällen die VB (5/5;100%) anbietet.

Weniger *sensitiv* waren FNA, SO-FNB und die VB im Fall vom DCIS (FNA 7/10; 70%, SO-FNB 10/11; 91%, VB 3/4 75%), die FNA und ST-FNB im Fall von LCIS (FNA 0/1; 0%; ST-FNB 2/3; 67%) und die FNA bei einer ADH (FNA0/1; 0%).

Diese Ergebnisse sind wegen der niedrigen Fallzahlen nicht repräsentativ.

Die Kombination der FNA mit der FNB (171 Fälle; 75 benigne/96 maligne Fälle) ergab konstant hohe Werte (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV jeweils 99%, Falsch-Positiv-Rate und Falsch-Negativ-Rate jeweils 0,6%).

Bei der VB ergaben sich mehr Komplikationen als bei der FNA und FNB.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Arbeit mit ihren durchweg guten Werten für die FNA und FNBs unter Anwendung dieses Algorithmus zeigt, dass es sich lohnen würde, auch in Zukunft diese Techniken anzuwenden und dafür Personal auszubilden. Die Kosten für die zunehmenden Biopsien ließen sich hiermit wirkungsvoll minimieren ohne einen Verlust an Aussage zu riskieren, sodass die Vakuumbiopsie für spezielle Fragestellungen vorgehalten werden sollte. In jedem Fall ist es nicht erforderlich, sämtliche Läsionen (Mikrokalk, tumorverdächtige Verschattungen) per Vakuumbiopsie zu klären. Das produziert unverhältnismäßig hohe Kosten, während der diagnostische Gewinn gegenüber einer FNB nach den vorgestellten Daten fraglich erscheint.

6 Literatur

- 1) Aasmund Berner, Ben Davidson, Eva Sigstad, Bjørn Risberg.: Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. Diagnostic Cytopathology Volume 29, Issue 6, Date: December 2003, Pages: 344-348
- 2) ACR.: Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS), 3rd edition. Reston, VA: American College of Radiology, 1998
- 3) Agarwal T, Patel B, Rajan P, Cunningham DA, Darzi A, Hadjiminis DJ.: Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? Eur J Cancer. 2003 Jan;39(1):52-6
- 4) Akayama K, Abe R, Kimijima I, Watanabe T, Furukawa Y, Suzuki S, Urazumi K, Tsuchiya A.: Evaluation of aspiration biopsy cytology and combined preoperative tests in the diagnosis of breast cancer. Surg Today. 1995;25(5):404-8.
- 5) Ammon J, Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Bautz W: Beeinflusst die präoperative Stanzbiopsie das Auftreten von Lokalrezidiven? RoeFo Röntgenkongreß 2001; VO46.4
- 6) Apesteguia L, Mellado M, Saenz J, Cordero JL, Reparaz B, De Miguel C.: Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotaxic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography. Eur Radiol. 2002 Mar;12(3):638-45. Epub 2001 Nov 29.
- 7) Apesteguia L, Pina L, Inchusta M, Mellado M, Franquet T, De Miguel C, Lopez-Cousillas A, Reparaz B.: Nonpalpable, well-defined, probably benign breast nodule: management by fine-needle aspiration biopsy and long-interval follow-up mammography. Eur Radiol. 1997;7(8):1235-9

- 8) Ariga R, Bloom K, Reddy VB, Kluskens L, Francescatti D, Dowlat K, Siziopikou P, Gattuso P.: Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. *Am J Surg.* 2002 Nov;184(5):410-3.
- 9) Azavedo E, Svane G, Auer G.: Stereotactic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet.* 1989 May 13;1(8646):1033-6
- 10) Ball CG, Butchart M, MacFarlane JK.: Effect on biopsy technique of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) for nonpalpable mammographic abnormalities. *Can J Surg.* 2002 Aug;45(4):259-63.
- 11) Barth V: Mammographie. Enke-Verlag 1994;S.18ff.
- 12) Barth V: persönliche Mitteilung
- 13) Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F, Brenin D, El-Tamer M, Smith S. *Breast J.* The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy. 2003 Jan-Feb;9(1):4-9
- 14) Benjaporn Chaiwun, Jongkolnee Settakorn, Charin Ya-in, Wattanaporn Wisedmongkol, Samreung Rangdaeng, Paul Thorner.: Effectiveness of fine-needle aspiration cytology of breast: Analysis of 2,375 cases from northern Thailand *Diagnostic Cytopathology* Volume 26, Issue 3, Date: March 2002, Pages: 201-205
- 15) Berner A, Sigstad E, Reed W, Risberg B.: Fine-needle aspiration cytology or core biopsy when diagnosing tumours of the breast. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2003 Jun 12;123(12):1677-9

- 16) Bird RE: Professional quality assurance for mammography screening programs. *Radiology* 1990;177:8-10
- 17) Bloch BN, Pfarl G, Memarsadeghi M, Lomoschitz FM, Stadler A, Rudas M, Helbich TH: Stereotaktische Nadelbiopsie bei wahrscheinlich gutartigen Läsionen der Brust (BIRADS 3) RoFo Röntgenkongreß 2001; VO46.4
- 18) Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N.: Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. *Cancer*. 1999 Feb 25;87(1):19-24.
- 19) Bojia F, Demisse M, Dejana A, Bizuneh T. Comparison of fine-needle aspiration cytology and excisional biopsy of breast lesions. *East Afr. Med. J.* 2001; 78: 226-8.
- 20) Bonneau C, Lebas P, Michenet P.: Histologic changes after stereotactic 11-Gauge directional vacuum assisted breast biopsy for mammary calcification: experience in 31 surgical specimens. *Ann Pathol*. 2002 Dec;22(6):441-7.
- 21) Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, Pernick NL, Bouwman D, Carolin KA, Visscher D.: Histopathologic analysis of atypical lesions in image-guided core breast biopsies. *Mod Pathol*. 2003 Feb;16(2):154-60
- 22) Brem RF, Schoonjans JM, Sanow L, Gatewood OM.: Reliability of histologic diagnosis of breast cancer with stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Am Surg*. 2001 Apr;67(4):388-92.

- 23) Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Sinnatamby R, Warren R, Goddard MJ, Wight DG, Bobrow L.: Changing to core biopsy in an NHS breast screening unit. *Clin Radiol*. 1997 Oct;52(10):764-7
- 24) Buijs-van der Woude T, Verkooijen HM, Pijnappel RM, Klinkenbijnl JH, Borel Rinkes IH, Peeters PH, Buskens E.: Cost comparison between stereotactic large-core-needle biopsy versus surgical excision biopsy in The Netherlands. *Eur J Cancer*. 2001 Sep;37(14):1736-45
- 25) Bulmgren J, Jacobsen B, Nordenstrom B: Stereotaxis instrument for needle biopsy of the Mamma. *AJR Am J Roentgenol* 1977;129:121-125.
- 26) Burak WE Jr, Owens KE, Tighe MB, Kemp L, Dinges SA, Hitchcock CL, Olsen J.: Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions. *Arch Surg*. 2000 Jun;135(6):700-3.
- 27) Burbank F, Parker SH, Forgarthy TJ: Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg* 1996;62:738-744.
- 28) Cangiarella J, Waisman J, Symmans WF, Gross J, Cohen JM, Wu H, Axelrod D.: Mammotome core biopsy for mammary microcalcification: analysis of 160 biopsies from 142 women with surgical and radiologic followup. *Cancer*. 2001 Jan 1;91(1):173-7
- 29) Cangiarella J, Jerry Waisman, Richard L. Shapiro, Aylin Simsir.: Cytologic features of tubular adenocarcinoma of the breast by aspiration biopsy *Diagnostic Cytopathology* Volume 25, Issue 5, Date: November 2001, Pages: 311-315
- 30) Caruso ML, Gabrieli G, Marzullo G, Pirrelli M, Rizzi E, Sorino F.: Core biopsy in the preoperative diagnosis of breast carcinoma. *Minerva Ginecol*. 1998 Sep;50(9):347-54

- 31) Chen AM, Haffty BG, Lee CH.: Local recurrence of breast cancer after breast conservation therapy in patients examined by means of stereotactic core-needle biopsy. *Radiology*. 2002 Dec;225(3):707-12.
- 32) Chen DR, Chang RF, Chen WM, Moon WK.: Computer-aided diagnosis for 3-dimensional breast ultrasonography. *Arch Surg*. 2003 Mar;138(3):296-302.
- 33) Chen SC, Yang HR, Hwang TL, Chen MF, Cheung YC, Hsueh S.: Intraoperative ultrasonographically guided excisional biopsy or vacuum-assisted core needle biopsy for nonpalpable breast lesions. *Ann Surg*. 2003 Nov;238(5):738-42
- 34) Cheng MS, Fox J, Hart SA.: Impact of core biopsy on the management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *ANZ J Surg*. 2003 Jun;73(6):404-6
- 35) Cheson MB, Patton RG, Howisey RL, Lane RF, Morgan A, Rowbotham RK.: Three- to six-year followup for 379 benign image-guided large-core needle biopsies of nonpalpable breast abnormalities. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct;195(4):462-6
- 36) Conway BJ, McCrohan JL, Rueter FG, Suleiman OH: Mammography in the eighties. *Radiology* 1990;177:335-9
- 37) Crowe JP Jr, Patrick RJ, Rybicki LA, Grundfest SF, Kim JA, Lee KB, Rim A.: Does ultrasound core breast biopsy predict histologic finding on excisional biopsy? *Am J Surg*. 2003 Oct;186(4):397-9
- 38) Crowe JP Jr, Rim A, Patrick RJ, Rybicki LA, Grundfest-Broniatowski SF, Kim JA, Lee KB.: Does core needle breast biopsy accurately reflect breast pathology? *Surgery*. 2003 Oct;134(4):523-6; discussion 526-8

- 39) Dahm HH: persönliche Mitteilung
- 40) Deurloo EE, Gilhuijs KG, Schultze Kool LJ, Muller SH.: Displacement of breast tissue and needle deviations during stereotactic procedures. Invest Radiol. 2001 Jun;36(6):347-53.
- 41) Diaz LK, Wiley EL, Venta LA.: Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast? AJR Am J Roentgenol. 1999 Nov;173(5):1303-13
- 42) Diebold T, Baudendistel A, Kriener S, Fabian T, Solbach C, Schick C, Balzer JO, Spyridis C, Hochmuth K, Minckwitz G, Krapfl E, Kaufmann M, Vogl TJ. Vergleich der Mammotome-Histologien mit den Histologien der Nachresektionen bei malignen Befunden. RÖFO 173: 56, 2001. 82. Deutscher Röntgenkongreß 2001
- 43) Diebold T, Baudendistel A, Kriener S, Fabian T, Solbach C, Schick C, Balzer JO, Spyridis C, Hochmuth K, Minckwitz G, Krapfl E, Kaufmann M, Vogl TJ.: Wertigkeit der stereotaktischen 11G-Vakuumbiopsie als integraler Bestandteil bei der interdisziplinären Abklärung von suspekten Mammographiebefunden. RÖFO 173: 137, 2001. 82. Deutscher Röntgenkongreß 2001
- 44) Dmytrasz K, Tartter PI, Mizrachy H, Chinitz L, Rosenbaum Smith S, Estabrook A.: The significance of atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast biopsy. Breast J. 2003 Jan-Feb;9(1):10-2
- 45) Dodd GD, Fry K, Delany W: Pre-op localization of occult carcinoma of the breast. In: Nealon TF, ed. Management of the patient with breast cancer. Philadelphia: WB Saunders;1965:88-113.

- 46) Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW: Ten year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;338:1089-1096
- 47) Elmore JG, Nakano CY, Koepsell TD, Desnick LM, D'Orsi CJ, Ransohoff DF: International variation in screening mammography interpretations in community-based programs. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 17;95(18):1384-93
- 48) Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR.: Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med.* 1994 Dec 1;331(22):1493-9.
- 49) Elvin A, Andersson T, Jaremko G, Lindgren PG: Significance of operator experience in diagnostic accuracy of biopsy gun biopsies. *Eur Radiol* 1994;4:430
- 50) Fabrizio Zanconati, Daniela Bonifacio, Giovanni Falconieri, Luigi Di Bonito.: Role of fine-needle aspiration cytology in nonpalpable mammary lesions. A comparative cytohistologic study based on 308 cases *Diagnostic Cytopathology* Volume 23, Issue 2, Date: August 2000, Pages: 87-91
- 51) Feichter G, Haberthür F, Gobat S, Dalquen P.: Breast cytology: statistical analysis and cytohistologic correlations. *Acta Cytol.* 1997; 41: 327-32.
- 52) Fine RE, Israel PZ, Walker LC, Corgan KR, Greenwald LV, Berenson JE, Boyd BA, Oliver MK, McClure T, Elberfeld J.: A prospective study of the removal rate of imaged breast lesions by an 11-gauge vacuum-assisted biopsy probe system. *Am J Surg.* 2001 Oct;182(4):335-40.

- 53) Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G.: US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology*. 2003 Mar;226(3):779-82. Epub 2003 Jan 15
- 54) Franzén S, Zajicek J: Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsie. *Acta Radiol* 1968;7(4):241-261
- 55) Friedman PD, Sanders LM, Menendez C, Kalisher L, Petrillo G.: Retrieval of lost microcalcifications during stereotactic vacuum-assisted core biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):275-80
- 56) Giardina C, Guerrieri AM, Ingravallo G, Serio G, Mastropasqua MG, Lomele M, Lattanzio V.: The stereotaxic core breast biopsy using the Mammotome: an alternative to intraoperative examination. *Pathologica*. 2002 Aug;94(4):182-9
- 57) Gilhuijs KG, Giger ML, Bick U. Computerized analysis of breast lesions in three dimensions using dynamic magnetic-resonance imaging. *Med Phys*. 1998 Sep;25(9):1647-54.
- 58) Halbwachs C, Umek H Evaluation von Komplikationen bei Stanzbiopsien der Mamma. *RoeFo Röntgenkongreß 2001 VO46.5*
- 59) Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AH, Ellis IO, Elston CW, Evans A.: Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jan;27(1):11-5

- 60) Harvey JM, Sterrett GF, Frost FA.: Atypical ductal hyperplasia and atypia of uncertain significance in core biopsies from mammographically detected lesions: correlation with excision diagnosis. *Pathology*. 2002 Oct;34(5):410-6
- 61) Helbich TH, Dantendorfer K, Mostbeck GH, Schick S, Wunderbaldinger P, Amering M, Alexadrowicz R, Wolf G: Randomized comparison of sitting and prone positions for stereotactic fine-needle aspiration breast biopsy. *British Journal of Surgery* 1996;83:1252-1255
- 62) Helbich TH, Rudas M, Böhm G, Huber S, Wagner T, Taucher S, Wolf G, Mostbeck GH: Randomized in vitro and in vivo evaluation of different biopsy needles and devices for breast biopsy. *Clinical Radiology* 1999;54:56-62.
- 63) Helvie MA, Ikeda DM, Adler DD: Localization and needle aspiration of breast lesions: Complications in 370 cases. *AMJ Am J Roentgenol* 1991;157:711-714.
- 64) Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, Hofer H, Buchmann J, Lampe D.: Minimally invasive stereotaxic vacuum core breast biopsy. *Eur Radiol*. 1998;8(3):377-85.
- 65) Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel-Schulze U, Heinig A, Götz L, Spielmann RP.: Ergebnisse von 6 Monatskontrollen nach Vakuumbiopsie am Mammotome: Bericht über insgesamt 250 Patientinnen. *RoeFo Röntgenkongreß* 1999 VO-206
- 66) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Decker T, Bocker W.: Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur J Radiol*. 2003 Sep;47(3):232-6.

- 67) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:109-110
- 68) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:110
- 69) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:146
- 70) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:147
- 71) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:148
- 72) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:154
- 73) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:173
- 74) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:182
- 75) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:190
- 76) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:196
- 77) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:201

- 78) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:271
- 79) Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag 1996:277
- 80) Hilfiker PR, Caduff R, Pok-Lundquist J, Garzoli E, Marincek B, Kubik-Huch RA.: Ultrasound-guided biopsy of non-palpable breast lesions: correlation with the results of fine-needle aspiration biopsy. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 2000;40(1):41-6
- 81) Hoorntje LE, Peeters PH, Borel Rinkes IH, Verkooijen HM, Pijnappel RM, Mali WP.: Stereotactic large core needle biopsy for all nonpalpable breast lesions? Breast Cancer Res Treat. 2002 May;73(2):177-82
- 82) Hoorntje LE, Schipper ME, Peeters PH, Bellot F, Storm RK, Borel Rinkes IH.: The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: causes of ductal carcinoma-in-situ underestimates with stereotactic 14-gauge needle biopsy. Ann Surg Oncol. 2003 Aug;10(7):748-53
- 83) Horsch K, Giger ML, Vyborny CJ, Venta LA.: Performance of computer-aided diagnosis in the interpretation of lesions on breast sonography. Acad Radiol. 2004 Mar;11(3):272-80.
- 84) Huber S, Wagner M, Medl M, Czembirek H.: Benign breast lesions: minimally invasive vacuum-assisted biopsy with 11-gauge needles patient acceptance and effect on follow-up imaging findings. Radiology. 2003 Mar;226(3):783-90.

- 85) Hung WK, Lam HS, Lau Y, Chan CM, Yip AW.: Diagnostic accuracy of vacuum-assisted biopsy device for image-detected breast lesions. ANZ J Surg. 2001 Aug;71(8):457-60
- 86) Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, Tocino I, Wray AB: Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge, directional, vacuum-assisted biopsy. Radiology 1997;204 (2):485-488
- 87) Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Nowels KW.: Percutaneous removal of benign mammographic lesions: comparison of automated large-core and directional vacuum-assisted stereotactic biopsy techniques. AJR Am J Roentgenol. 1998 Nov;171(5):1325-30
- 88) Jackman RJ, Marzoni FA Jr.: Stereotactic histologic biopsy with patients prone: technical feasibility in 98% of mammographically detected lesions. AJR Am J Roentgenol. 2003 Mar;180(3):785-94
- 89) Jackman RJ, Marzoni FA: Needle localized breast biopsy: why do we fail? Radiology 1997;204:677-684
- 90) Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA Jr, Finkelstein SI, Shepard MJ: Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rate after a long-term follow-up. Radiology 1999;210(3):799-805
- 91) Junkermann H, Anton HW, Krapfl E, Harcos A, von Fournier D.: Clarification of breast lesions using core-cut, drill and fine needle biopsy. Radiologe. 1993 May;33(5):267-70

- 92) Kamphausen BH, Toellner T, Ruschenburg I.: The value of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of the breast: 354 cases with cytohistological correlation. *Anticancer Res.* 2003 May-Jun;23(3C):3009-13.
- 93) Kanji Tanaka, Tetsuji Shoji, Yuji Tominaga, Hiroyuki Nakagawa, Daigo Yamamoto, Hiroshi Kawanishi, Noriko Sakaida, Akiharu Okamura, Koshiro Hioki.: Statistical analysis of diagnostic failure of fine needle aspiration cytology (FNAC) in breast cancer *Journal of Surgical Oncology* Volume 76, Issue 2, Date: February 2001, Pages: 100-105
- 94) Kaufman HJ, Witherspoon LE, Gwin JL Jr, Greer MS, Burns RP.: Stereotactic breast biopsy: a study of first core samples. *Am Surg.* 2001 Jun;67(6):572-5; discussion 575-6.
- 95) Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D.: Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):274-84
- 96) Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Muraier M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Kobrunner SH.: Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer.* 2004 Jan 15;100(2):245-51
- 97) King TA, Farr GH Jr, Cederbom GJ, Smetherman DH, Bolton JS, Stolier AJ, Fuhrman GM.: A mass on breast imaging predicts coexisting invasive carcinoma in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Am Surg.* 2001 Sep;67(9):907-12
- 98) King TA, Hayes DH, Cederbom GJ, Champaign JL, Smetherman DH, Farr GH, Bolton JS, Fuhrman GM.: Biopsy technique has no impact on local recurrence after breast-conserving therapy. *Breast J.* 2001 Jan-Feb;7(1):19-24

- 99) Kleinschmidt O, in Zweifel-Payer: Klinik der bösartigen Geschwulste. Bd. IV. Leipzig: Hirzel; 1927
- 100) Klijanienko J, Cote JF, Thibault F, Zafrani B, Meunier M, Clough K, Asselain B, Vielh P.: Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: Institut Curie's experience with 198 histologically correlated cases. *Cancer*. 1998 Feb 25;84(1):36-41.
- 101) Knight R, Horiuchi K, Parker SH, Ratzner ER, Fenoglio ME.: Risk of needle-track seeding after diagnostic image-guided core needle biopsy in breast cancer. *JSLs*. 2002 Jul-Sep;6(3):207-9.
- 102) Kopans DB: Review of stereotaxic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in nonpalpable breast lesions. *Radiology* 1993;189:665-666.
- 103) Kopans DB: The positive predictive value of mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:521-526.
- 104) Krebs TL, Berg WA, Severson MJ, Magder LS, Goldberg PA, Campassi C, Sun CJ: Large-core Biopsy Guns: Comparison for yield of breast tissue. *Radiology* 2996;200:365-368.
- 105) Kuner R, Pollow K, Lehnert A, Pollow B, Scheler P, Krummenauer F, Casper F, Hoffmann G.: Needle biopsy vs. conventional surgical biopsy - biochemical analysis of various prognostic factors. *Zentralbl Gynakol*. 2000;122(3):160-4
- 106) Lamm RL, Jackman RJ.: Mammographic abnormalities caused by percutaneous stereotactic biopsy of histologically benign lesions evident on follow-up mammograms. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar;174(3):753-6.

- 107) Lannin DR, Silverman JF, Walker C, Pories WJ.: Cost-effectiveness of fine needle biopsy of the breast. *Ann Surg.* 1986 May;203(5):474-80
- 108) Lee AH, Denley HE, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Vujovic P, Macmillan RD, Evans AJ.: Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). *Histopathology.* 2003 Apr;42(4):331-6
- 109) Leifland K, Lagerstedt U, Svane G.: Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions. *Acta Radiol.* 2003 Jul;44(4):387-91
- 110) Leifland K, Lundquist H, Lagerstedt U, Svane G.: Comparison of preoperative simultaneous stereotactic fine needle aspiration biopsy and stereotactic core needle biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Acta Radiol.* 2003 Mar;44(2):213-7
- 111) Leinung ST, R. Keitel, P. Würfl, A. Udelnow, J.-P. Schneider, Th. Schulz, L.-C. Horn, M. Schönfelder.: Nonpalpable MammaCarcinome. Vakuumstanzbiopsische Sicherung und chirurgisches Management: *Zentralbl Chir* 2001;126:793-798
- 112) Liberman L, Sama MP: Cost-Effectiveness of Stereotactic 11-Gauge Directional Vacuum-Assisted Breast Biopsy. *AJR* 2000;175:53-58
- 113) Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP u. Mitarb.: Stereotaxic 14-gauge breast biopsy. How many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 192;1994:793-795.
- 114) Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Morris EA, Abramson AF, Borgen PI.: Percutaneous removal of malignant mammographic lesions at stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Radiology.* 1998 Mar;206(3):711-5

- 115) Liberman L, Gougoutas CA, Zakowski MF, LaTrenta LR, Abramson AF, Morris EA, Dershaw DD: Calcifications highly suggestive of malignancy: comparison of breast biopsy methods. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Jul;177(1):165-72.
- 116) Liberman L, Kaplan JB, Morris EA, Abramson AF, Menell JH, Dershaw DD.: To excise or to sample the mammographic target: what is the goal of stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy? *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Sep;179(3):679-83
- 117) Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP.: Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology.* 1998 Jul;208(1):251-60.
- 118) Liberman L, Vuolo M, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, LaTrenta LR, Polini NM, Rosen PP: Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum- assisted breast biopsy. *AJR* 1999;172:677-681
- 119) Lindgren PG: Percutaneous needle biopsy: A new technique. *Acta Radio Diagn* 1982;23:653-656.
- 120) Litherland JC.: Should fine needle aspiration cytology in breast assessment be abandoned? *Clin Radiol.* 2002 Feb;57(2):81-4
- 121) Lorek A, Wodolazski A.: Compatibility of the results of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy with the histological findings in assessment of focal breast lesions among woman attending the outpatient breast clinic. *Wiad Lek.* 2003;56(3-4):127-31
- 122) Lorenzen J, Welger J, Grzyska B, Adam G.: Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie palpabler Brusttumoren: Ist der Einsatz der Sonographie notwendig? *RöFo Röntgenkongreß* 2002

- 123) M. Memarsadeghi, G. Pfarl, C. Riedl, T. Wagner, M. Rudas, T. H. Helbich.: Die Wertigkeit der 14-Gauge Ultraschall-gezielten Stanzbiopsie bei Brustläsionen: Eigene Resultate im Vergleich mit der Literatur. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N* 2003; 175: 374-380
- 124) Mai KT, Chaudhuri M, Perkins DG, Mirsky D.: Resection margin status in lumpectomy specimens for duct carcinoma of the breast: correlation with core biopsy and mammographic findings. *J Surg Oncol.* 2001 Nov;78(3):189-93
- 125) Mariotti C, Feliciotti F, Baldarelli M, Serri L, Santinelli A, Fabris G, Baccarini M, Maggi S, Angelini L, De Marco M, Lezoche E.: Digital stereotactic biopsies for nonpalpable breast lesion. *Surg Endosc.* 2003 Jun;17(6):911-7. Epub 2003 Mar 14
- 126) Matricardi L, Lovati R, Nazzaro V, Guarneri A, Calzoni G, Gagliano E, Donato F.: The use of echography and US-guided percutaneous puncture in addition to mammography for the detection of malignant breast tumors. *Radiol Med (Torino).* 1992 Apr;83(4):395-401
- 127) McLelland R, Hendrick RE, Zininger MD, Wilcox PA: The American College of Radiology Mammography Accreditation Program. *AJR AM J Roentgenol* 1991;157:473-9
- 128) Meloni GB, Becchere MP, Soro D, Feo CF, Profili S, Dettori G, Trignano M, Navarra G, Canalis GC.: Percutaneous vacuum-assisted core breast biopsy with upright stereotactic equipment. Indications, limitations and results. *Acta Radiol.* 2002 Nov;43(6):575-8

- 129) Meloni GB, Dessole S, Becchere MP, Soro D, Capobianco G, Ambrosini G, Nardelli GB, Canalis GC.: Ultrasound-guided mammotome vacuum biopsy for the diagnosis of impalpable breast lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Nov;18(5):520-4.
- 130) Memarsadeghi M, Bloch N, Steiner B, Taucher S, Wagner T, Rudas M, Helbich TH.: Die ultraschall-gezielte Stanzbiopsie bei palpablen und nicht palpablen Mammaläsionen. Eigene Resultate und Vergleich mit der Literatur. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2003 Mar; 175(3):374-80
- 131) Mendez I, Andreu FJ, Saez E, Sentis M, Jurado I, Cabezuelo MA, Castaner E, Gallardo X, Diaz-Ruiz MJ, Lopez E, Marco V.: Ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed at stereotactic core biopsy. *Breast J.* 2001 Jan-Feb;7(1):14-8.
- 132) Meunier M, Clough K.: Fine needle aspiration cytology versus percutaneous biopsy of nonpalpable breast lesions. *Eur J Radiol.* 2002 Apr;42(1):10-6
- 133) Mickan H: persönliche Mitteilung
- 134) Monticciolo DL, Garrison MH. Fine needle aspiration biopsy of the breast: importance of benign, nonspecific results. *Acad. Radiol.* 1998; 5: 256-60.
- 135) Morris EA, Liberman L, Trevisan SG, Abramson AF, Dershaw DD.: Histologic heterogeneity of masses at percutaneous breast biopsy. *Breast J.* 2002 Jul-Aug;8(4):187-91.
- 136) Nori J, Cariti G, Boeri C, Nori Bufalini F, Bianchi S, Vezzosi V, Di Lollo S: Percutaneous biopsy in the definition of breast lesions: fine needle vs. 14-gauge. *Radiol Med (Torino).* 1998 Jun;95(6):630-4

- 137) Nori J, Cariti G, Masi A, Vivian A, Di Lollo S, Boeri C, Vezzosi V, Nori Bufalini F, Bianchi S.: Histologic microbiopsy with 14 G needle in the diagnosis of breast lesions. Experience with 1000 cases. *Radiol Med (Torino)*. 2001 Jan-Feb;101(1-2):31-8
- 138) Norton LW, Zeligman BE, Pearlman NW: Accuracy and cost of needle localization biopsy. *Arch Surg* 1988;123:947-950.
- 139) Novy DM, Price M, Huynh PT, Schuetz A.: Percutaneous core biopsy of the breast: correlates of anxiety. *Acad Radiol*. 2001 Jun;8(6):467-72.
- 140) Ogawa Y, Kato Y, Nakata B, Yoshikawa K, Kawabata S, Wakasa K, Sakurai M, Sowa M.: Diagnostic potential and pitfalls of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for breast lesions. *Surg Today*. 1998;28(2):167-72
- 141) Okamoto H, Ogawara T, Inoue S, Kobayashi K, Sekikawa T, Matsumoto Y.: Clinical management of nonpalpable or small breast masses by fine-needle aspiration biopsy (FNAB) under ultrasound guidance. *J Surg Oncol*. 1998 Apr;67(4):246-50.
- 142) Oliver DJ, Frayne JR, Sterrett G.: Stereotactic fine needle biopsy of the breast. *Aust N Z J Surg*. 1992 Jun;62(6):463-7
- 143) Orell SR, Farshid G.: False-positive reports in fine needle biopsy of breast lesions. *Pathology*. 2001 Nov;33(4):428-36
- 144) Pandelidis S, Heiland D, Jones D, Stough K, Trapeni J, Suliman Y.: Accuracy of 11-gauge vacuum-assisted core biopsy of mammographic breast lesions. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jan-Feb;10(1):43-7

- 145) Parker SH, Burbank F, Tabar L, et al.: Percutaneous large core breast biopsy: A multi-institutional experience. *Radiology* 1994;193:359-364
- 146) Parker SH, Burbank F: A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology* 1996;200:11-20
- 147) Parker SH, Hopper KD, Yakes WF, Gibson MD, Ownbey JL, Carter TE: Image-directed percutaneous biopsies with a biopsy gun. *Radiology* 1989;171:663-669.
- 148) Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF: Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403-407.
- 149) Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al.: Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology* 1990;176:741-747.
- 150) Peter D, Hagelstein V, Wenke R, Lüttges J, Schreer I.: Ergebnisvergleich von stereotaktisch gesteuerter Stanzbiopsie (SSB) und stereotaktischer Vakuumbiopsie (SVB) am Beispiel der atypisch duktaalen Hyperplasie. *RoeFo Röntgenkongreß 2002 VO8.5*
- 151) Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Rudas M, Wagner T, Memarsdeghi M, Lomoschitz F: Stereotaktische Nadelbiopsie der Brust: Diagnosesicherheit verschiedener Biopsie-Systeme und Nadelkaliber. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr N2002;614-619*
- 152) Pfarl G: Stereotaktische Nadelbiopsie der Brust. Diagnosesicherheit, Falsch-Negativ-Rate und Komplikationsrate verschiedener Biopsiesysteme und Nadelkaliber. *Univ. Wien, Diss. 2001*

- 153) Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH.: Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Feb;180(2):347-51
- 154) Philpotts LE, Shaheen NA, Carter D, Lange RC, Lee CH: Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge needle and automatic gun. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:683-687.
- 155) Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ et al.: Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology* 2001; 219: 785-92.
- 156) Piubello Q, Montemezzi S, D'Atri C.: Breast calcifications with percutaneous vacuum-assisted biopsy diagnosis of malignancy or atypical hyperplasia: correlations with surgical findings. *Pathologica.* 2002 Dec;94(6):299-305
- 157) R. Schulz-Wendtland U. Aichinger, S. Krämer, M. Tartsch, I. Kuchar, A. Magener, W. Bautz.: Sonographisch gezielte Stanzbiopsie: Wie viele Biopsiezylinder sind notwendig? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 2003 Jan;175(1):94-8.
- 158) Rao A, Parker S, Ratzner E, Stephens J, Fenoglio M.: Atypical ductal hyperplasia of the breast diagnosed by 11-gauge directional vacuum-assisted biopsy. *Am J Surg.* 2002 Dec;184(6):534-7
- 159) Reinikainen HT, Rissanen TJ, Piippo UK, Paivansalo MJ.: Contribution of ultrasonography and fine-needle aspiration cytology to the differential diagnosis of palpable solid breast lesions. *Acta Radiol.* 1999 Jul;40(4):383-9.

- 160) Renshaw AA.: Can mucinous lesions of the breast be reliably diagnosed by core needle biopsy? Am J Clin Pathol. 2002 Jul;118(1):82-4
- 161) Reuter FG: Preliminary report - NEXT - 85. National Conference on radiation Control. Proceedings of the 18th Annual Conference of Radiation Program Directors 1986;Publication no. 86-2
- 162) Reutter N, Gullotta U.: Effects of stereotaxic puncture biopsy on breast diagnosis in a general hospital Röntgenpraxis. 2001;54(1):26-34.
- 163) Rinast E, Scheler P, Meyer-Johann U, Hoffmann G.: Minimal invasive Diagnostik und Therapie von Mammaläsionen mit dem digitalen Stereotaxiegerät Mammotome. RoeFo Röntgenkongreß 1999 VO-208
- 164) Rotter K, Haentschel G, Koethe D, Goetz L, Bornhofen-Poschke A, Lebrecht A, Kolbl H, Heywang-Koebrunner S: Evaluation of mammographic and clinical follow-up after 755 stereotactic vacuum-assisted breast biopsies. Am J Surg. 2003 Aug;186(2):134-42.
- 165) Rotter K, Lampe D, Buchmann J, Heywang-Köbrunner SH.: Ergebnisse der Nachresektion nach stereotaktisch- gestützter Vakuumbiopsie (VB): 235 Fälle. RoeFo Röntgenkongreß 2001 VO46.7
- 166) Salomon A: Beiträge zur Pathologie und Klinik der MammaCarcinome. Arch Klein Chir 1913;101:573-668
- 167) Sauer T, Myrvold K, Lomo J, Anderssen KY, Skaane P.: Fine-needle aspiration cytology in nonpalpable mammographic abnormalities in breast cancer screening. Results from the breast cancer screening programme in Oslo 1996-2001. Breast. 2003 Oct;12(5):314-9.

- 168) Schaumlöffel-Schulze U, Heywang-Köbrunner S. H, H. Höfer, D. Lampe, J. Buchmann, R. P. Spielmann.: Minimal invasive stereotaktische Vakuumbiopsie der Brust - ein neues diagnostisches Verfahren: Eine Demonstration Roe Fo 1998;168 suppl: 166
- 169) Schaumlöffel-Schulze U, Heywang-Köbrunner SH, Alter C, Lampe D, Buchmann J.: Diagnostische Vakuumbiopsie der Brust - Ergebnisse von 600 Patienten. RoeFo Röntgenkongreß 1999 VO-205
- 170) Schoonjans JM, Brem RF.: Fourteen-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. J Ultrasound Med. 2001 Sep;20(9):967-72.
- 171) Scott WC: Establishing mammographic criteria for recommending surgical biopsy. Report of the Council on Scientific Affairs. American Medical Association 1989
- 172) Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V.: False-negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. Cancer. 2003 Apr 15;97(8):1824-31
- 173) Shahla Masood, Asif Loya, Walid Khalbuss.: Is core needle biopsy superior to fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of papillary breast lesions? Diagnostic Cytopathology Volume 28, Issue 6, Date: June 2003, Pages: 329-334
- 174) Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS.: Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? J Clin Pathol. 2001 Oct;54(10):762-5

- 175) Siegmann K, Wersebe A, Fischmann A, Fersis N, Vogel U, Claussen CD, Müller-Schimpfle M Digital-stereotaktische Vakuumbiopsie der Mamma – Erfolg, histologische Sicherheit, Komplikationen und subjektive Patientenbewertung RoeFo Röntgenkongreß 2002 VO8.4
- 176) Siegmann KC, Wersebe A, Fischmann A, Fersis N, Vogel U, Claussen CD, Müller-Schimpfle M: Stereotaktische Vakuumbiopsie mammographisch detektierter Läsionen - Erfolg, histologische Sicherheit, Patientenakzeptanz und BI-RADS™-korrelierte Indikationsoptimierung. Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 2003 Jan;175(1):99-104
- 177) Siegmann KC, Wersebe A, Fersis N, Vogel U, Claussen CD, Müller-Schimpfle M.: Digital-stereotaktische Vakuumsaugbiopsie der weiblichen Brust – Optimierte Indikationsstellung durch BI-RADS-Klassifikation. RoeFo Röntgenkongreß 2001 VO46.3
- 177a)Fischmann A, Pietsch-Breitfeld B, Müller-Schimpfle M, Siegmann K, Wersebe A, Rothenberger-Janzen K, Claussen CD, Janzen J: Radiologisch-histopathologische Korrelation von Mikrokalzifikationen in 11-G-Vakuumbiopsaten – eine Analyse von insgesamt 3196 Proben. RÖFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 2004 Apr;176(4):538-43
- 178) Sittek H, Perlet C, Helmberger R, Linsmeier E, Kessler M, Reiser M.: Computer-assisted analysis of mammograms in routine clinical diagnosis. Radiologe. 1998 Oct;38(10):848-52.
- 179) Sittek H, Perlet C, Schneider P, Untch M, Kolopenko T, Reiser M.: Stereotaktische Vakuum-Biopsie in liegender und sitzender Position. Radiologe. 2002 Jan;42(1):19-24.

- 180) Smyczek-Gargya B, Krainick U, Muller-Schimpfle M, Mielke G, Mayer R, Siegmann K, Mehnert F, Vogel U, Ruck P, Wallwiener D, Fersis N.: Large-core needle biopsy for diagnosis and treatment of breast lesions. Arch Gynecol Obstet. 2002 Aug;266(4):198-200
- 181) Sneige N, Lim SC, Whitman GJ, Krishnamurthy S, Sahin AA, Smith TL, Stelling CB.: Atypical ductal hyperplasia diagnosis by directional vacuum-assisted stereotactic biopsy of breast microcalcifications. Considerations for surgical excision. Am J Clin Pathol. 2003 Feb;119(2):248-53.
- 182) Soo MS, Baker JA, Rosen EL.: Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. AJR Am J Roentgenol. 2003 Apr;180(4):941-8.
- 183) Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D.: Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy. Arch Surg. 2003 Jul;138(7):796-800.
- 184) Suchocki S, Luczynski K, Szymczyk A, Piec P.: Fine-needle biopsy of the breast in the material of Gynecology and Obstetrics Hospital in Walbrzych. Ginekol Pol. 2002 Nov;73(11):1113-6
- 185) Svane G, Silfverswärd C. Stereotaxic needle biopsy of non-palpable breast lesions. Cytologic and histopathologic findings. Acta Radiol. 1983; 24: 283-8.
- 186) Tardivon AA, Guinebretiere JM, Dromain C, Vanel D.: Imaging and management of nonpalpable lesions of the breast. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 2002 May;174(5):614-9
- 187) Thurfjell E.: Mammography screening methods and diagnostic results. Acta Radiol Suppl. 1995;395:1-22.

- 188) Thurfjell EL, Lernevall KA, Taube AA: Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program. *Radiology*. 1994 Apr;191(1):241-4.
- 189) Tournegros JM, Mouriquand J.: Fine needle biopsy of sub-clinical breast lesions under ultrasonographic control. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1994;23(1):8-12.
- 190) Travade A, Isnard A, Bagard C, Bouchet F, Chouzet S, Gaillot A, Vilmant R.: Stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy: experience with 249 patients. *J Radiol*. 2002 Sep;83(9 Pt 1):1063-71.
- 191) Verkooijen HM, Borel Rinkes IH, Peeters PH, Landheer ML, van Es NJ, Mali WP, Klinkenbijn JH, van Vroonhoven TJ.: Impact of stereotactic large-core needle biopsy on diagnosis and surgical treatment of nonpalpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2001 Apr;27(3):244-9
- 192) Verkooijen HM, Peterse JL, Schipper ME, Buskens E, Hendriks JH, Pijnappel RM, Peeters PH, Borel Rinkes IH, Mali WP, Holland R.: Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *Eur J Cancer*. 2003 Oct;39(15):2187-91
- 193) Verkooijen HM.: Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer*. 2002 Jun 20;99(6):853-9
- 194) Villarreal-Chavez R, Escobedo-Lobaton JM, Benavides-de-Anda L.: Mammary tumor puncture with fine needle. *Ginecol Obstet Mex*. 1996 Jul;64:316-8

- 195) Wei Sun, Ailing Li, Fleurette Abreo, Elba Turbat-Herrera, Warren D. Grafton.: Comparison of fine-needle aspiration cytology and core biopsy for diagnosis of breast cancer Diagnostic Cytopathology Volume 24, Issue 6, Date: June 2001, Pages: 421-425
- 196) Wetter D, Otto R.: Vacuum needle biopsy of the breast with digital stereotaxic control--initial experiences with the Mammotome in Baden. Schweiz Rundsch Med Prax. 2001 Sep 13;90(37):1582-6.
- 197) White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF.: Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. Ann Surg. 2001 Jun;233(6):769-77
- 198) Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA, Watkin WG, Sener SF, Bilimoria MB, Barrera E Jr, Winchester DP.: Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. Arch Surg. 2003 Jun;138(6):619-22; discussion 622-3
- 199) Won B, HE Reynolds, CL Lazaridis, and VP Jackson.: Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ of the breast using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease. AJR 1999;173:227-229
- 200) Wunderbaldinger P, Helbich Th, Mostbeck GH, Turetschek K, Wolf G: A prospective randomized comparison of sitting and prone position of stereotaxic core breast biopsy. Radiologe 1997;37:629-635.
- 201) Zardawi I, Hearnden F, Meyer P, Trevan B.: Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of impalpable breast lesions in a rural setting: comparison of cytology with imaging and final outcome. Acta Cytol. 1999; 43: 163-8.

7 Anhang

Biopsieprotokoll - Muster

Institut für Mammadiagnostik

Institut für Mammadiagnostik
Prof. Dr. V. Barth / Dr. J. Herrmann
Radiologische Gemeinschaftspraxis

Hirschlandstraße 93
73730 Esslingen / Neckar
Telefon: (07 11) 30 51 10-30
Fax: (07 11) 30 51 10-38

E-Mail: anmeldung@imze.de
Homepage: www.imze.de
Hotline für dringende Fälle: (07 11) 30 51 10-50

Institut für Mammadiagnostik
Hirschlandstraße 93
73730 Esslingen / Neckar

Protokoll über die interventionelle Mammadiagnostik

Name: Telefon-Nummer:
Vorname:
Geburtsdatum: Untersuchungstag:
Indikation/Fragestellung:

A Untersuchungsart Stanzbiopsie (Gewebeprobe) der Brust
 Vakuumsaugstanzbiopsie der Brust sonografisch
 Feinnadelbiopsie digitalstereotaktisch
 stereotaktisch
 andere

Punktionstelle rechts links andere

Untersuchungsdauer: Anästhesie:

Prämedikation keine sonstige:

B Ursachen für misslungene oder unvollständige Untersuchung:

Komplikationen während und unmittelbar nach der Untersuchung: keine
 Hämatombildung geringfügig stärker ausgedehnt

Vorläufiges Untersuchungsergebnis:
Zuhause besonders beachten:

Sollten Probleme auftreten (grosser Begleiterguss, starke Schmerzen u. ä.) rufen Sie uns unter der Praxis-Nr. an oder über unsere Hotline (07 11 / 30 51 10-50)

C Spätkomplikationen: keine folgende (bitte genau beschreiben)
.....
.....
.....
.....

Schwester/MTA:
Unterschrift des Röntgen-Artes:

Damit wir Sie noch besser und schneller behandeln können, bitten wir Sie noch umseitigen Fragebogen auszufüllen und uns in ca. 8 Tagen zurückzusenden.

Relevante Komplikationsraten

Bei 554 Patientinnen erfolgte die Diagnostik per Feinnadelbiopsie oder Vakuumbiopsie jeweils sonographisch oder digitalstereotaktisch gesteuert. 388 Patientinnen sendeten die Protokolle nach 8 Tagen wieder zurück, gemäß einer Rücklauftrate von 70%.

Tabelle 6 Komplikationsraten

Biopsiemethode	Hämatomrate	relevante Blutung
Feinnadelbiopsien (sonographisch oder stereotaktisch)	19% (61/325)	Keine
Vakuumbiopsien (sonographisch oder stereotaktisch)	37% (24/63)	1,5% (1/63)

Ergebnisse im Vergleich aufgeschlüsselt nach Patientenzahlen

		FNA	Sono-FNB	Stereo-FNB	Vakuumbiopsie	FNA+FNB
	NPV	144/157 91,71%	242/264 91,66%	130/134 97,01%	65/66 98,48%	74/75 98,66%
A) Benigne Diagnosen	Falsch-Positiv-Rate	7/310 2,25%	22/521 4,22%	2/201 0,99%	0/81 0%	1/171 0,58%
	Spezifität	144/151 95,36%	242/264 91,66%	130/132 98,48%	65/65 100%	74/75 98,66%
	NPV*	32/32 100%	51/53 96,23%	36/36 100%	25/25 100%	17/17 100%
1. Fibroadenom	Falsch-Positiv-Rate	0/310 0%	2/521 0,38%	0/201 0%	0/81 0%	0/171 0%
	Spezifität*	32/32 100%	51/53 96,23%	36/36 100%	25/25 100%	17/17 100%
	NPV*	7/12 58,33%	9/9 100%	2/3 66,67%	3/3 100%	6/6 100%
2. Ductale Hyperplasie	Falsch-Positiv-Rate	1/310 0,32%	1/521 0,17%	1/201 0,49%	0/81 0%	0/171 0%
	Spezifität*	7/8 87,5%	9/10 90%	2/3 66,67%	3/3 100%	6/6 100%
	NPV	6/6 100%	16/16 100%	5/5 100%	X	3/3 100%
3. Mastitis	Falsch-Positiv-Rate	1/310 0,32%	0/521 0%	0/201 0%	X	0/171 0%
	Spezifität	6/7 85,71%	16/16 100%	5/5 100%	X	3/3 100%
	NPV*	9/10 90%	9/9 100%	1/1 100%	12/12 100%	4/4 100%
4. Papillom	Falsch-Positiv-Rate	0/310 0%	0/521 0%	0/201 0%	0/81 0%	0/171 0%
	Spezifität*	9/9 100%	9/9 100%	1/1 100%	12/12 100%	4/4 100%
	NPV*	31/41 75,6%	57/76 75%	17/20 85%	5/6 83,33%	24/25 96%
5. Mastopathie ohne Kalk	Falsch-Positiv-Rate	5/310 1,61%	18/521 3,45%	1/201 0,49%	0/81 0%	1/171 0,58%
	Spezifität*	31/36 86,11%	57/75 76%	17/18 94,44%	5/5 100%	24/25 96%
	NPV*	2/2 100%	4/4 100%	8/8 100%	X	X
6. Lipom	Falsch-Positiv-Rate	0/310 0%	0/521 0%	0/201 0%	X	X
	Spezifität*	2/2 100%	4/4 100%	8/8 100%	X	X
	NPV*	3/3 100%	6/7 85,71%	1/1 100%	X	3/3 100%
7. Fibrose	Falsch-Positiv-Rate	0/310 0%	1/521 0,17%	0/201 0%	X	0/171 0%
	Spezifität*	3/3 100%	6/7 85,71%	1/1 100%	X	3/3 100%
	NPV*	8/8 100%	17/17 100%	8/8 100%	X	8/8 100%
8. Fibrom	Falsch-Positiv-Rate	0/310 0%	0/521 0%	0/201 0%	X	0/171 0%
	Spezifität*	8/8 100%	17/17 100%	8/8 100%	X	8/8 100%
	NPV*	13/13 100%	16/16 100%	2/2 100%	1/1 100%	X
9. Zysten	Falsch-Positiv-Rate	0/310 0%	0/521 0%	0/201 0%	0/81 0%	X
	Spezifität*	13/13 100%	16/16 100%	2/2 100%	1/1 100%	X
	NPV*	33/33 100%	55/55 100%	47/47 100%	18/18 100%	9/9 100%
10. Mastopathien mit benignen Verkalkungen	Falsch-Positiv-Rate	0/310 0%	0/521 0%	0/201 0%	0/81 0%	0/171 0%
	Spezifität*	33/33 100%	55/55 100%	47/47 100%	18/18 100%	9/9 100%
	NPV*	X	2/2 100%	2/2 100%	X	X
11. Ductektasie	Falsch-Positiv-Rate	X	0/521 0%	0/20 0%	X	X
	Spezifität*	X	2/2 100%	2/2 100%	X	X
	NPV*	X	X	1/1 100%	X	X
12. Hämangiom	Falsch-Positiv-Rate	X	X	0/201 0%	X	X
	Spezifität*	X	X	1/1 100%	X	X
	NPV*	X	X	X	1/1 100%	X
13. Hamartom	Falsch-Positiv-Rate	X	X	X	0/81 0%	X
	Spezifität*	X	X	X	1/1 100%	X

		FNA	Sono-FNB	Stereo-FNB	Vakuumbiopsie	FNA+FNB
	PPV	145/151 95,63%	235/257 91,44%	65/67 97,01%	15/15 100%	95/96 98,95%
B) Maligne Diagnosen	Falsch-Negativ-Rate	15/310 4,83%	22/521 4,22%	4/201 1,99%	1/81 1,23%	1/171 0,58%
	Sensitivität	144/159 90,56%	235/257 91,44%	65/69 95,65%	15/16 93,75%	95/96 98,95%
<i>a) High-risk-lesions</i>						
	PPV*	7/8 87,5%	10/11 90,91%	10/11 90,91%	3/3 100%	3/3 100%
1. DCIS	Falsch-Negativ-Rate	3/310 0,96%	1/521 0,17%	0/201 0%	1/81 1,23%	0/171 0%
	Sensitivität*	7/10 70%	10/11 90,91%	10/10 100%	3/4 75%	3/3 100%
	PPV*	X	3/3 100%	2/2 100%	2/2 100%	X
2. LCIS	Falsch-Negativ-Rate	1/310 0,32%	0/521 0%	1/201 0,49%	0/81 0%	X
	Sensitivität*	0/1 0%	3/3 100%	2/3 66,67%	2/2 100%	X
	PPV*	X	X	5/6 83,33%	3/3 100%	1/1 100%
3. ADH	Falsch-Negativ-Rate	1/310 0,32%	X	0/201 0%	0/81 0%	0/171 0%
	Sensitivität*	0/1 0%	X	5/5 100%	3/3 100%	1/1 100%
<i>a) Carcinome</i>						
	PPV*	129/134 96,26%	179/194 92,26%	35/35 100%	4/4 100%	86/87 98,85%
1. Ductales Mamma-Ca	Falsch-Negativ-Rate	9/310 2,9%	15/521 2,88%	3/201 1,49%	0/81 0%	1/171 0,58%
	Sensitivität*	129/138 93,47%	179/194 92,27%	35/38 92,1%	4/4 100%	86/87 98,85%
	PPV*	7/8 87,5%	33/37 89,19%	9/9 100%	2/2 100%	5/5 100%
2. Lobuläres Mamma-Ca	Falsch-Negativ-Rate	0/310 0%	4/521 0,77%	0/201 0%	0/81 0%	0/171 0%
	Sensitivität*	7/7 100%	33/37 89,19%	9/9 100%	2/2 100%	5/5 100%
	PPV*	X	3/3 100%	2/2 100%	1/1 100%	X
3. Tubuläres Mamma-Ca	Falsch-Negativ-Rate	1/310 0,32%	0/521 0%	0/201 0%	0/81 0%	X
	Sensitivität*	0/1 0%	3/3 100%	2/2 100%	1/1 100%	X
	PPV*	X	1/1 100%	X	X	X
4. Apokrines Ca	Falsch-Negativ-Rate	X	0/521 0%	X	X	X
	Sensitivität*	X	1/1 100%	X	X	X
	PPV*	1/1 100%	X	X	X	X
5. Inflammatorisches M-Ca	Falsch-Negativ-Rate	0/310 0%	X	X	X	X
	Sensitivität*	1/1 100%	X	X	X	X
	PPV*	X	2/2 100%	X	X	X
6. Cystosarkoma phylloides	Falsch-Negativ-Rate	X	0/521 0%	X	X	X
	Sensitivität*	X	2/2 100%	X	X	X
	PPV*	X	1/2 50%	X	X	X
7. Mucinöses-Ca	Falsch-Negativ-Rate	X	1/521 0,17%	X	X	X
	Sensitivität*	X	1/2 50%	X	X	X
	PPV*	X	2/3 66,67%	2/2 100%	X	X
8. Ducto-lobuläres M-Ca	Falsch-Negativ-Rate	X	1/521 0,17%	0/201 0%	X	X
	Sensitivität*	X	2/3 66,67%	2/2 100%	X	X
	PPV*	X	1/1 100%	X	X	X
9. Plattenepithel-Ca	Falsch-Negativ-Rate	X	0/521 0%	X	X	X
	Sensitivität*	X	1/1 100%	X	X	X

Graphische Darstellung der wichtigsten Ergebnisse

Sensitivität und Spezifität diverser transkutaner Biopsiemethoden

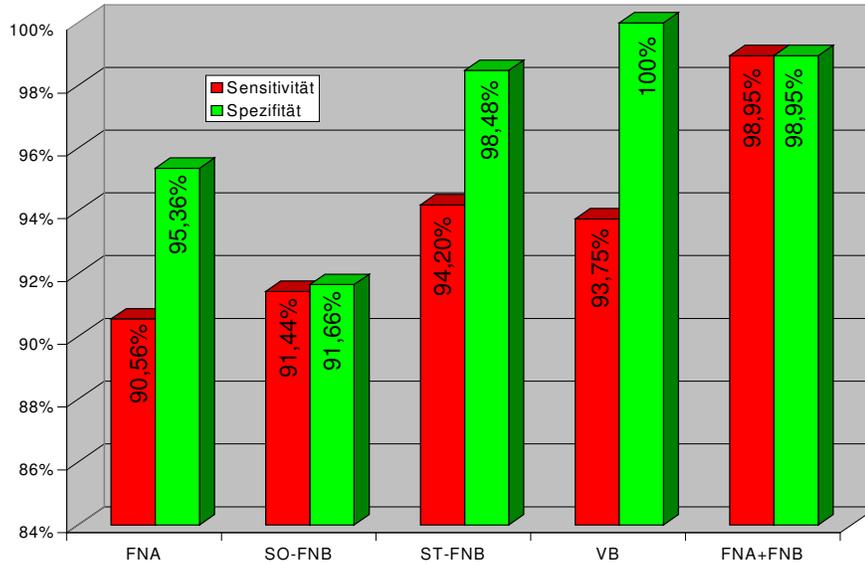


Abb.32 Sensitivität und Spezifität diverser transkutaner Biopsiemethoden

PPV und NPV diverser Biopsiesysteme

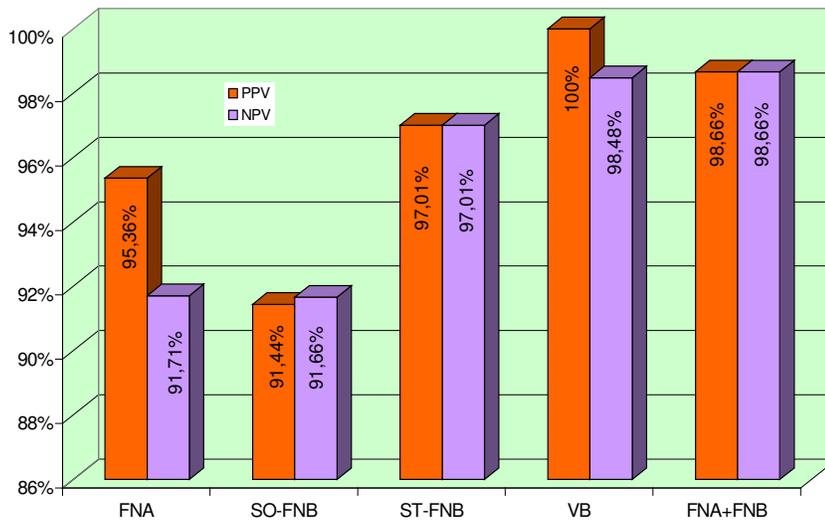


Abb. 33 PPV und NPV diverser Biopsiemethoden

Abb. 34 Falsch-Positiv und Falsch-Negativ-Rate diverser Biopsiesysteme

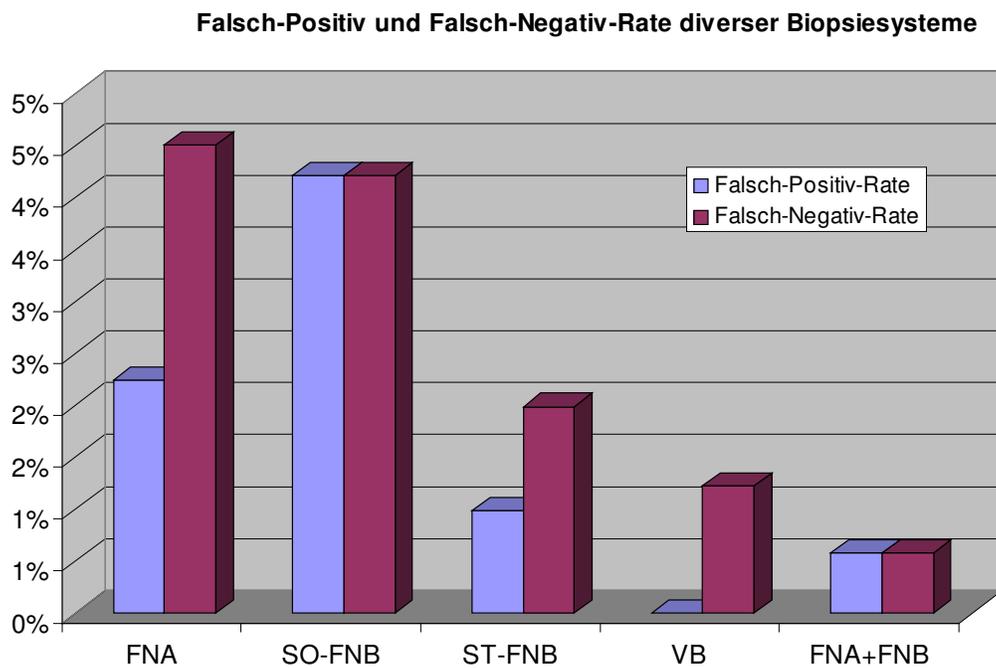
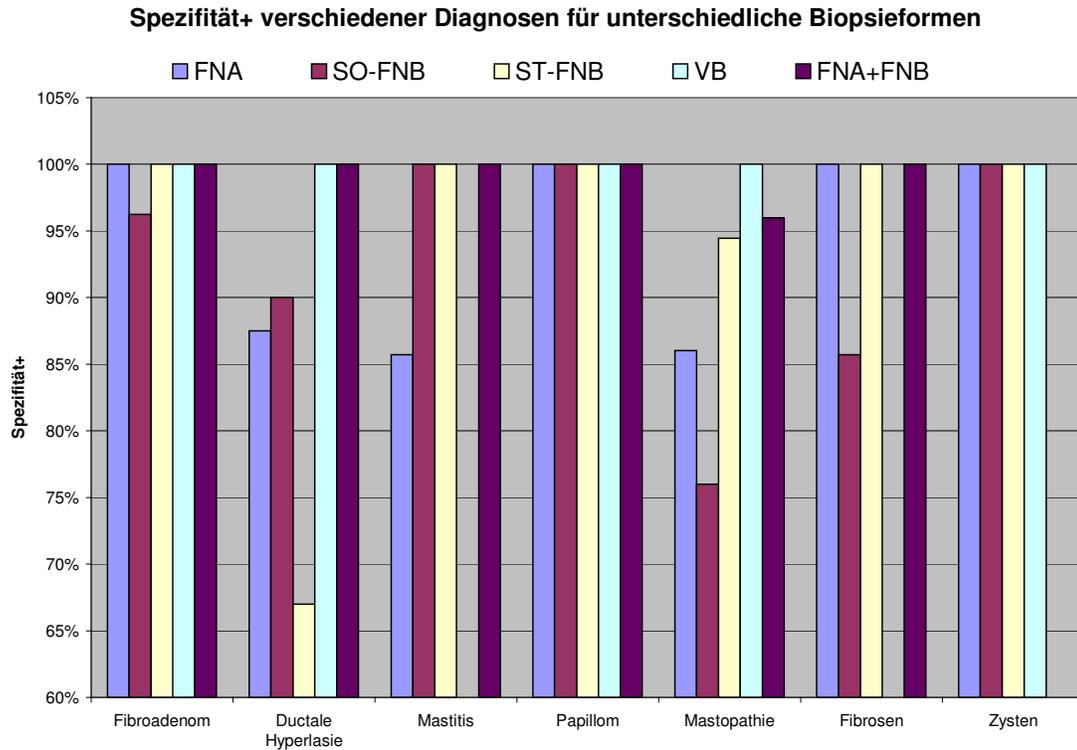


Abb. 35 Spezifität+ verschiedener Diagnosen für unterschiedliche Biopsieformen



Sensitivitäten+ verschiedener Diagnosen für unterschiedliche Biopsiearten

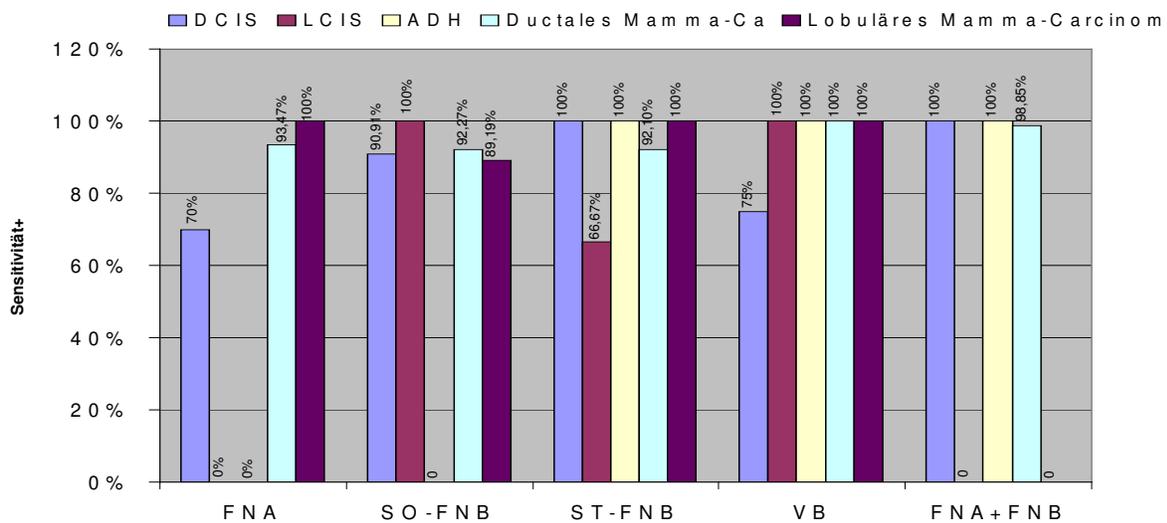


Abb.36 Sensitivitäten+ verschiedener Diagnosen für diverse Biopsiearten

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meiner geliebten Frau, Dr. med. Coscina Weining, bedanken, welche meine Arbeit unermüdlich etliche Male Korrektur gelesen und auf Verständlichkeit geprüft hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med Volker Barth für die Überlassung dieses Themas, die zahlreichen Hilfestellungen und für die umgehenden Korrekturen.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens und der sinnvollen Kritik bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Müller-Schimpfle.

Ich bedanke mich bei meinen lieben Schwiegereltern Sylvia Weining und Dipl.-Ing. Hans-Karl Weining für die zahlreichen Hilfen zur rechten Zeit und das geduldige Korrekturlesen. Danke für alles.

Ich bedanke mich weiterhin bei Frau Sabine Neher, für ihre kompetente Hilfe.

Für die methodische Beratung danke ich Herrn Dr. med. Thomas Hildenbrand.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Oliver Wild für die Zusammenstellung des Datensatzes aus dem Computerarchiv des IMZE.

Weiterhin möchte ich bei Frau Adelheid Klauser für Ihre Unterstützung bedanken.

Für die statistische Betreuung meiner Arbeit bedanke ich mich sehr herzlich bei der Statistikerin Frau Dr. Deborah Mowll und Frau Dr. Petra Krause.

Lebenslauf Oskar Weining-Klemm

geb. Klemm

- 22.2.1969 geboren in Berlin-Zehlendorf
- 1988 Abitur am Theodor-Heuss-Gymnasium in Esslingen a.N.
- 1990 Staatsexamen zum medizinisch technischen
Radiologieassistenten an der Medizinisch Technischen Akademie
Esslingen
- 1990-91 Zivildienst u.a. in der kinderradiologischen Abteilung der
Universität Heidelberg und der Kinderintensivstation an den
Städtischen Kliniken Esslingen
- 1991 Heirat mit Coscina Weining
- 1997 Physikum an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 2000 1. Staatsexamen der Humanmedizin in Tübingen
- 2002 2. Staatsexamen der Humanmedizin in Tübingen
- 27.11.2003 3. Staatsexamen der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-
Universität Tübingen und Abschluss des Studiums