

Diplomarbeit

Interventionelle Diagnostik von Mammatumoren

Vergleich von ultraschallgezielter Core-Cut Biopsie mit der ultraschallgezielten Vakuumbiopsie

eingereicht von

Jakob Mandl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Michael Fuchsjäger

Dr. Eva Maria Hassler

Graz, im März 2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im März 2016

Jakob Mandl eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei **Prof. Dr. Michael Fuchsjäger** für die Bereitstellung des Themas und der Studie bedanken. Ebenfalls bedanken möchte ich mich für die gute Unterstützung vor und während der Diplomarbeit und die verlässliche Erreichbarkeit bei Fragen jeglicher Art. Er hat zu einem großen Teil Anteil an meinem Interesse an der Bildgebung der Brust und verdeutlichte mir früh, wie entscheidend die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Radiologie in allen Bereichen ist.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Frau **Dr.in Eva Maria Hassler** für die Betreuung der Studie und die Hilfestellung im Prozess der Erstellung der Arbeit. Sie war mir zu jederzeit persönlich wie auch fachlich eine große Hilfe.

Dankend erwähnen möchte ich ebenfalls das Team der Brustambulanz an der Klinischen Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik um **Dr.in Sabine Oswald** und **Dr. Christopher Spreizer** für die Biopsien sowie **Prof. Dr. Peter Regitnig** vom Universitätsinstitut für Pathologie, der mir in der Auswertung der Histologie eine große Hilfe war.

Ein weiteres Dankschön ergeht an meine Familie, allen voran meiner Mutter **Sonja** und meiner Lebensgefährtin **Lara**, für die Unterstützung und Nachsicht während des Studiums und der Arbeit selbst. Ohne sie wäre ich nicht dort, wo ich heute stehe und der, der ich heute bin.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei all meinen Kolleginnen, Kollegen, Freundinnen und Freunden, welche die Studienzeit zu einem ganz besonderen Lebensabschnitt gemacht haben.

Zusammenfassung

Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Neoplasie der Frau in der westlichen Welt. Neben den Vorläuferläsionen existieren eine Vielzahl benigner Tumoren, die als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden müssen. Mit Mammographie, Ultraschall und Magnetresonanztomographie sind wichtige diagnostische Verfahren im klinischen Alltag verfügbar. Zusätzlich sind radiologisch gezielte Biopsieverfahren üblich, um frühzeitig eine histologische Diagnose stellen zu können und die weitere Therapieplanung vornehmen zu können. Die Stanzbiopsie und die Vakuumbiopsie sind klinischer Standard geworden. Ziel der Untersuchung war es Stanzbiopsie und die Vakuumbiopsie vergleichend zu evaluieren.

Methoden

In einer prospektiven Studie wurden zwei PatientInnenkollektive vergleichend und randomisiert mit unterschiedlichen Biopsieverfahren untersucht. Eine Gruppe wurde mittels ultraschallgezielter Stanzbiopsie, die andere mittels ultraschallgezielter Vakuumbiopsie biopsiert. Die Untersuchungszeit von Beginn der Hautinzision bis zur Entnahme der letzten Probe wurde gemessen. Die histopathologischen Schnitte wurden vermessen und nach Qualität bewertet. Im Anschluss an das Verfahren wurden die Patientinnen mittels Fragebogen zu Biopsie im Hinblick auf Zufriedenheit, Dauer und Schmerzen befragt.

Ergebnisse

Die Zwischenauswertung mit 23 Patientinnen (n=13, Gruppe 1, Stanzbiopsie; n=10, Gruppe 2, Vakuumbiopsie) zeigte histologisch unterschiedliche Diagnosen. 8 Patientinnen wurden im Haus operiert. In 5/6 Fällen in Gruppe 1 zeigte sich eine Bestätigung der Biopsiehistologie. In einem Fall wurde die Diagnose hochgestuft. In Gruppe 2 wurde bei zwei Patientinnen die Diagnose bestätigt. Die histologische Qualität wurde bezogen auf Quetschung in Gruppe 1 in 4/13 Fällen (Gruppe 2 1/10) als „schlecht beurteilbar“ und in 9/13 Fällen (Gruppe 2 9/10) als „gut beurteilbar“ eingestuft. Die Schnittflächengröße war in Gruppe 1 signifikant niedriger (Mittelwert $28,9 \text{ mm}^2$ / $275,2 \text{ mm}^2$ / $p=0,000$), die $\text{mm}^2/\text{Partikel}$ ebenfalls

(5,4 mm² / 44,3 mm² / $p=0,000$). Die Dauer der Biopsie war in Gruppe 1 nicht signifikant höher (Mittelwert 04:43 min / 03:13 min / $p=0,101$). Die Ergebnisse der Patientinnenbefragung waren für Zufriedenheit mit Schmerz (Mittelwert 1,69 / 1,1 / $p=0,376$), Zufriedenheit mit Dauer (9,46 / 10 / $p=0,563$) und Zufriedenheit gesamt (9,85 / 10 / $p=0,563$) nicht signifikant.

Diskussion

Obwohl sich die Vakuumbiopsie nicht in allen untersuchten Bereichen signifikant von der Stanzbiopsie unterschied, war sie die Schnittfläche und Fragmentierung betreffend überlegen. In den anderen Bereichen bedarf es weiteren Untersuchungen und größeren Stichproben.

Abstract

Introduction

Breast cancer is the most common carcinoma in women. Besides pre-cancerous lesions there are different benign tumors, which have to be considered as differential diagnoses. Mammography, ultrasound and MRI are the basic radiological instruments to assess suspicious findings. Minimally invasive biopsy systems enable radiologists to acquire histological specimens for safe diagnosis and advanced therapy. Core-needle biopsy (CNB) and vacuum-assisted biopsy (VAB) are the most used systems. The goal of the current study was to assess the value of CNB and VAB.

Materials & Methods

This prospective randomized study compared two groups by using two different biopsy systems on 23 women (n=13, group-1 CNB; n=10, group-2, VAB) from June 2015 to March 2016. Randomized, group-1 was biopsied with ultrasound-guided CNB, the group-2 with ultrasound-guided VAB. Duration of biopsy, starting from incision to the end of procedure, was measured. Histopathological quality of specimens was evaluated by total cut area, area-by-particle and presence of squeezing artifacts. All patients were asked to fill out a questionnaire to assess satisfaction with biopsy related pain, duration and overall contentment with the procedure.

Results

Different diagnoses were found in 23 patients. 8 patients overall had surgical resection at our institution. In 5/6 patients in group-1 histopathology diagnosis after surgery was, in one women it was upgraded. In 2/2 patients in group-2 histopathology after surgery confirmed the results of VAB. Histopathological quality and squeezing artifacts resulted in "good-assessability" in 9/13 patients in group-1 and 9/10 patients in group-2, and in "bad-assessability" in 4/13 in group-1 and 1/10 patients in group-2. The total cut area was in group-1 significantly lower (mean 28.9 mm²/275.2 mm²/p=0.000) as was the area-by-particle (5.4 mm²/44.3 mm²/p=0.000). The duration of biopsy was not significantly higher in group-1 compared to group-2 (mean 04:43 min/03:13 min/p=0.101). The questionnaire

showed no significance in pain (mean 1,69/1,1/ $p=0.376$), duration (9.46/10/ $p=0.563$) or overall contentment (9.85/10/ $p=0.563$).

Discussion

Although there wasn't a significant advantage for VAB compared to CNB in all measured areas, VAB was superior in "total cut area" and "area-by-particle". For the other areas further studies need to be held.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Der Mammatumor	1
1.1.1 Maligne Tumoren der Brust	3
1.1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	3
1.1.1.2 Histopathologische Einteilung	6
1.1.1.2.1 Intraepitheliale Neoplasie (IN) oder Carcinoma in situ (CIS)	6
1.1.1.2.2 Das Mammakarzinom	7
1.1.1.3 Prognose(n)	8
1.1.1.4 Therapie	9
1.1.2 Benigne Tumoren der Brust	11
1.1.2.1 Fibroadenom	11
1.1.2.2 Papillom	11
1.1.2.3 Hamartom	12
1.1.2.4 Seltene gutartige Tumoren	12
1.2 Nicht invasive Diagnostik von Brustläsionen	13
1.2.1 Mammographie	13
1.2.2 Ultraschall der Brust	17
1.2.2.1 Einsatzgebiete des Ultraschalls in der Brust	17
1.2.2.2 Technik und Durchführung	18
1.2.2.3 Befundkriterien	19
1.2.3 MRT der Brust	21
1.3 Minimalinvasive Diagnostik von Brustläsionen	23
1.3.1 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNA)	23
1.3.2 Stanzbiopsie („core needle biopsy“ - CNB)	23
1.3.3 Vakuumbiopsie („vacuum assisted (breast) biopsy“ – VA(B)B)	25
2 MATERIAL UND METHODEN	27
2.1 Zielsetzung	27
2.2 Studienaufbau und Durchführung	27
2.3 Patientinnenkollektiv	29

2.4	Materialien	30
2.5	Datenerhebung	30
2.6	Auswertung	30
2.7	Datenschutz	30
3	ERGEBNISSE – RESULTATE	31
3.1	Histologische Ergebnisse der Biopsate	31
3.2	Histologische Ergebnisse nach Operation	33
3.3	Histologische Qualität der Proben	34
3.3.1	Schnittfläche	34
3.3.2	Fragmentierung	34
3.3.3	Quetschung	37
3.4	Dauer der Biopsie	40
3.5	Patientinnenbefragung und Zufriedenheit	42
3.5.1	Schmerzhaftigkeit des Eingriffs	43
3.5.2	Zufriedenheit Dauer des Eingriffs	45
3.5.3	Zufriedenheit mit dem Eingriff gesamt	47
4	DISKUSSION	49
5	LIMITATIONEN	55
6	LITERATURVERZEICHNIS	57
	ANHANG – MAMMAINTERVENTIONSBLATT	61
	ANHANG – FRAGEBOGEN	64
	ANHANG – BILDANALYSE PROTOKOLL	65

Glossar und Abkürzungen

ACR	American College of Radiology
ADH	atypische duktale Hyperplasie
BI-RADS	breast imaging reporting and data system
BRCA	BReast CAncer
CC	kraniokaudal
CIS	Carcinoma in situ
CNB	core-needle biopsy (Stanznadelbiopsie)
DICS	duktales Carcinoma in situ
DIN	duktales intraepitheliale Neoplasie
FEA	flache epitheliale Atypie
FNA	Feinnadelaspirationsbiopsie
G	Gauge
Gy	Gray
kV	Kilovolt
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MHz	Megahertz
MLO	mediolateral-oblique
MRT	Magnetresonanztomographie
NOS	not otherwise specified
NST	no special type
pTNM	pathologische Tumor-, Nodus-, Metastasenklassifikation
TDLE	terminale duktolobuläre Einheit
VA(B)B	vacuum assisted (breast) biopsy (Vakuumbiopsie)
VA Skala	Visuelle Analogskala

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Normale Anatomie der weiblichen Brust (3)	1
Abbildung 2: Mammographie (3) in kraniokaudaler (a) und mediolateral-oblique (b) Ebene mit malignomverdächtigem Herdbefund (irreguläre Form, spikulierte Ränder; BI-RADS 5; Pfeil)	15
Abbildung 3: Ultraschall der Brust – Fibroadenom	17
Abbildung 4: benigne/maligne/unsichere Kriterien ACR BIRADS aus (24)	20
Abbildung 5: MRT der Brust – T1 gewichtete subtrahierte Sequenz mit Kontrastmittel - Mammakarzinom	22
Abbildung 6: Testung Normalverteilung	36
Abbildung 7: Histogramm Testung Normalverteilung	36
Abbildung 8: Beurteilbarkeit Gruppe 1 (Stanzbiopsie)	37
Abbildung 9: Beurteilbarkeit Gruppe 2 (Vakuumbiopsie)	38
Abbildung 10: Fisher Exakt Test	39
Abbildung 11: Biopsiedauer in Sekunden Gruppe 1	40
Abbildung 12: Biopsiedauer in Sekunden Gruppe 2	41
Abbildung 13: Schmerzhaftigkeit des Eingriffs Gruppe 1	43
Abbildung 14: Schmerzhaftigkeit des Eingriffs Gruppe 2	44
Abbildung 15: Zufriedenheit Dauer des Eingriffs Gruppe 1	45
Abbildung 16: Zufriedenheit Dauer des Eingriffs Gruppe 2	46
Abbildung 17: Zufriedenheit Eingriff gesamt Gruppe 1	47
Abbildung 18: Zufriedenheit Eingriff gesamt Gruppe 2	48
Abbildung 19: Komplikationsübersicht aus (41)	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick Mammatumore adaptiert nach (1,2)	2
Tabelle 2: Risikofaktoren der Mammakarzinomentstehung nach (5)	4
Tabelle 3: pTNM-Klassifikation der Mammakarzinome aus (1)	8
Tabelle 4: BI-RADS adaptiert nach (18)	16
Tabelle 5: benigne/maligne Kriterien adaptiert nach (11)	20
Tabelle 6: Histologische Verteilung der Biopsate gesamt	32
Tabelle 7: Histologische Verteilung der Biopsate Gruppe 1	32
Tabelle 8: Histologische Verteilung der Biopsate Gruppe 2	32
Tabelle 9: Quetschkriterien	37
Tabelle 10: Dauer der Biopsien	40

1 Einleitung

1.1 Der Mammatumor

Der Begriff Mammatumor beschreibt eine Neoplasie im Bereich der weiblichen oder männlichen Brustdrüse. Man unterscheidet benigne von malignen Tumoren. Häufigster und wichtigster gutartiger Tumor ist das Fibroadenom. Bei den malignen Tumoren macht den überwiegenden Anteil das Adenokarzinom aus. Zu Beginn schematisch die normale Anatomie der weiblichen Brust und ein tabellarischer Überblick über die üblichen Ursachen von Mammatumoren, Mikroverkalkungen und Architekturstörungen. (1–3)

Abbildung 1: Normale Anatomie der weiblichen Brust (3)

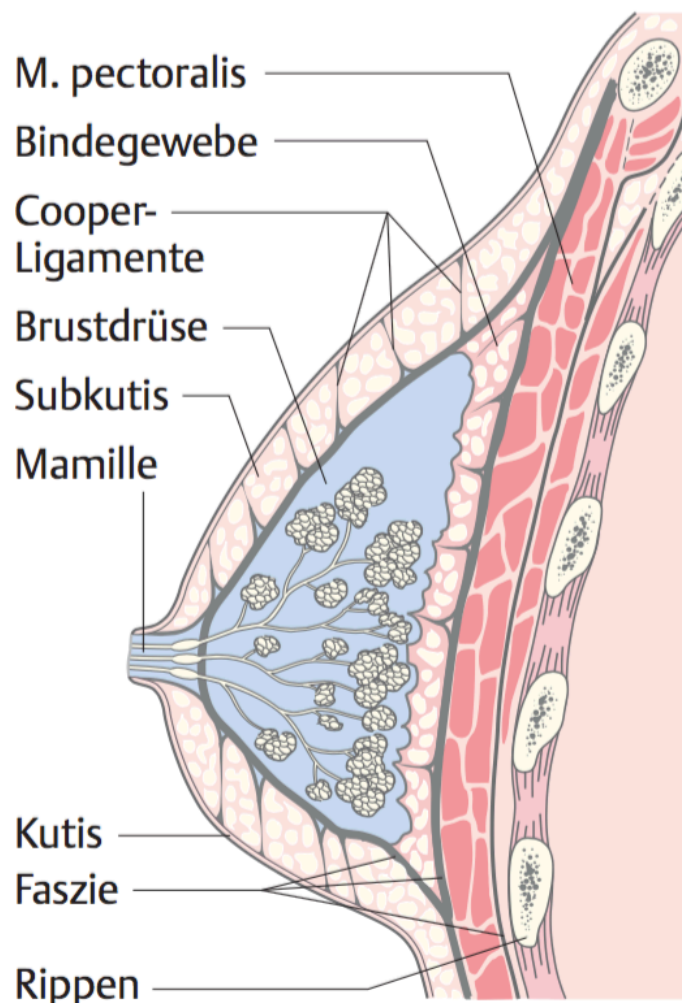


Tabelle 1: Überblick Mammatumore adaptiert nach (1,2)

Benigne Ursachen	High-risk Läsionen	Maligne Ursachen
Zysten	Flache epitheliale Atypie	Invasives Karzinom
Fettgewebsnekrose	Atypische duktale Hyperplasie	Phylloides Tumor
Hämatom, Abszess	Lobuläres Carcinoma in situ	Metastase
Fibroadenom	Radiäre Narbe	Sarkom
Radiäre Narbe	Papilläre Läsionen	Duktales Carcinoma in situ
Adenose/sklerosierdene Adenose		
Papillom		
Adenom		
Phylloides Tumor		
Andere seltene Ursachen		

Im folgenden Abschnitt wird näher auf die relevanten Entitäten eingegangen.

1.1.1 Maligne Tumoren der Brust

1.1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom ist weltweit und vor allem in den industrialisierten Ländern der westlichen Welt der häufigste maligne Tumor der Frau. Bis zum 75. Lebensjahr erkrankt statistisch eine von zwölf Frauen an einem Karzinom der Brustdrüse. Prozentuell liegt der Brustkrebs mit 29% an erster Stelle der Krebserkrankungen der Frau in Österreich, gefolgt vom Lungenkarzinom mit 23%. In absoluten Zahlen wurde im Jahr 2012 in Österreich bei 5594 Personen diese Pathologie neu diagnostiziert. Dies entspricht einer Inzidenz von 40,3 auf 100.000 Einwohner (Männer sowie Frauen) oder 76,1 auf 100.000 Frauen. 45% werden davon in einem lokalisierten Tumorstadium entdeckt, 11% als Vorläuferläsion im Rahmen eines Carcinoma in situ. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 5. und 6. Lebensdekade. (4)

Das Herkunftsland, Alter sowie weibliches Geschlecht gelten als die stärksten Risikofaktoren in der Entstehung des Mammakarzinoms. Ebenso wichtige Einflüsse stellen eine positive Familienanamnese, Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA 1 und BRCA 2 sowie vorrangegangene Karzinome in der (kontralateralen) Brust dar. Zusammenhänge in der Entstehung des Tumors mit Hormonen werden vor allem bei oraler kontrazeptiver Medikation und Hormonersatztherapien beobachtet und diskutiert. Auch sind ein „westlich“ geprägter Lebensstil mit hohen Body-Mass-Index Werten, hochkalorische Ernährung und fehlende Bewegung sowohl in pre- als auch in postmenopausalen Frauen als Risikofaktoren in Diskussion. Bekannte Risikofaktoren sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. (1,5–7)

Tabelle 2: Risikofaktoren der Mammakarzinomentstehung nach (5)

Risikofaktor	relatives Risiko
Höheres Alter	< 4,0
BRCA Mutationen	< 4,0
Z.n. Mammakarzinom	< 4,0
2 oder mehr Verwandte mit Mammakarzinom im jungen Alter	< 4,0
Weibliches Geschlecht	< 4,0
VerwandteR ersten Grades mit Mammakarzinom	2,1 – 4,0
Bestrahlung der Mamma	2,1 – 4,0
Atypische duktale Hyperplasie	2,1 – 4,0
Übergewicht	1,1 – 2,0
Alkoholkonsum	1,1 – 2,0
Nulliparität	1,1 – 2,0
Späte Erstschwangerschaft (<30 Jahren)	1,1 – 2,0
Frühe Menarche (<12 Jahre)	1,1 – 2,0
Verwendung hormoneller Kontrazeptiva	1,1 – 2,0
Hormonersatztherapie	1,1 – 2,0

Hoher sozioökonomischer Status	1,1 – 2,0
Endometrium-, Kolon-, Ovarialkarzinom	1,1 – 2,0

1.1.1.2 Histopathologische Einteilung

Histologisch lässt sich das Mammakarzinom in Vorläuferläsionen (Carcinoma in situ, CIS) und den invasiven Tumor unterteilen.

1.1.1.2.1 Intraepitheliale Neoplasie (IN) oder Carcinoma in situ (CIS)

Das Mammakarzinom entsteht meist auf dem Grund eines Carcinoma in situ. Es handelt sich dabei um ein neoplastisches Wachstum der Epithelzellen in den Drüsenstrukturen der Brust. Die übliche Lokalisation sind die terminalen duktolobulären Einheiten (TDLE) des Drüsengewebes. Eine Invasion der Blutgefäße im umliegenden fettreichen Gewebe ist in diesem Stadium nicht möglich, da es lokal begrenzt und die Basalmembran sowie die myoepitheliale Schicht noch intakt ist. Unterschieden werden hierbei das mit 95% Anteil häufigere duktale Carcinoma in situ (DCIS oder nach neuerer Klassifikation DIN = duktale intraepitheliale Neoplasie) und das weniger häufige (5%) lobuläre CIS (LCIS oder nach neuerer Klassifikation LIN = lobuläre intraepitheliale Neoplasie). (1,8)

Das DIN breitet sich segmental im Drüsenbaum eines Lappens aus, das auch als „sick lobe“ bezeichnet wird. Nach älterer Klassifikation werden noch die flache epitheliale Atypie (FEA) und die atypische Hyperplasie (ADH) als eigenständige Vorläufer des DCIS genannt, die in neueren Terminologien im System der DIN eingegliedert wurden. Eine Sonderform des DIN stellt der Morbus Paget der Mamille dar, bei dem es zu einer Mamillenbeteiligung im Rahmen einer intradermalen Invasion der duktaalen Neoplasie kommt. (1,8)

Die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) ist eine meist durch Zufall entdeckte Entität, die häufig bilateral und multizentrisch auftritt. Es werden vor allem jüngere Patientinnen damit diagnostiziert. Klinisch und radiologisch ist die LIN unauffällig, da sich in den meisten Stadien kein Knoten tasten lässt und mammographisch im Großteil keine Mikroverkalkungen, wie beispielsweise bei der DIN, zu erkennen sind. Prognostisch ist die LIN als nicht obligate Vorläuferläsion zu bezeichnen (1,8,9).

11% der neu entdeckten Karzinome werden als eine solche Vorläuferläsion detektiert. (4)

1.1.1.2.2 Das Mammakarzinom

Der invasiv wachsende Mammatumor ist eine mannigfaltige histologische Entität. Das Karzinom entsteht auf dem Boden der intraepithelialen Neoplasie und metastasiert häufig lymphogen sowie hämatogen. (1)

Die zwei häufigen Formen sind das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (NST = no special type), ehemals invasiv duktales Karzinom NOS („not otherwise specified“), sowie das invasive lobuläre Karzinom. Daneben existieren etliche, seltenere Sonderformen. (10)

Das invasive Karzinom NST der Brustdrüse macht 50-80% der malignen Tumoren auf Basis einer duktaalen intraepithelialen Neoplasie aus. Karzinome auf Grund einer familiären, genetischen Komponente (BRCA 1/2 Mutation) sind üblicherweise als NST zu klassifizieren. Der Faseranteil im histologischen Präparat entscheidet über die radiologischen Eigenschaften. Hoher Faseranteil imponiert mit dem klassisch spikulierten Erscheinungsbild in der Radiologie, wogegen geringer Faseranteil teils an Fibroadenome denken lässt. (11)

Das invasive lobuläre Karzinom findet sich mit einem Anteil von 10 – 15% der Brustkrebsfälle wieder. Klassisch für diese Erscheinung ist das dissoziative Wachstum der Zellen im losen Muster. Aufgetriebene Azinusbereiche mit einzelnen Zellen sind üblicherweise vorzufinden. Man spricht auch von „Gänsemarsch-“, oder „Schießscheibenmuster“. Häufig findet sich eine Mutation im E-Cadherin-Gen. (1)

Neben diesen Hauptformen finden sich histologisch noch einige andere, die seltener in Erscheinung treten. Anzuführen sind das Karzinom mit medullären Eigenschaften (<1 – 7%), das muzinöse Karzinom (2%), das tubuläre Karzinom (2 - 7%) sowie das papilläre Karzinom (<1 – 2%). (1,9,10)

1.1.1.3 Prognose(n)

Die Prognose des Mammakarzinoms ist einerseits von den gängigen Faktoren der Tumorbiologie und andererseits von einigen speziellen Eigenschaften abhängig. Der wichtigste Faktor für Therapie und Prognose im Rahmen einer Brustkrebserkrankung ist die Ausbreitung bzw. das Staging. Dabei wird der Tumor nach Größe (Durchmesser), Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung eingeteilt. Diese Einteilung wird in der pTNM Klassifikation beschrieben. (1)

Tabelle 3: pTNM-Klassifikation der Mammakarzinome aus (1)

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Malignität
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor 2 cm oder weniger
pT2	Tumor mehr als 2cm, weniger als 5cm
pT3	Tumor mehr als 5cm
pT4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pN	Lymphknotenmetastasen
pNX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in 4 oder weniger ipsilateralen axillären Lymphknoten, keine mehr als 3cm Durchmesser
pN2	Metastasen in 5 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten, größer als 3cm im Durchmesser, oder in ipsilateralen Lymphknoten der A. thoracica interna
pM	Fernmetastasen
MX	Vorliegen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Der Malignitätsgrad oder Grading beschreibt die histologischen Eigenschaften des Tumors. Hier werden die Ausbildung von Tubuli, der Mitosestatus in den Tumorzellen sowie die Schwere der Kernatypien gewertet und ebenfalls in einem Punktesystem gezählt. Hohe Punktescores sind dabei mit einem schlechteren prognostischen Ausgang im Hinblick auf Rezidivrate und Fernmetastasierung vergesellschaftet. (1)

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose im Rahmen der Überlebensrate des Mammakarzinoms ist der histopathologische Typus des Tumors. Invasive lobuläre und invasive NST Karzinome haben üblicherweise schlechtere prozentuelle Überlebensraten in der 10-Jahres-Dauer (30-35%) als vergleichsweise Tumore vom muzinösen (60%), papillären oder tubulären (beide 65%) Typ oder Entitäten mit medullären Eigenschaften (60%). (1)

Die 5-Jahres Überlebensrate über alle Tumortypen steigt seit einigen Jahren leicht an. So konnte seit 1995 in Europa der Wert von 80% auf etwa 84% bis 2009 angehoben werden. (12)

1.1.1.4 Therapie

Patientinnen mit einem diagnostizierten Mammakarzinom werden in den überwiegenden Fällen (60-80%) brusterhaltend operiert. Im Gegensatz dazu besteht die Möglichkeit einer radikalen Mastektomie, bei welcher der gesamte Drüsenkörper entfernt wird. Vor allem bei großen Tumoren, Multizentrität bzw. PatientInnenwunsch wird diese Therapie gewählt. (7)

Der histologische Randstatus der Probe nach chirurgischer Exzision ist von prognostischem Wert. Bei Entfernung des Tumors ist großes Augenmerk auf die Exzision in sano (R0) zu legen, da dies Rezidive seltener macht. Der Schnitttrand sollte hier bei Karzinomen wie bei intraepithelialen Neoplasien mindestens 2mm im Gesunden verlaufen. (7,13)

Zusätzlich zur chirurgischen Entfernung wird in allen Fällen der brusterhaltenden Therapie eine postoperative Strahlentherapie der Brust empfohlen. Kriterien dafür

sind der Lymphknotenbefall (bei 3 metastatischen Lymphknoten supraklavikuläre Bestrahlung, ab 10 Lymphknoten zusätzlich axilläre Region) sowie das PatientInnenalter (unter 50 Jahren). Bestrahlt werden ebenfalls PatientInnen nach Mastektomie bei fortgeschrittenem Tumorgrading, Lymphknotenbefall und positivem Schnitttrand. (14)

Neben der chirurgischen Entfernung und der Bestrahlung von Mammakarzinomen gibt es noch weitere Therapieoptionen. Häufig wird vor der Operation des Tumors eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, die das Ziel verfolgt das Karzinom zu verkleinern und die Bedingungen für die Resektion zu verbessern oder aus inoperablen operable Verhältnisse herzustellen. (14)

Die Zusammensetzung der adjuvanten Chemotherapie richtet sich nach dem betreffenden Risikoprofil der Fernmetastasierung. Hierbei werden Chemotherapeutika mit hormonellen Substanzen und Strahlentherapie kombiniert. Daneben werden spezifisch monoklonale Antikörper (v.a. Trastuzumab) verwendet. (7,14)

1.1.2 Benigne Tumoren der Brust

Gutartige Neoplasien der Brustdrüse stellen eine wichtige Differentialdiagnose zu malignen Tumoren dar. Nachfolgend ein Überblick über die häufigen Entitäten, die in Erscheinung treten.

1.1.2.1 Fibroadenom

Das Fibroadenom ist der häufigste benigne Tumor der Brustdrüse. Diese üblicherweise rund-ovale Läsion ist meist scharf begrenzt und gut tastbar im restlichen Drüsengewebe. Es imponiert in der Regel als prallelastischer Knoten im Tastbefund. Histologisch handelt es sich dabei um einen Misch tumor aus proliferiertem Drüsen- und Bindegewebe. Dieser Tumor kann grundsätzlich in jedem Alter vorkommen, es zeigt sich allerdings eine Häufung vor dem 30. Lebensjahr. (1,11)

Das Fibroadenom kann kontinuierlich wachsen, in der Größe gleich bleiben oder auch kleiner werden. Es sollte daher regelmäßig kontrolliert werden. Es empfehlen sich Untersuchungsabstände von 6/12/24/48 Monaten, wenn kein Malignitätsverdacht besteht (bei neuauftretendem Tumor vom Aspekt eines Fibroadenoms). (11)

1.1.2.2 Papillom

Das Papillom ist mit 1 – 1,5% der Mammatumore eine vergleichsweise seltene Erkrankung der Brust. Histologisch handelt es sich um eine intraduktale Proliferation mit papillärem Aufbau, die durch ihre Lokalisation in zwei Gruppen unterteilt wird. Zentrale Papillome finden sich (sub-) mammillär in den Drüsenausführungsgängen, die periphere Variante ist in den TDLEs ansässig und wächst in zystisch erweiterten Drüsen. 80% der Papillome werden bereits früh klinisch auffällig. Es kommt zu einer meist weißlich bis gelblich klaren Flüssigkeitssekretion aus der Mamille, sodass die radiologische Abklärung

lediglich zur weiterführenden Behandlungsplanung eingesetzt wird. Neben Mammographie und Sonographie wird hierbei vor allem die Galaktographie eingesetzt. Da die Unterscheidung zwischen dem Papillom und dem papillären Mammakarzinom allerdings radiologisch nicht eindeutig möglich ist und Papillome in seltenen Fällen entarten, ist die chirurgische Exzision die Therapie der Wahl. (1,11)

1.1.2.3 Hamartom

Unter dem Hamartom der Brust versteht man eine gutartige Fehlbildung von embryonalem Gewebe. Dieser benigne Tumor ist durch einen histologischen Spaltraum vom umliegenden Stroma abgegrenzt, die Differenzierung der Zellen ist abgeschlossen, die anatomisch-funktionelle Lage fehlgesteuert. Die genaue Pathogenese dieser fehlgeleiteten Zellentwicklung konnte bisher noch nicht endgültig geklärt werden. Sie sind in der Regel nicht tastbar und werden im Mammogramm als zart enkapsulierte, rundliche Raumforderungen auffällig, die heterogen imponieren. Im Ultraschall zeigt sich ebenso eine rundlich, ovaläre Raumforderung, die fehlplatziert zum umliegenden Gewebe liegt. Fetthaltige hypoechogene Areale können vorhanden sein. Da die Diagnose des Hamartoms aus einer Biopsie nicht sichergestellt werden kann, empfiehlt es sich die Läsion chirurgisch zu entfernen. In seltenen Fällen konnte eine maligne Entartung des Hamartoms beobachtet werden. (11,15)

1.1.2.4 Seltene gutartige Tumoren

Als sehr seltene benigne Raumforderungen der Brust seien das Lipom, das Angiom, der Granularzelltumor, das Leiomyom, Neurofibrom, das Chondrom, das Osteom, das Neurinom und der gutartige Spindelzelltumor lediglich erwähnt. (11)

1.2 Nicht invasive Diagnostik von Brustläsionen

1.2.1 Mammographie

Die Mammographie stellt in der Mammadiagnostik die derzeit wichtigste und primäre Untersuchungsmodalität dar. Sie hat eine mannigfaltige Auswahl an Einsatzmöglichkeiten und wird im klinischen Alltag vor allem im Bereich des Screenings, der Abklärung von Tastbefunden und symptomatischen Patienten sowie der posttherapeutischen Nachsorge von KarzinompatientInnen eingesetzt. (11)

Durch eine etwa 90%ige Sensitivität in der Detektion von suspekten Läsionen, ohne die Schwellenlimitationen von UntersucherInnen und Bildqualität zu berücksichtigen, zeigt die Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust eine zuverlässige Methode in der Primärdiagnostik. Die Spezifität geht allerdings auf Kosten dieser hohen Sensitivität in den niedrigen Prozentbereich. Durch ergänzende Bildgebung wie der Sonographie sowie perkutanen Biopsien wird dieser Wert allerdings deutlich verbessert. (11,16)

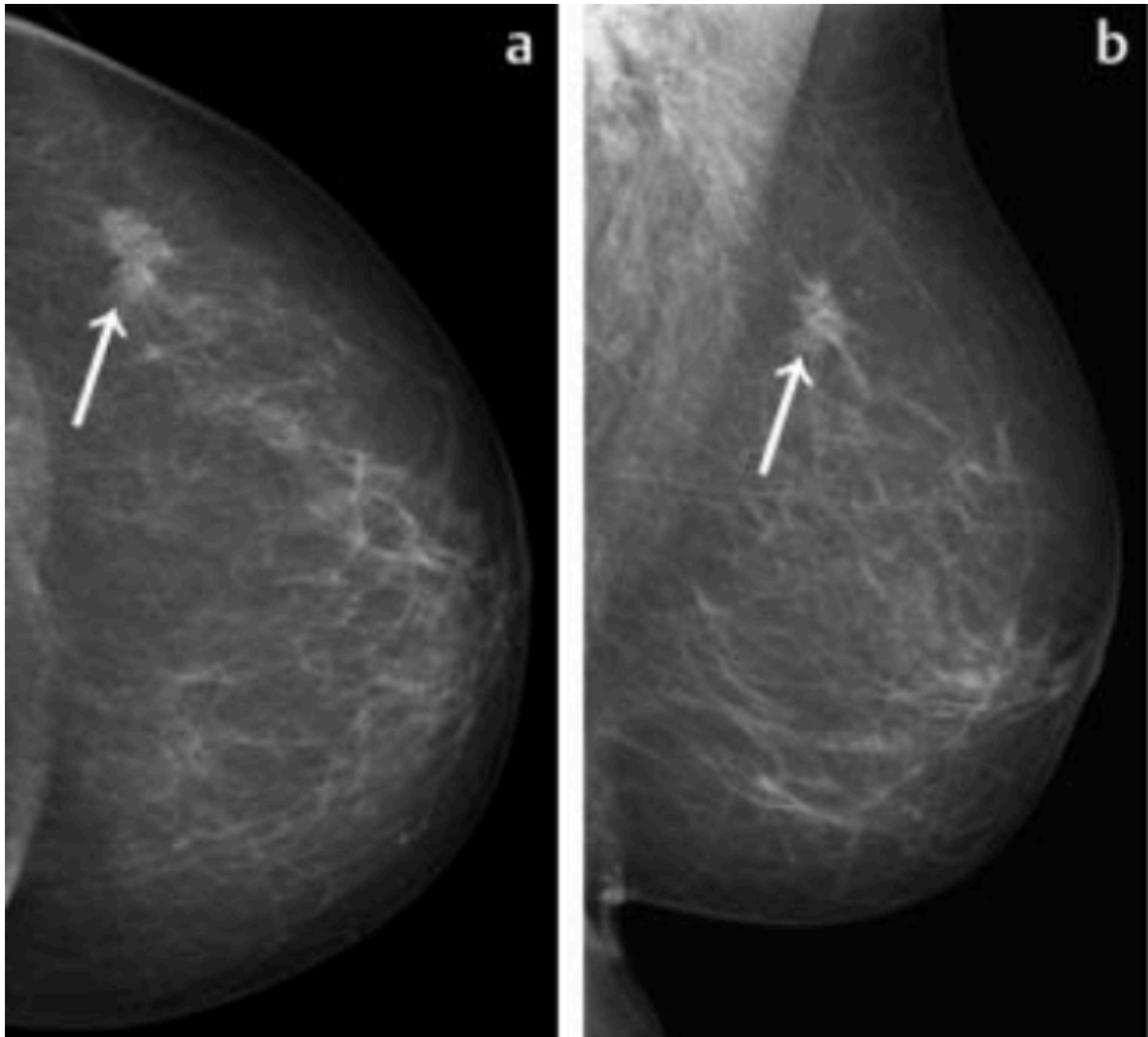
Die Mammographie ist eine anspruchsvolle diagnostische Option für BefunderInnen sowie für die Geräte. Die technischen Apparaturen müssen speziellen Anforderungen an die Parenchymstruktur standhalten, Anoden/Filterkombination, Strahlungsstärke und die Einstellung der Aufnahme in Zusammenschau mit der Anatomie der Brust müssen gut überlegt sein. Die digitale Vollfeldmammographie liefert derzeit die besten Ergebnisse und hat ältere Film/Foliensysteme weitgehend ersetzt. (16,17)

Da das Brustparenchym röntgenologisch sehr homogene Absorption aufweist, wird mit Weichstrahltechnik bei niedriger Röhrenspannung (23 – 35 kV) und speziellen Anodenmaterialien, üblicherweise Molybdän, Wolfram oder Rhodium gearbeitet. Zu zusätzlichen Kontrastierung werden bewegliche Streustahlenraster eingesetzt. (3)

Der kraniokaudale (cc) sowie der mediolateral-oblique (mlo) Strahlengang sind in den üblichen Fragestellungen die gewählten Projektionsebenen. In speziellen Fragestellungen wird auf besondere Aufnahmen zurückgegriffen. Während der Aufnahme ist die Kompression der Brust von entscheidender Relevanz für die Qualität der Aufnahme. Durch hohe Kompression erreicht man bessere Auflösung, verringert Bewegungsunschärfe und erhöht den Kontrast des Bildes durch Verringerung der Streustrahlung und der Objektumfangs sowie der Erhöhung der diagnostischen Anteils an niederenergetischer Strahlung. Zusätzlich erlaubt die Kompression eine Dosisreduktion. Die Dosis einer Mammographie in 2 Ebenen liegt bei 1-2 mGy. (11,16)

Die Limitationen der Mammographie sind vor allem durch das Brustdrüsengewebe des/der PatientIn bedingt. Hohe Parenchymdichte zeigt ein homogenes Bild in der Befundung, welches das Auffinden von verdächtigen Strukturen erschwert. Dies kann vor allem bei jungen PatientInnen oder bei fibrös-zystischer Mastopathie der Fall sein. Mit zunehmenden PatientInnenalter sinkt üblicherweise der Parenchymanteil, die Brust wird fettreicher und strahlendurchlässiger, was einen besseren Blick auf die anatomischen Strukturen zulässt. Ebenso sind kleine Tumore sowie gewisse histologische Entitäten Limitationen für die Mammographie. (11,16,17)

Abbildung 2: Mammographie (3) in kraniokaudaler (a) und mediolateral-oblique (b) Ebene mit malignomverdächtigem Herdbefund (irreguläre Form, spikulierte Ränder; BI-RADS 5; Pfeil)



Identifizierte Läsionen werden nach **BI-RADS** (**B**reast **I**maging **R**eporting **A**nd **D**ata **S**ystem) klassifiziert und dokumentiert. (18)

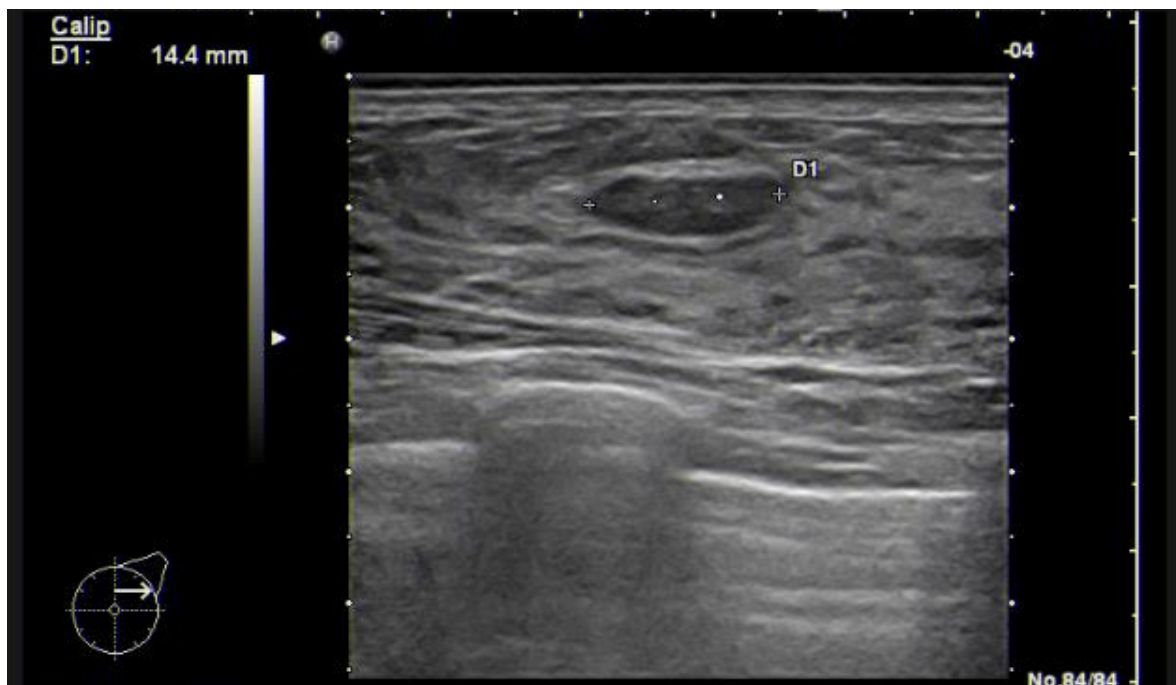
Tabelle 4: BI-RADS adaptiert nach (18)

Bewertung	Vorgehen	Malignitätswahrscheinlichkeit
Kategorie 0 Unvollständig, bedarf weitere Bildgebung und/oder Vergleich mit früheren Untersuchungen	Wiederbestellung für weitere Bildgebung und/oder Vergleich mit vorangegangener Bildgebung	Nicht beurteilbar
Kategorie 1 negativ	Screening nach Schema	0%
Kategorie 2 benigne	Screening nach Schema	0%
Kategorie 3 Wahrscheinlich benigne	Kurzfristiges follow-up in 6 Monaten	> 0% aber ≤ 2%
Kategorie 4 Suspekte Veränderung Kategorie 4a: niedrige Wahrscheinlichkeit Kategorie 4b: mittlere Wahrscheinlichkeit Kategorie 4c: hohe Wahrscheinlichkeit	Histologische Gewebediagnose	2% aber <95% 2% bis 10% 10% bis ≤ 50% > 50% bis < 95%
Kategorie 5 Hochgradiger Verdacht auf Malignität	Histologische Gewebsdiagnose	≥ 95%
Kategorie 6 Bekanntes Malignom	Chirurgische Entfernung wenn klinisch möglich	N.a.

1.2.2 Ultraschall der Brust

Der Ultraschall der Brust ist als diagnostisches Verfahren nach der Mammographie die zweit wichtigste bildgebende Untersuchung der Mamma. Ursprünglich eingesetzt um solide von zystischen Läsionen zu unterscheiden bietet die Sonographie einen breiten Einsatzbereich im klinischen Alltag mit hoher Akzeptanz von PatientInnen. (19)

Abbildung 3: Ultraschall der Brust – Fibroadenom



1.2.2.1 Einsatzgebiete des Ultraschalls in der Brust

Zu den üblichen Indikationen für die sonographische Untersuchung der Brustdrüse zählen die Diagnose von Zysten und deren Klassifizierung in simple und komplexe Entitäten. Weiteres Einsatzgebiet ist die Darstellung und Einschätzung von Herdbefunden, die im Mammogramm nicht ausreichend eingesehen oder beurteilt werden können, sowie die Diagnostik von palpablen Läsionen in Brüsten mit ausgeprägter Parenchymdichte. Bei Frauen unter 30 Jahren ist der Ultraschall die diagnostische Erstwahl mit einer Sensitivität von nahezu 100%.

Ultraschallgezielte Interventionen (Biopsien und Markierungen) können bei jeder suspekten Läsion, die im Ultraschall detektierbar ist eingesetzt werden und sind daher weit verbreitet. Ebenfalls eingesetzt und viel diskutiert wird der Stellenwert der Sonographie im Bereich der Screeningprogramme. Besonders hervorzuheben ist dabei das Screeningprogramm in Österreich, dass seit dem Jahr 2014 die Sonographie im Bereich der Vorsorge standardmäßig bei unklaren Befunden in der Mammographie als Untersuchungsmodalität integriert hat. (11,16,19–21)

1.2.2.2 Technik und Durchführung

Als Schallköpfe in der Brustdiagnostik werden lineare Hochfrequenz-Transducer im Bereich von 12+ MHz verwendet. Diese hohen Frequenzen erlauben detaillierte Auflösung der Drüsenstrukturen, umgebenden Weichteilen und falls vorhanden Läsionsränder. Zu Bedenken ist hierbei, dass zu Lasten der hohen Auflösung bei hohen Frequenzen mit einer sinkenden Durchdringung der Schallwellen in der Tiefe der Brust zu rechnen ist. Der Schallkopf ist damit passend an die Dicke der Brust anzugleichen. (19)

Zur Untersuchung wird der/die PatientIn auf einer Untersuchungsliege in Rückenlage positioniert. Zur besseren Untersuchung des äußeren oberen Quadranten der Brust sollte der ipsilaterale Arm über Kopf gehalten werden, um eine möglichst geringe Dicke der Brust zu erreichen. Kissen können diese Lagerung erleichtern. Die restliche Brust kann in normaler Rückenlage untersucht werden. Die Schnitte sollten in radialer bzw. antiradialer (orthogonaler Position zur radialen Führung) durchgeführt werden. Die Mamille ist dabei als Zentrum anzusehen. Die jeweilige Schnittposition ist im Uhrformat mit Seitenbezeichnung und Entfernung von der Mamille zu dokumentieren. Der Durchmesser ist in drei Ebenen zu messen. (11,19)

1.2.2.3 Befundkriterien

Der Normalbefund der Mamma kann sehr unterschiedlich imponieren. Analog zur Mammographie ist hier mit einiger Varianz zu rechnen je nach Dichte des Parenchyms, den Fettanteilen und den Schallschatten, die durch Cooper-Ligamente aufgeworfen werden. (11)

Wird ein Herdbefund aufgefunden, der rundlich-oval mit Schallverstärkung dorsal des Befundes imponiert und von einer glatten, zarten Wand begrenzt wird, so kann von einer, in der Brust häufigen, simplen Zyste ausgegangen werden. (11,19,22)

Dem gegenüber steht eine heterogene Gruppe von komplizierten Zysten. Sie zeigen Einblutungen, entzündliche Veränderungen sowie verdickten Septen innerhalb des zystischen Befundes. Ebenso kommen knotige Wandverdickungen oder solide Anteile vor. Komplex zystische Läsionen sollten aufgrund der Differentialdiagnose einer malignen Läsion mit zystischen Anteilen einer weiteren Diagnostik zugeführt werden. (11,19)

Bei soliden Anteilen in einer zystischen Läsion kann die Doppler Untersuchung ergänzend eingesetzt werden. (11,19,22)

Bei vorliegenden Herdbefunden ist die Differenzierung zwischen benignen Tumoren und malignen Entitäten nicht immer mit letzter Sicherheit möglich. STAVROS et al. (1995) zeigte allerdings, dass die Klassifizierung zwischen maligne, benigne und intermediären Läsionen in nahezu 100% der Fälle getroffen werden kann. HEYWANG-KÖBRUNNER (2003) zeigt einige Kriterien auf, die in der Einschätzung eines Befundes von Vorteil sind. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle angeführt. (11,23) Zusätzlich abgebildet ist die Kriterienübersicht nach ACR BIRADS (24).

Tabelle 5: benigne/maligne Kriterien adaptiert nach (11)

Malignitätskriterien	Benignitätskriterien
Unscharfer (spikulierter) Rand oder echoreicher Randsaum	Keine malignen Kriterien
Konturwinkelung	Homogener Echoreichtum
Läsion, die höher als weit imponiert	Ovale Form
Echoarmer Befund	2 bis 3 leichte große Lobulierungen
Dorsaler Schallschatten	Dünne, echogene Pseudokapsel
Kalzifikationen	Gute Mobilität des Befundes
Ausbreitung in einen Gang	
Aufzweigungen	
Mikrolobulierte Kontur	

Abbildung 4: benigne/maligne/unsichere Kriterien ACR BIRADS aus (24)

US Descriptor	Features Favoring Benign	Features Favoring Malignant	Indeterminate Features
Shape of mass	Oval	Irregular, round	...
Orientation of mass	Parallel to skin	Not parallel to skin	...
Margin of mass	Circumscribed	Microlobulated, indistinct, angular, spiculated	...
Lesion boundary	Abrupt interface	Echogenic halo	...
Echo pattern	Anechoic, hyperechoic	Complex	Isoechoic, hypoechoic
Posterior acoustic features	...	Shadowing, combined pattern	Enhancement, no posterior acoustic features

1.2.3 MRT der Brust

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust stellt eine immer häufiger eingesetzte, ergänzende Untersuchung zu den anderen bildgebenden Modalitäten in der Mammadiagnostik dar.

Die MRT der Brust hat eine Sensitivität von 89%-100% . Dem gegenüber steht eine vergleichsweise geringe Spezifität in der Diagnostik von Brusttumoren von 30%-70%. Durch eben jene niedrige Spezifität ist die Indikation zu dieser Untersuchung sehr genau zu stellen. (25,26)

Neben dem Einschluss oder Ausschluss von Multizentrität bei Karzinomen sind auch PatientInnen nach brusterhaltender Operation sowie Brustimplantate mittels MRT zu untersuchen. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus dem postoperativen Narbengewebe beziehungsweise den Implantaten, die keine ausreichende Bildgebung in der Mammographie ermöglichen. Ebenso indiziert ist die MRT der Brust zum präoperativen Staging Eine weitere Indikation ist die Primärtumorsuche bei okkulten Tumoren, die zum Beispiel positive axilläre Lymphknoten aufweisen. Eine MRT wird ebenfalls im Rahmen des Screenings bei Hochrisikopatientinnen empfohlen. (16,26)

Technisch wird die Untersuchung meist dynamisch mit Kontrastmittel durchgeführt. Nach einer nativen Serie in T1 Gewichtung wird Gadolinium-hältiges Kontrastmittel intravenös in einer Dosierung von 0,1 – 0,2 mmol/kgKG appliziert. Anschließend werden zumindest vier weitere Serien akquiriert. Das Aufnahmegerät sollte eine Magnetfeldstärke von zumindest 1,5 Tesla aufweisen und dedizierte Brustspulen verwenden. Für diagnostisch verwertbare Bilder sind Schichtdicken von ≤ 4 mm zu wählen. (11,16,25,26)

Abbildung 5: MRT der Brust – T1 gewichtete subtrahierte Sequenz mit Kontrastmittel - Mammakarzinom



1.3 Minimalinvasive Diagnostik von Brustläsionen

Minimalinvasive transkutane Biopsietechniken stellen heute ein wichtiges Instrument in der Diagnostik von Brustläsionen dar. Sie bieten gegenüber der offenen chirurgischen Biopsie eine Vielzahl an Vorteilen von Kostenreduktion durch geringeren personellen und instrumentellen Aufwand, geringere Risiken in der Prozedur und kürzerer Behandlungsdauer. Dem gegenüber stehen potentielle Nachteile wie falsch-negative Resultate und Unterschätzung der Krankheitsausdehnung. (11,16,22,27)

1.3.1 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNA)

Die Feinnadelaspirationsbiopsie war die erste minimalinvasive Biopsiemöglichkeit, die als Alternative zur chirurgischen Biopsie zur Anwendung kam. Sonographisch oder stereotaktisch gezielt wird eine 18-G bis 23-G Nadel an einer Spritze in die Läsion geführt und Zellen aspiriert. In Studien hat sich gezeigt, dass die FNA in 8,5% - 46% unzureichende Gewebeproben lieferte. Die Sensitivität liegt Durchschnittlich bei 83% stereotaktisch gezielt sowie 95% sonographisch gezielt. Eingesetzt wird die FNA vor allem zur Punktion von Zysten innerhalb des Drüsenparenchyms. (11,22,27)

1.3.2 Stanzbiopsie („core needle biopsy“ - CNB)

Die Stanzbiopsie ist das gängigste Verfahren in der modernen invasiven Brustdiagnostik. Zur Entnahme wird ein Schussapparat verwendet, der mit einem Federmechanismus eine Nadel in das zu biopsierende Gewebe einschießt. Der Vorschub liegt üblicherweise bei 22mm. Dabei wird über eine Einkerbung im vorderen Bereich der Nadel ein Gewebszylinder „ausgestanzt“, welcher meist 2cm lang ist. Um eine Entfernung und Wiedereinführung der Nadel unter laufender Biopsie, zu vermeiden gibt es Koaxialsysteme, die eine Reinsertion verhindern und das mehrfache Entnehmen von Proben ermöglichen. Die bildgebende

Steuerung der Entnahme kann stereotaktisch und mit Ultraschall erfolgen. (11,22,28)

Die Indikation zur US-gezielten Stanzbiopsie ist bei BI-RADS 4 und 5 Läsionen sowie unter gewissen Voraussetzungen bei BI-RADS 3 Läsionen zu stellen. Diese beinhalten erschwertes Follow-up, Schwangerschaft und große Angst. Ebenfalls wird zur Biopsie bei familiärer Belastung geraten. (11,29)

Als Nadel sollte ein 14-Gauge oder größere Kanüle verwendet werden. Erste Studien von PARKER et al. in den 1990ern zeigten bereits eine 100%ige Korrelation zwischen dem Stanzbiopsat und dem chirurgischen Präparat, die in nachfolgenden Untersuchungen mit ähnlich hohen Werten bestätigt wurden und im Durchschnitt bei 97,5% Sensitivität liegt. (22,27,29,30)

MAINIERO et al. zeigten, dass die ultraschallgezielte Stanzbiopsie im Gegensatz zur stereotaktischen Bildgebung in der Durchführungsdauer überlegen ist. Auch gaben die PatientInnen weniger Beschwerden während der Untersuchung an. (31)

Komplikationen im Rahmen der Stanzbiopsie umfassen Hämatombildung, Infektionen, unbrauchbare Proben durch Einblutung und das Verschleppen von Zellen innerhalb der Brust. Wenn auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gering ist, sollten die PatientInnen darüber aufgeklärt sein. (11,28,29)

Die Limitationen der CNB liegen bei Läsionen, die nicht im Ultraschall zu sehen sind, zu geringer Erfahrung des Untersuchenden, falsch-negativen Ergebnissen (im Durchschnitt 0,4%) und Unterschätzung des Krankheitswerts des Biopsats. (28,29)

1.3.3 Vakuumbiopsie („vacuum assisted (breast) biopsy“ – VA(B)B)

Die Vakuumbiopsie ist die aktuellste transkutane Methode zur sonographisch gesteuerten Biopsie der Brust. Die Entnahme gestaltet sich dabei in der Durchführung ähnlich wie die der CNB. Nach Hautinzision wird eine Nadel (8-G, 11-G oder 14-G) in die zu biopsierende Läsion geführt. Proximal der Spitze der Biopsienadel findet sich eine Einkerbung im Sinne einer Kammer. Zum Zeitpunkt der Entnahme wird hier ein Vakuum erzeugt, welches das Gewebe ansaugt. Durch ein rotierendes Messer innerhalb dieses Systems wird ein Gewebszylinder gewonnen und mithilfe der Saugwirkung nach hinten in das VAB Gerät transportiert. In einem Behälter aufgefangen kann die Gewebeprobe entnommen werden. Wird das Gerät im Uhrzeigersinn weitergedreht können mehrere Proben ohne wiederholtes Einführen der Nadel direkt gewonnen werden. Die Menge an Gewebe, die entnommen wird, ist je nach verwendeter Nadelgröße unterschiedlich. So werden bei 14-G Nadeln etwa 34 – 40mg, bei 11-G etwa 80 – 110mg und bei 8-G 250 – 310mg pro Schnitt entnommen. Es entsteht eine Entnahmehöhle, in der Blut ebenfalls durch das Vakuum im Rahmen des Eingriffs abgesaugt und die Hämatombildung verringert werden kann. Die Systeme können ultraschall und stereotaktisch gezielt eingesetzt werden. Eigene Entnahmesysteme für MRT gezielte Verfahren sind ebenso verfügbar. (11,27,32,33)

Die Indikationen zur VAB sind analog zu denen der CNB zu stellen und umfassen BI-RADS Kategorien 4 und 5, sowie 3 unter speziellen Voraussetzungen. Zusätzlich kann die VAB bei Läsionen unter 5mm im Durchmesser sinnvoll sein. Es zeigten sich hier weniger falsch negative Ergebnisse als in der CNB. (11,22,33,34)

GOVINDARAJULU et al. zeigten eine 100% Übereinstimmung zwischen dem histologischen Probengewinn und der Aufarbeitung des chirurgischen Präparats. (35)

Komplikationen im Rahmen der Vakuumbiopsie umfassen ähnliche Entitäten wie die CNB. Neben Nachblutungen, Hämatomen oder Schmerzen nach der Biopsie können Infektionen der Brust und Synkopen auftreten. (36)

Eine weitere Anwendung der VAB ist die therapeutische Behandlung von Brustläsionen als Alternative zum Standard der chirurgischen Exzision. Durch die hohen Mengen an Gewebe, die die Vakuumbiopsie entfernt, ist es möglich kleine Läsionen komplett zu entfernen. So zeigten einige Studien den Erfolg der Entfernung von Fibroadenomen der Brust mit keinen bis wenigen Fällen von Residuen im Follow-up. Die Befundgröße sollte hier <3cm sein. Ebenso können kleine Papillom biopsiert und entfernt werden, sofern sie im Ultraschall darstellbar sind. (33)

2 Material und Methoden

2.1 Zielsetzung

Die Zielsetzung der Studie belief sich auf die vergleichende Untersuchung einer neueren Biopsiemethode der Brust mit dem gängigen Standard. Die ultraschallgezielte Vakuumbiopsie (ENCORE ENSPIRE ®, Bard Inc., USA) wurde mit der ebenfalls ultraschallgezielten Stanzbiopsie (Magnum ® Core Biopsy System, Bard Inc., USA) hinsichtlich der Probenqualität, PatientInnenzufriedenheit und Untersuchungsdauer verglichen. Die dadurch erhobenen Daten sollten nach der Auswertung eine Aussage hinsichtlich der Verwendung der Vakuumaspirationsbiopsie treffen können, ob sie eine gute Alternative zur bekannten Stanzbiopsie darstellt.

2.2 Studienaufbau und Durchführung

Die Studie wurde mit patientensensitiven Daten durchgeführt. Daher war vor Beginn der Untersuchung ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz notwendig. Dieses wurde ohne Einwände erteilt.

Es handelte sich um eine prospektive Studie, die an der klinischen Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik (Universitätsklinik für Radiologie) in Graz durchgeführt wurde. Es wurden 23 Patientinnen über 18 Jahre (Alter von 19 bis 84 Jahren), bei denen eine Mammaläsion diagnostiziert wurde und aus klinischen Gründen eine sonographisch gezielte Biopsie notwendig war, in die Studie aufgenommen.

Die Patientinnen wurden auf die Notwendigkeit der Untersuchung hingewiesen und erhielten einen Aufklärungsbogen über den Eingriff. Es wurden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien durch die/den Studienleiter/in oder Studienmitarbeiter/in bzw. alternativ den/die behandelnde/n Arzt/Ärztin überprüft. Bei zutreffenden Einschlusskriterien wurde die Patientin um die Einwilligung zur Studienteilnahme gebeten. Ausschlusskriterien waren bekannte Blutgerinnungsstörungen sowie das Ablehnen der Teilnahme an der Studie.

Die Untersuchungszeit (Zeit vom Beginn der Hautinzision bis zur Entnahme der letzten Probe) wurde mittels Stoppuhr gemessen und im Anschluss an die Untersuchung in das betreffende Protokoll übertragen. Nach der Intervention wurde das Datenblatt zur Mammaintervention (Anhang) ausgefüllt und die Patientinnen mittels eigenem Fragebogen (Anhang) zur Untersuchung befragt. Dabei wurde die Zufriedenheit gesamt, die Zufriedenheit mit der Dauer des Eingriffes, sowie die Schmerzhaftigkeit der Untersuchung mittels eines qualitativen Scorings abgefragt.

Bei der Zwischenauswertung der Daten wurde ein Antrag an die Biobank der Medizinischen Universität Graz gestellt, um auf die aufbewahrten Schnitte der Patientinnen zurückzugreifen.

Die histologische Abklärung der, in jedem Fall, drei entnommenen Gewebszylinder wurde am Universitätsinstitut für Pathologie in Graz durchgeführt. Die Proben wurden im Rahmen der Studie auf die entnommene Probenmenge und bezüglich der Probenqualität ausgewertet. Dabei wurden die Schnitte eingescannt und mittels Software vermessen. Die festgelegten Qualitätskriterien beinhalteten die Größe des Schnittes, die Größe der einzelnen Partikel pro Patientin in $\text{mm}^2/\text{Partikel}$ am Schnitt sowie die semiquantitative Messung der Quetschungsartefakte durch einen erfahrenen Pathologen in 4 Gruppen. Größe und Partikelanzahl wurden mittels Fiji is just ImageJ für MacOS durchgeführt.

Die Schnitte der einzelnen Stanzen (Gruppe 1) wurden dabei addiert und pro Patientin ausgewertet. In Gruppe 2 wurde jeweils nur ein Präparat angefertigt.

Die Auswertung mit Fiji is just ImageJ erfolgte anhand der Partikelanalyse Funktion. Dabei wurde erst der „Color threshold“ näherungsweise am gescannten Präparat festgelegt und im Folgenden analysiert. Eingeschlossen wurden Partikel mit einer Mindestfläche von 40 pixel^2 , um Artefakte und nicht beurteilbare Strukturen auszuschließen. Löcher wurden in der Auswertung als Fläche inkludiert. Ein Protokoll der Auswertung ist im Anhang zu finden.

2.3 Patientinnenkollektiv

Die Studienteilnehmerinnen wurden je nach Methode des Eingriffes in 2 Gruppen randomisiert. In diesem Falle wurde nach dem Zufallsprinzip durch ein Losverfahren die Untersuchungsmethode bestimmt. Weder Patientinnen noch UntersucherInnen hatten die Möglichkeit einer Einflussnahme auf das Verfahren. Der Untersuchungszeitraum betrug Juni 2015 bis März 2016. Alle Teilnehmerinnen waren weiblich.

Das Durchschnittalter der 23 Patientinnen betrug 53 Jahre, in Gruppe 1 (Stanzbiopsie) lag der Durchschnitt bei 50,4 Jahren in Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) bei 56,4 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Biopsiezeitpunkt 19 Jahre alt, die älteste 84 Jahre.

In der Zwischenauswertung der Studie wurden folgende Patientinnen eingeschlossen.

Die erste Gruppe mit 13 Patientinnen wurde einer ultraschallgezielten Stanzbiopsie unterzogen.

Die zweite Gruppe mit 10 Patientinnen wurde einer ultraschallgezielten Vakuumbiopsie unterzogen.

Die Biopsien wurden von zwei erfahrenen und auf Mammadiagnostik spezialisierten FachärztInnen durchgeführt. Eine Patientin wurde von einer weiteren Ärztin biopsiert.

2.4 Materialien

Zur Durchführung der Studie wurden zwei Biopsiesysteme mit jeweils 13 bzw. 10 Nadeln und ein Ultraschallgerät verwendet.

Für die Stanzbiopsie wurde das Magnum® Core Biopsiesystem der Firma BARD Inc.® sowie die dazu passende 16 G Nadeln.

Für die Vakuumbiopsie wurde das EnCor Enspire® Core Brustbiopsiesystem der Firma BARD Inc.® sowie die dazu passende 10 G Nadeln.

2.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels Fragebogen, histologischem Befund und Mammainterventionsblatt, welches mit den klinischen Datensätzen der Patientinnen im openMEDOCS System ausgefüllt wurde. Die Daten wurden pseudonymisiert in der Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik gelagert und am Ende der Untersuchung statistisch ausgewertet.

2.6 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgen mit dem Programm Microsoft® Excel® 2011 für MacOS sowie mit IBM SPSS Statistics® 22 für MacOS. Die Grafiken wurden mit Microsoft® Excel® 2011 für MacOS erstellt.

Die Vermessung der histologischen Schnitte erfolgte mit dem Programm Fiji is Just ImageJ für MacOS.

2.7 Datenschutz

Alle Datensätze von den Teilnehmerinnen wurden mit einer laufenden Nummer pseudonymisiert und in einer Datenbankliste gespeichert. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf diese Daten. Sie liegen auf einem PC mit Zugangsbeschränkung auf der klinischen Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik.

3 Ergebnisse – Resultate

In der Zwischenauswertung wurden 23 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, in zwei Gruppen unterteilt und biopsiert. 13 Patientinnen wurden mittels Stanzbiopsie biopsiert, 10 Patientinnen mittels Vakuumverfahren.

3.1 Histologische Ergebnisse der Biopsate

10/23 Patientinnen hatten in der Biopsie eine invasives Mammakarzinom (eine Patientin mit DCIS Anteilen), jeweils 1/23 ein invasives lobuläres Karzinom, eine duktale intraepitheliale Neoplasie sowie eine sklerosierende Adenose. 5/23 hatten ein Fibroadenom, 3/23 eine Fettgewebsnekrose und jeweils 1/23 einen fibroepithelialen Tumor (Phylloides) sowie normales Mammaparenchym mit Narbengewebsanteilen. (Tab. 7)

In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) zeigten sich nach Biopsie in 7/13 Patientinnen ein invasives Mammakarzinom (eine Patientin mit DCIS Anteilen), und in einem Fall ein DCIS. In 3/13 Fällen lag eine Fettgewebsnekrose vor und in 2/13 ein Fibroadenom. (Tab. 8)

In Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) zeigten sich nach Biopsie in 3/10 ein invasives Karzinom, sowie in jeweils 1/10 Patientinnen eine sklerosierende Adenose und ein invasives, lobuläres Karzinom. In 3/10 Patientinnen fand sich ein Fibroadenom, sowie in jeweils 1/10 Patientinnen ein fibroepithelialer Tumor (Phylloides) und Mammaparenchym mit Narbengewebsanteilen. (Tab. 9)

Tabelle 6: Histologische Verteilung der Biopsate gesamt

Biopsat	Absolute Häufigkeit	Prozent
Invasives Karzinom	10	43,6%
Invasives, lobuläres Karzinom	1	4,4%
DCIS	1	4,4%
Sklerosierende Adenose	1	4,4%
Fibroepithelialer Tumor (Phylloides)	1	4,4%
Fibroadenom	5	21,7%
Fettgewebsnekrose	3	13%
Normales Parenchym mit Narbengewebe	1	4,4%
Gesamt	23	100%

Tabelle 7: Histologische Verteilung der Biopsate Gruppe 1

Biopsat	Absolute Häufigkeit	Prozent
Invasives Karzinom	7	53,8%
DCIS	1	7,7%
Fibroadenom	2	15,4%
Fettgewebsnekrose	3	23,1%
Gesamt	13	100%

Tabelle 8: Histologische Verteilung der Biopsate Gruppe 2

Biopsat	Absolute Häufigkeit	Prozent
Invasives Karzinom	3	30%
Invasives, lobuläres Karzinom	1	10%
Sklerosierende Adenose	1	10%
Fibroadenom	3	30%
Fibroepithelialer Tumor (Phylloides)	1	10%
Normales Parenchym mit Narbengewebe	1	10%
Gesamt	10	100%

3.2 Histologische Ergebnisse nach Operation

8 Patientinnen wurden nach der Biopsie im Universitätsklinikum Graz operiert und das Operationspräparat histologisch ausgewertet.

In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) wurden 6 Patientinnen nach Biopsie im Haus operiert. In 5/6 Fällen wurde die histologische Diagnose des Biopsats bestätigt. In 1/6 Fall wurde die Diagnose von einer Fettgewebsnekrose auf eine Metastase eines okkulten Mammakarzinoms hochgestuft.

In Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) wurden 2 Patientinnen nach Biopsie im Haus operiert. In beiden Fällen wurde die histologische Diagnose des Biopsats bestätigt.

3.3 Histologische Qualität der Proben

Die histologische Qualität der Proben wurde nach Größe der Schnittfläche im Präparat in Quadratmillimeter (mm^2), mm^2 Fläche pro Partikel am Objektträger sowie dem Vorliegen von Quetschungsartefakten beurteilt.

3.3.1 Schnittfläche

Gruppe 1 (Stanzbiopsie) zeigte am histologischen Präparat eine Schnittfläche von $28,9 \text{ mm}^2$ im Mittelwert. Die Werte reichten dabei von $17,96 \text{ mm}^2$ bis $39,2 \text{ mm}^2$, die Standardabweichung lag bei $6,997 \text{ mm}^2$. Der Median lag bei $26,6 \text{ mm}^2$.

Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) zeigte im histologischen Präparat eine Schnittfläche von $275,2 \text{ mm}^2$ im Mittelwert. Die Werte lagen zwischen $138,9 \text{ mm}^2$ und $556,1 \text{ mm}^2$, die Standardabweichung bei $141,4 \text{ mm}^2$. Der Median lag bei $222,7 \text{ mm}^2$.

Beim Merkmal Schnittfläche handelt es sich um ein intervallskaliertes Merkmal. In Gruppe 1 zeigte sich dieses Merkmal normalverteilt, in Gruppe 2 jedoch war die Bedingung Normalverteilung nicht erfüllt (siehe Abbildung 3). Um zu überprüfen, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Schnittfläche unterscheiden, wurde demnach ein Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Dieser ergab, dass es einen hoch signifikanten Unterschied ($p=0.000$) bezüglich der Schnittfläche zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 gibt. In Bezug auf die hier verglichenen Biopsiemethoden bedeutet dieses Ergebnis, dass die Vakuumbiopsie der Stanzbiopsie bezüglich Schnittfläche deutlich überlegen ist.

3.3.2 Fragmentierung

Die Fragmentierung, die Anzahl der individuellen mm^2 Fläche pro Partikel am Schnitt, zeigte bei Gruppe 1 (Stanzbiopsie) einen Mittelwert von $5,5 \text{ mm}^2$. Die Anzahl lag dabei zwischen 2,3 sowie $10,8 \text{ mm}^2/\text{Partikel}$. Die Standardabweichung lag bei $2,8977 \text{ mm}^2/\text{Partikel}$.

In Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) lagen die Werte zwischen 12,6 und 71,2 individuellen $\text{mm}^2/\text{Partikel}$. Im Mittel zeigten sich $44,34 \text{ mm}^2/\text{Partikel}$. Die Standardabweichung lag bei $22,27 \text{ mm}^2/\text{Partikel}$.

Auch beim Merkmal der Fragmentierung handelt es sich um ein intervallskaliertes Merkmal. Um einen geeigneten Test für die Fragestellung auszuwählen, wurde überprüft, ob das Merkmal Fragmentierung in beiden Gruppen normalverteilt ist. Hier zeigte sich, dass die Verteilung des Merkmals Fragmentierung in Gruppe 1 signifikant von einer Normalverteilung abweicht. Der Vollständigkeit halber wurde selbiges für Gruppe 2 geprüft, wobei das Merkmal Fragmentierung hier laut Kolmogorow-Smirnow bzw. Shapiro-Wilk-Test einer Normalverteilung entspricht. Sieht man sich aber das dazugehörige Histogramm mit der Kurve einer Normalverteilung (siehe Abbildung 4) an, fällt auf, dass die Verteilung der Werte auch in Gruppe 2 von einer Normalverteilung abweicht. Um zu überprüfen, ob es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Fragmentierung gibt, wurde demnach ebenfalls ein Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Auch dieser zeigte ein hoch signifikantes Ergebnis ($p=0.000$), es gibt also einen bedeutsamen Unterschied in der Fragmentierung zwischen den beiden Gruppen. Hinsichtlich der hier untersuchten Hypothese bedeutet das, dass die Vakuumbiopsie der Stanzbiopsie bezüglich Fragmentierung deutlich überlegen ist.

Abbildung 6: Testung Normalverteilung

Tests auf Normalverteilung^a

	Kolmogorow-Smirnow ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
PartikelgrößeDS	,231	13	,056	,854	13	,032
Fläche	,165	13	,200*	,942	13	,488
Quetschscore	,197	13	,176	,819	13	,012

*. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

a. BiopsieArt = Stanzbiopsie

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tests auf Normalverteilung^a

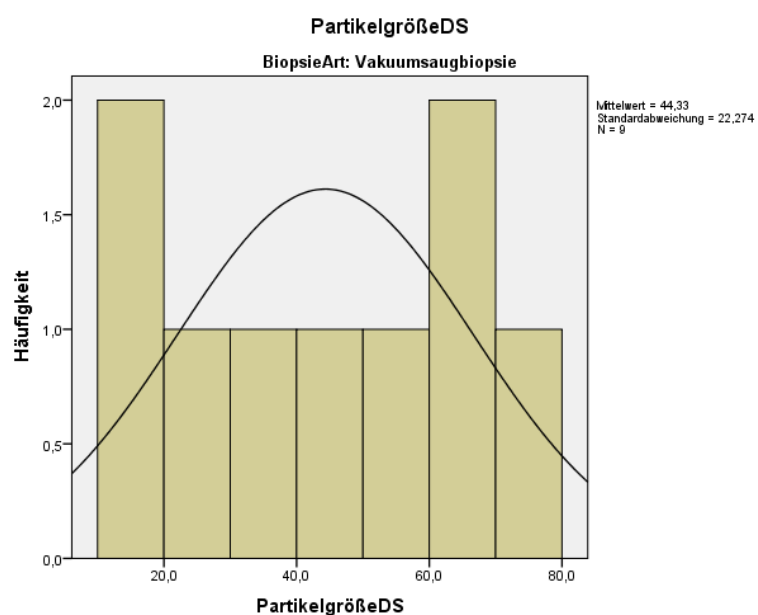
	Kolmogorow-Smirnow ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
PartikelgrößeDS	,180	9	,200*	,915	9	,354
Fläche	,300	9	,019	,806	9	,024
Quetschscore	,333	9	,005	,763	9	,008

*. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

a. BiopsieArt = Vakuumbiopsie

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 7: Histogramm Testung Normalverteilung



3.3.3 Quetschung

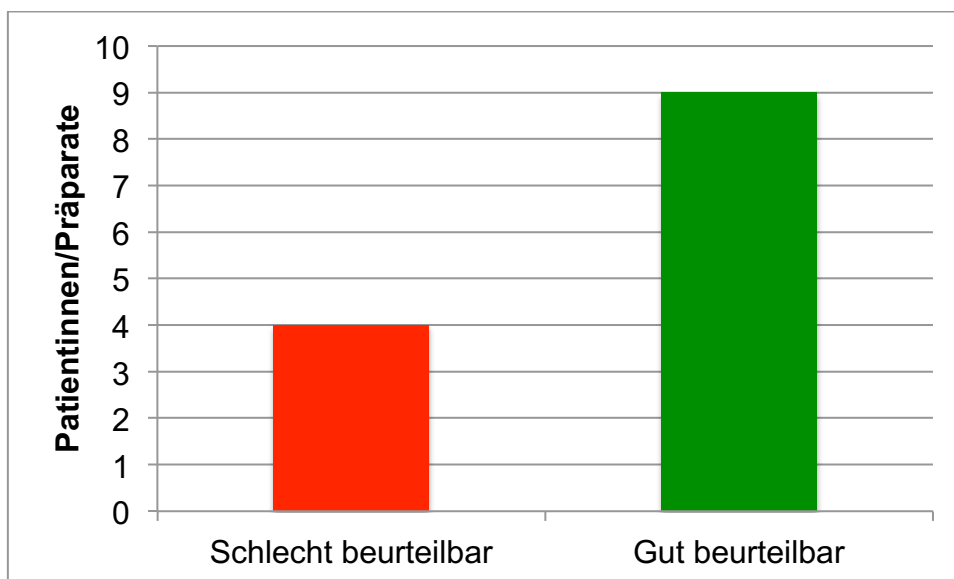
Die semiquantitative Beurteilung der Quetschung der Präparate erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen. Das Ergebnis wurde in vier Gruppen eingeteilt (Tab. 10).

Tabelle 9: Quetschkriterien

Gruppe	Kriterium	Beurteilbarkeit
0	Unbefundbar	Schlecht beurteilbar
1	Starke Quetschung	Schlecht beurteilbar
2	Geringe Quetschung	Gut beurteilbar
3	Keine Quetschung	Gut beurteilbar

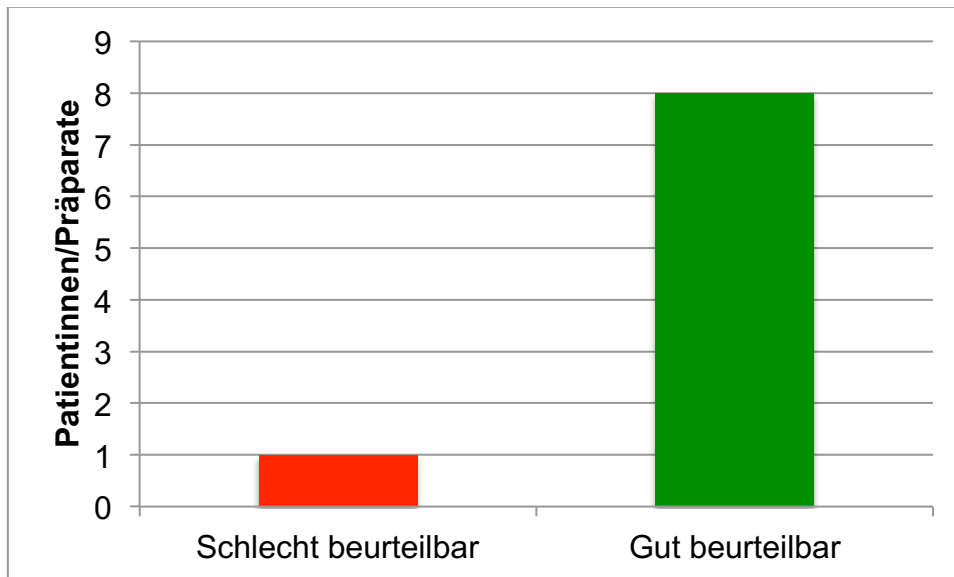
In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) lag der Median der Beurteilung der Quetschung bei 2. Der schlechteste Wert war 1, der beste 3. Alle Präparate waren befundbar. Abbildung 5 zeigt die Anzahl der Präparate in den Kategorien „schlecht beurteilbar“ (= nicht beurteilbar und starke Quetschungen) und „gut beurteilbar“ (= leichte Quetschungen und keine Quetschungen).

Abbildung 8: Beurteilbarkeit Gruppe 1 (Stanzbiopsie)



In Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) lag der Median der Beurteilung der Quetschung bei 3 Punkten. Der schlechteste Wert war 1, der beste 3. Alle Präparate waren befundbar. Abbildung 6 zeigt die Anzahl der Präparate in den Kategorien „schlecht beurteilbar“ und „gut beurteilbar“.

Abbildung 9: Beurteilbarkeit Gruppe 2 (Vakuumbiopsie)



Um zu überprüfen, ob die Auswahl der Biopsiemethode die Beurteilbarkeit der Proben maßgeblich beeinflusst, das heißt, ob die Art der Biopsie einen bedeutsamen Zusammenhang mit der Beurteilbarkeit der Proben aufweist, wurde eine Kreuztabellenanalyse durchgeführt. Da die erwarteten Häufigkeiten in zwei der vier Felder unter fünf lag, wurde ein Fisher Exakt Test gerechnet. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0.339$), das bedeutet, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Wahl der Biopsiemethode und der Beurteilbarkeit des Biopsiematerials gibt.

Abbildung 10: Fisher Exakt Test

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymp. Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,433 ^a	1	,231		
Kontinuitätskorrektur ^b	,472	1	,492		
Likelihood-Quotient	1,535	1	,215		
Exakter Test nach Fisher				,339	,251
Zusammenhang linear-mit-linear	1,371	1	,242		
Anzahl der gültigen Fälle	23				

a. 2 Zellen (50,0%) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 2,17.

b. Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

3.4 Dauer der Biopsie

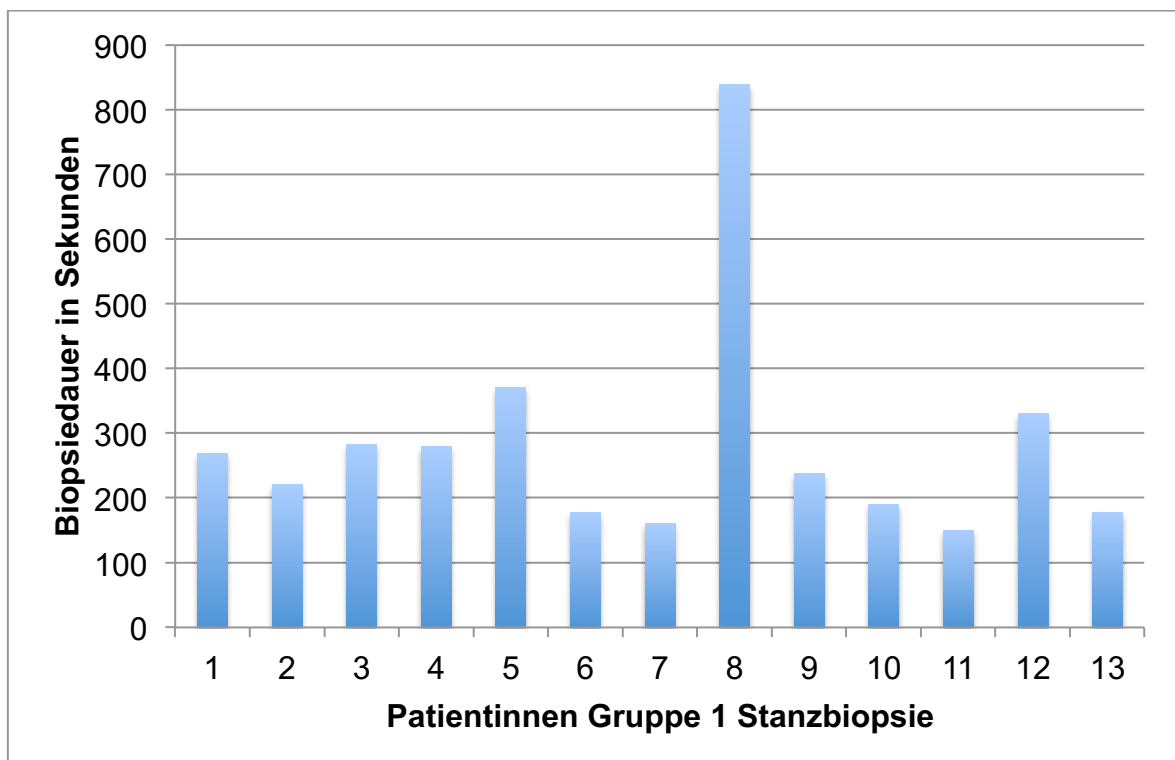
Die Dauer der Biopsie wurde von Beginn der Inzision der Haut bis zum Ende der Entnahme der Proben gemessen.

Tabelle 10: Dauer der Biopsien

Dauer in min	Stanzbiopsie Gruppe 1	Vakuumbiopsie Gruppe 2
Min. – Max. Dauer	02:30 – 14:00	01:17 – 05:23
Mittelwert / Median	04:43 / 03:58	03:13 / 02:41
Standardabweichung	03:00	01:30

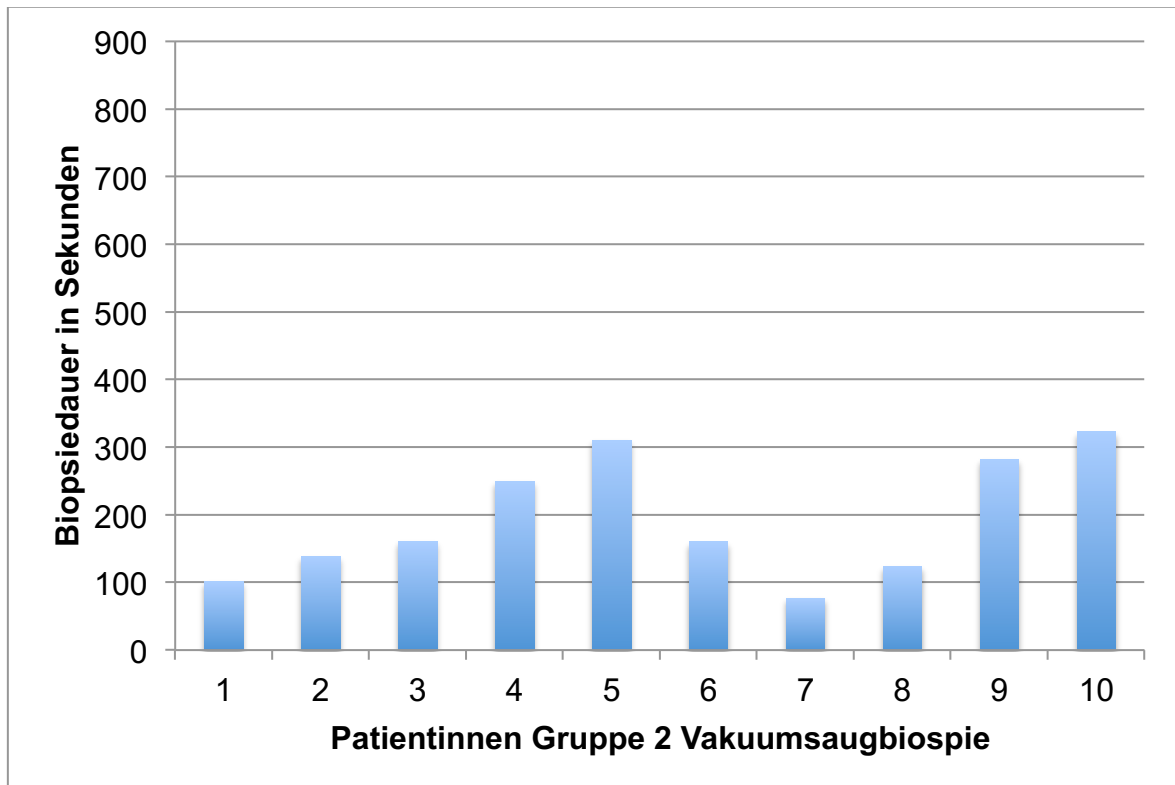
In Gruppe 1 zeigte sich eine Biopsiedauer, gemessen von Inzision der Haut bis zum Ende der Entnahme, zwischen 02:30 min und 14:00 min. Im Durchschnitt dauerte die Durchführung in der Stanzbiopsie Gruppe 04:43 min mit einer Standardabweichung von 180 sek bei einem Median von 03:58 min.

Abbildung 11: Biopsiedauer in Sekunden Gruppe 1



In Gruppe 2 zeigte sich eine Biopsiedauer, gemessen von Inzision der Haut bis zum Ende der Entnahme, zwischen 01:17 min und 05:23 min. Im Durchschnitt dauerte die Durchführung in der Vakuumbiopsie Gruppe 03:13 min mit einer Standardabweichung von 90 sek bei einem Median von 02:41 min.

Abbildung 12: Biopsiedauer in Sekunden Gruppe 2



Bei der Dauer der Biopsie in Sekunden handelt es sich um ein intervallskaliertes Merkmal. Der Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung ergab in der Gruppe der Stanzbiopsie ein signifikantes Ergebnis ($p=0.010$), in der Gruppe der Vakuumbiopsie ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0.120$). Da die Voraussetzung normalverteilter Daten somit nur in der Gruppe der Vakuumbiopsie, nicht aber in der Gruppe der Stanzbiopsie gegeben war, wurde ein Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben gerechnet, um zu untersuchen, ob sich die Dauer der Biopsie zwischen den beiden Gruppen unterscheidet. Das Ergebnis war nicht signifikant ($p=0.101$).

3.5 Patientinnenbefragung und Zufriedenheit

Die Patientinnen wurden mittels Fragenbogen in drei Bereichen (Schmerzzufriedenheit, Zeitzufriedenheit, Zufriedenheit gesamt) nach der Untersuchung befragt.

Die Einschätzung des Schmerzes, der Zufriedenheit mit der Dauer und der Zufriedenheit insgesamt stellen allesamt ordinalskalierte Merkmale dar.

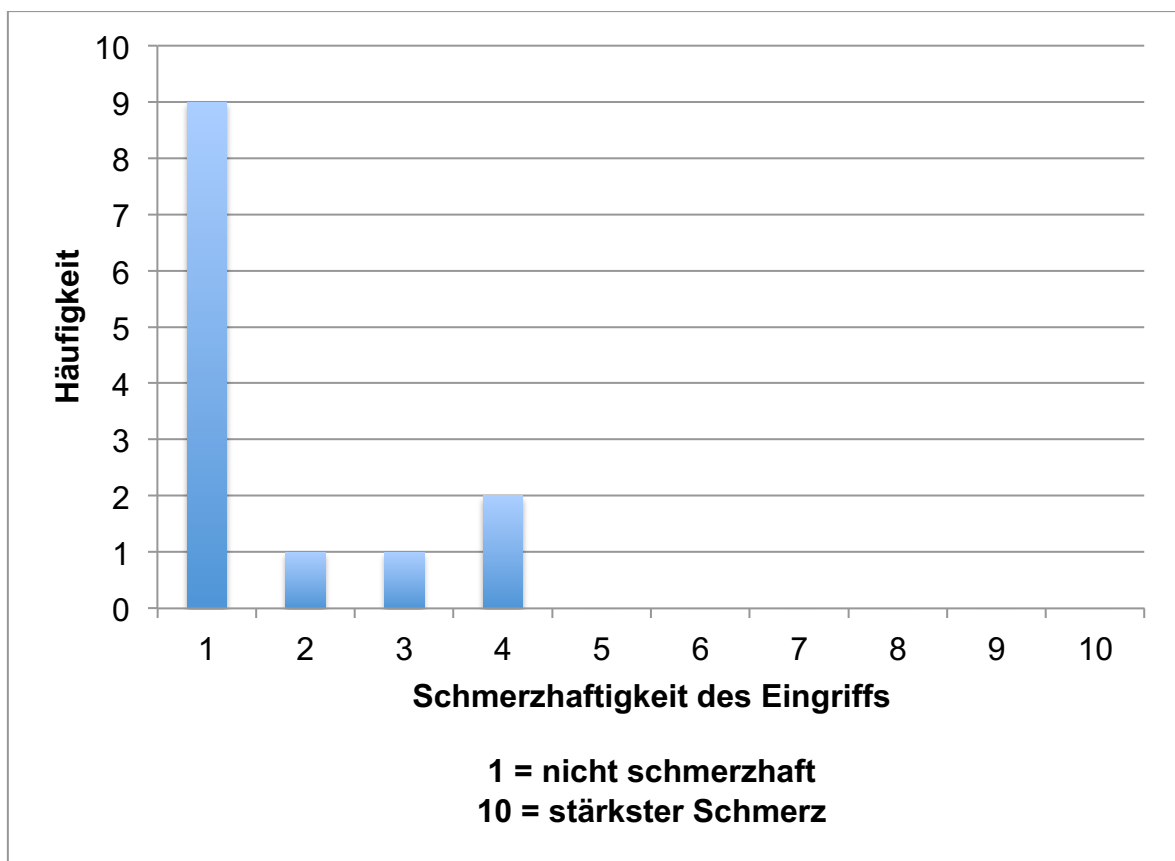
In der Gruppe der Stanzbiopsie zeigte der Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung bezüglich Schmerz, Zufriedenheit mit der Dauer und Zufriedenheit insgesamt ein jeweils hoch signifikantes Ergebnis ($p=0.000$), die Normalverteilung der Daten ist hier also nicht gegeben. In der Gruppe der Vakuumbiopsie zeigte der Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung ebenso ein hoch signifikantes Ergebnis ($p=0.000$). Da die Werte der Zufriedenheit mit der Dauer, sowie die Werte der Zufriedenheit insgesamt über alle Patientinnen der Gruppe Vakuumbiopsie konstant waren, entspricht die Verteilung der Werte auch hier keiner Normalverteilung.

Um zu überprüfen, ob sich die Werte in den Merkmalen Schmerz, Zufriedenheit mit der Dauer und Zufriedenheit insgesamt zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden, wurde aufgrund der Ordinalskalierung sowie der fehlenden Normalverteilung der Merkmale jeweils ein Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse für Schmerz ($p=0.376$), Zufriedenheit mit der Dauer ($p=0.563$) sowie Zufriedenheit insgesamt ($p=0.563$) waren jeweils nicht signifikant.

3.5.1 Schmerzhaftigkeit des Eingriffs

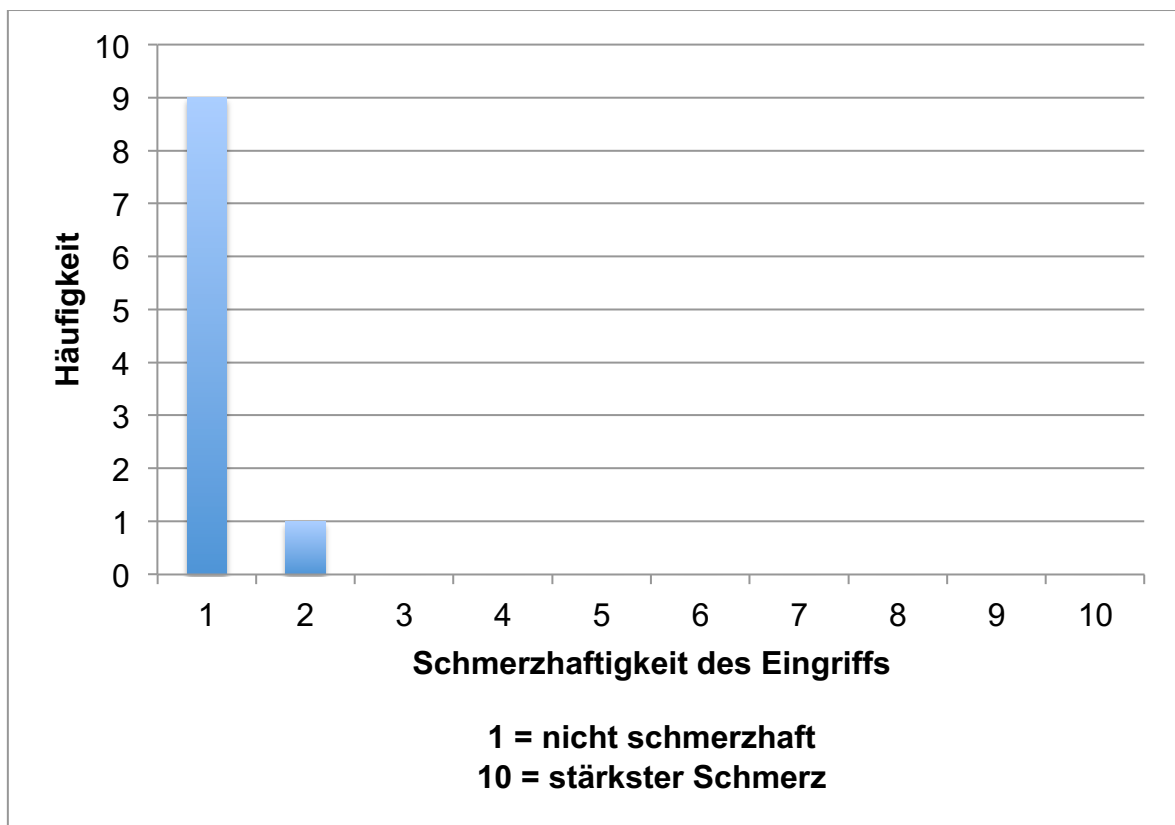
In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) zeigte sich eine subjektive Angabe der Schmerzhaftigkeit des Eingriffs der Patientinnen von 1 bis maximal 4 Punkten mit dem Mittelwert von 1,69 auf der Skala wobei 1 = nicht schmerzhaft und 10 = stärkster Schmerz entsprachen. Die Standardabweichung lag bei 1,18 Punkten.

Abbildung 13: Schmerzhaftigkeit des Eingriffs Gruppe 1



In Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) zeigte sich eine subjektive Angabe der Schmerzhaftigkeit des Eingriffs der Patientinnen von 1 bis maximal 2 Punkten mit dem Mittelwert von 1,1 auf der Skala wobei 1 = nicht schmerzhaft und 10 = stärkster Schmerz entsprachen. Die Standardabweichung lag bei 0,3 Punkten.

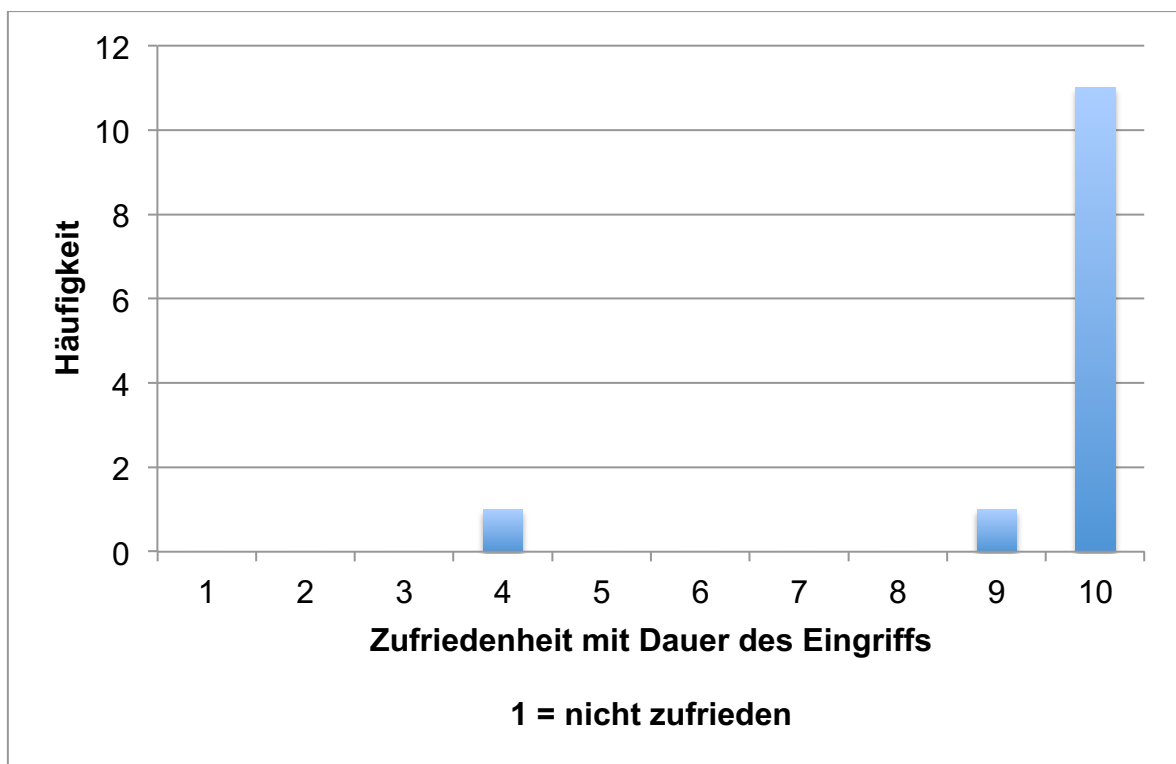
Abbildung 14: Schmerzhaftigkeit des Eingriffs Gruppe 2



3.5.2 Zufriedenheit Dauer des Eingriffs

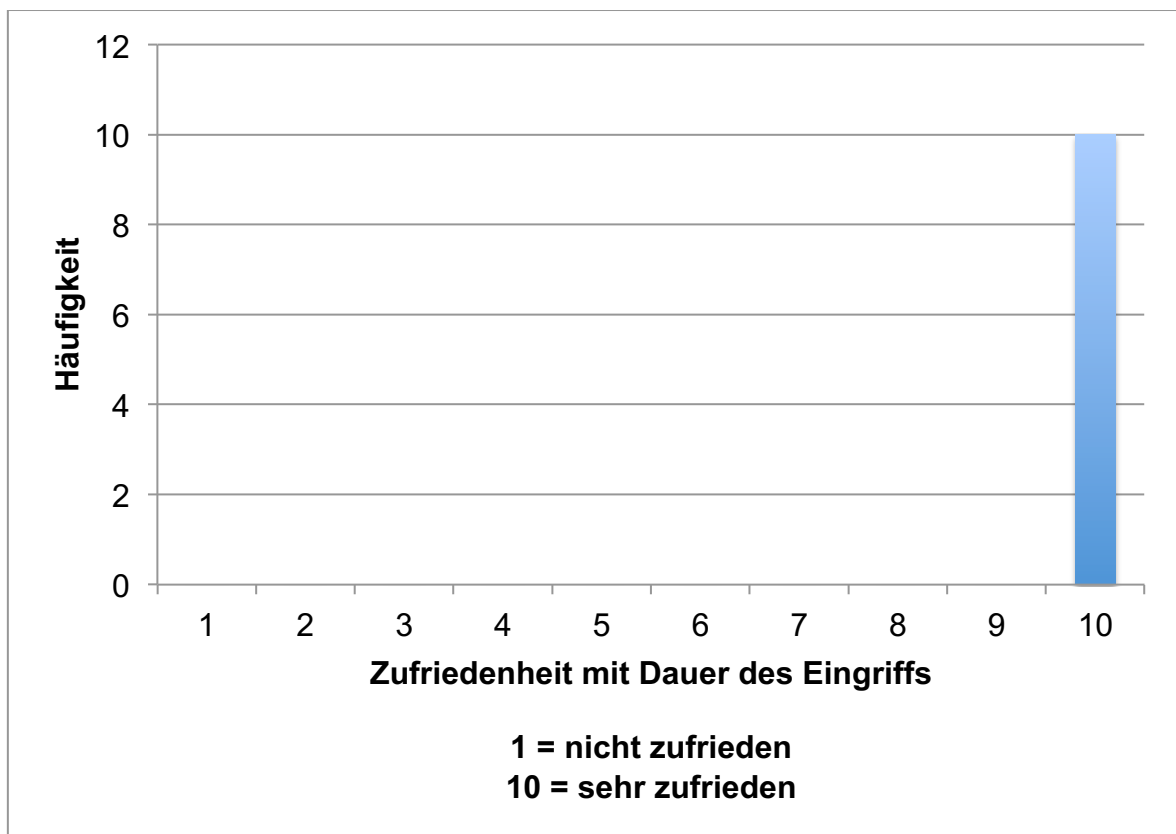
In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) zeigte sich eine subjektive Zufriedenheit mit der Dauer des Eingriffs der Patientinnen von 4 bis 10 Punkten mit dem Mittelwert 9,46 auf der Skala, wobei 1 = nicht zufrieden und 10 = sehr zufrieden entsprachen. Die Standardabweichung lag bei 1,66 Punkten.

Abbildung 15: Zufriedenheit Dauer des Eingriffs Gruppe 1



In Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) zeigte sich eine subjektive Zufriedenheit mit der Dauer des Eingriffs der Patientinnen einheitlich 10 Punkten mit dem Mittelwert 10 auf der Skala, wobei 1 = nicht zufrieden und 10 = sehr zufrieden entsprachen. Die Standardabweichung lag bei 0 Punkten.

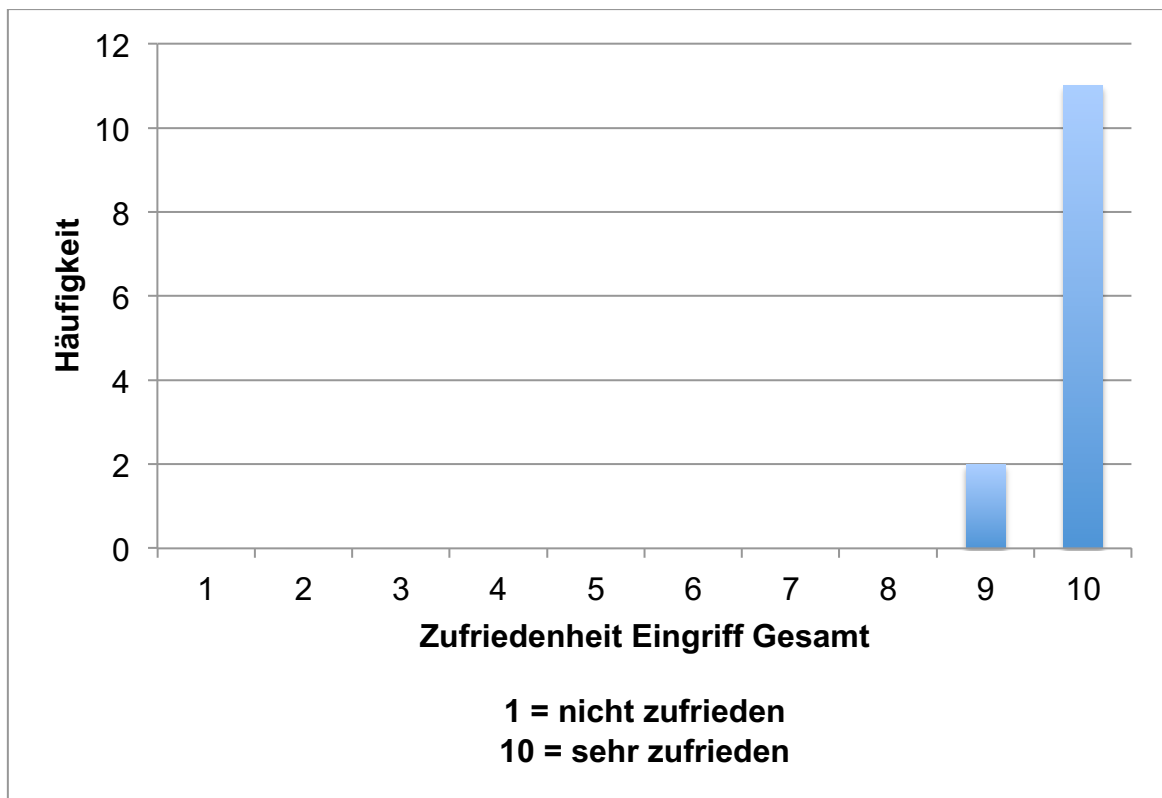
Abbildung 16: Zufriedenheit Dauer des Eingriffs Gruppe 2



3.5.3 Zufriedenheit mit dem Eingriff gesamt

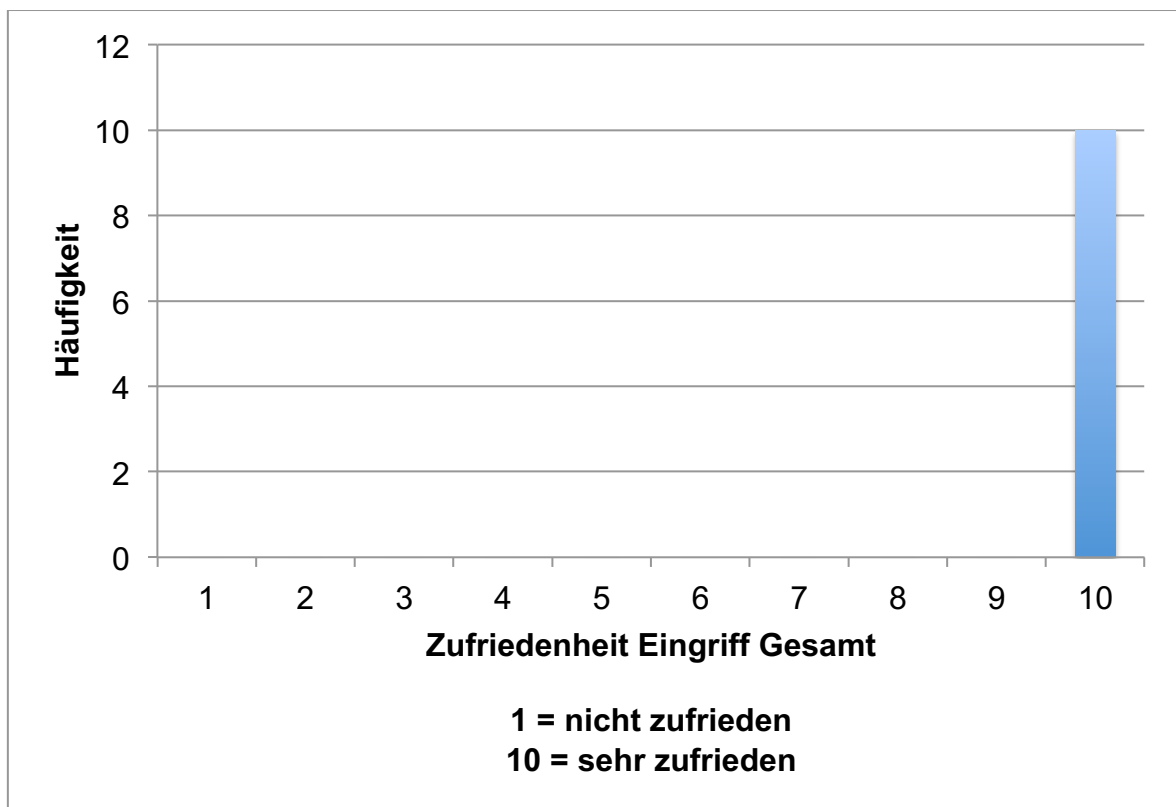
In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) zeigt sich eine subjektive Zufriedenheit mit dem Eingriff gesamt von 9 bis 10 Punkten mit dem Mittelwert 9,85 Punkten auf der Skala, wobei 1 = nicht zufrieden und 10 = sehr zufrieden entsprachen. Die Standardabweichung lag bei 0,376 Punkten.

Abbildung 17: Zufriedenheit Eingriff gesamt Gruppe 1



In Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) zeigte sich eine subjektive Zufriedenheit mit dem Eingriff gesamt von einheitlich 10 Punkten mit dem Mittelwert 10 auf der Skala, wobei 1 = nicht zufrieden und 10 = sehr zufrieden entsprachen. Die Standardabweichung lag bei 0 Punkten.

Abbildung 18: Zufriedenheit Eingriff gesamt Gruppe 2



4 Diskussion

Ziel der Studie war die vergleichende Untersuchung der beiden Biopsiesysteme BARD® ENCORE Enspire® und BARD® Magnum® Core Cut aufzuarbeiten und hinsichtlich der Probenqualität, Durchführungszeit und Zufriedenheit der Patientinnen zu untersuchen.

Die histologische Qualität der Schnitte wurde anhand der gemessenen Querschnittsfläche in mm^2 , der Anzahl der mm^2 pro individuellem Partikel (Fragmentierung) sowie dem Vorliegen von Quetschungsartefakten beurteilt.

Im Bereich der Querschnittsfläche zeigten sich dabei deutlich höhere Werte im Bereich der Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) als in Gruppe 1 (Stanzbiopsie). Im Mittelwert lag die Fläche der Vakuumbiopsie bei $275,2 \text{ mm}^2$, bei der Stanzbiopsie bei $28,9 \text{ mm}^2$. Der Unterschied war bei einem gerechneten Mann-Whitney-U-Test mit dem p – Wert $p=0,000$ höchst signifikant. Dies ist vor allem auf die unterschiedliche Nadelgröße von 10 G in Gruppe 2 sowie 16 G in Gruppe 1 zurückzuführen. Die Qualität und Sicherheit der Diagnose aus dem histologischen Präparat ist bei größeren Schnitten eher gegeben.

Die Fragmentierung unterschied sich ebenfalls in den beiden untersuchten Gruppen. Gruppe 1 zeigte einen Wert $\text{mm}^2/\text{Partikel}$ von 5,47 im Mittel wogegen die Aspirationsbiopsie in Gruppe 2 $44,329 \text{ mm}^2/\text{Partikel}$ im Mittelwert darstellte. Der gerechnete Mann-Whitney-U-Test zeigte ein $p=0,000$. Damit ist das Ergebnis ebenfalls höchst signifikant. Dieser Unterschied ist erklärbar durch die unterschiedliche Größe der entnommenen Proben sowie durch die Art der Biopsieentnahme. Die Stanzbiopsie produziert dabei einzelne Zylinder, die Vakuumbiopsie große Schnitte. Dennoch ist dabei in Betracht zu ziehen, dass sich bei kleineren Partikelgrößen und Schnittgrößen die Beurteilbarkeit für den Pathologen erschwert und es unter Umständen zu Fehldiagnosen kommen könnte.

Quetschungsartefakte zeigten sich in beiden Gruppen. Es wurde dazu eine Gruppierung in zwei Gruppen durchgeführt. Eine Gruppe fasst die Schnitte mit

einem Wert von 0 (nicht befundbar) bis 1 (starke Quetschungsartefakte) und wurde als „schlecht befundbar“ bezeichnet. Die zweite Gruppe fasste die Schnitte mit einem Wert von 2 (leichte Quetschungen) und 3 (keine Quetschungen) und wurde als „gut befundbar“ bezeichnet. In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) zeigten sich dabei 4 Proben von Patientinnen in der Gruppe „schlecht befundbar“ und 9 in der Gruppe „gut befundbar“. Dagegen stehen in Gruppe 2 (Vakuumbiopsie) 9 Proben von Patientinnen in „gut befundbar“ lediglich einer Probe in „schlecht befundbar“ gegenüber. Der gerechnete Fisher Exakt Test zeigte dabei ein nicht signifikantes Ergebnis bei einem p – Wert von $p=0,339$, was bedeutet, dass sich die Wahl der Biopsiemethode in unserer Stichprobe nicht auf die Befundbarkeit auswirkt. Hier ist anzumerken, dass eine größere Stichprobe dieses Ergebnis eventuell verändern kann. Hervorzuheben ist allerdings, dass es in der Gruppe 2 Vakuumbiopsie nur ein Präparat gab, das als „schlecht beurteilbar“ eingestuft wurde. Dagegen zeigten in Gruppe 1 Stanzbiopsie 4 Schnitte diese Kategorie.

8 von 23 Patientinnen wurden nach der Biopsie im Universitätsklinikum Graz operiert. Dabei gehörten 6 von 8 der Gruppe 1 an, 2 der Gruppe 2. In Gruppe 1 (Stanzbiopsie) wurde in 5 Fällen die histologische Diagnose bestätigt, in einem Fall kam es zu einem Upgrade im Sinne einer Neudetektion eines malignen Wachstums.

Dies entspricht etwa den Ergebnissen von PHILPOTTS et al., die von 1997 bis 2001 248 Patientinnen in einer Studie untersuchten. Dabei wurden 148 ultraschallgezielt stanzbiopsiert und 100 ultraschallgezielt vakuumbiopsiert. Die Unterschätzung von histologischen Präparaten nach Biopsie verglichen mit der chirurgischen Entfernung zeigte sich nicht signifikant in 0% in der Gruppe der Stanzbiopsie sowie in 1% der Vakuumbiopsie bei einem $p=0,17$. (37)

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass es in Bezug auf die Dauer der Durchführung der Biopsie leichte Vorteile für die Vakuumbiopsie gegenüber der gängigen Stanzbiopsie gibt. Sowohl der Mittelwert der Vakuumbiopsien (03:13) als auch Median (02:41) und Minimal/Maximalwerte (01:17 – 05:10) zeigten schnellere Zeiten als das Stanzsystem (04:43 / 03:58 / 02:30 – 14:00). Diese Zeiten sind bemerkenswert, da es sich bei der Vakuumbiopsie um ein neues Verfahren handelt, das den UntersucherInnen nicht vergleichbar vertraut war, wie die Stanzbiopsie. Die gerechnete Statistik ($p=0,101$) zeigte allerdings ein nicht signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten, was auf eine zu kleine Stichprobengröße hindeutet.

SZYNGLAREWICZ et al. zeigten bereits in einer Studie im Jahr 2011, dass sich die Untersuchungszeit mit unterschiedlicher Bildgebung und gleichen Systemen signifikant unterscheidet. So wurde von den AutorInnen die Vakuumaspirationsbiopsie ultraschallgezielt im Vergleich zur Stereotaxie untersucht und der Schluss gezogen, dass die Ultraschallgezielte Variante schnell in allen Kriterien sei. Die „physician time“, welche nach Auffinden der Läsion durch den Untersucher oder die Untersucherin bis zum Ende der Probengewinnung wurde dabei gemessen und zeigte einen mittleren Wert von 12,3 min, wogegen die stereotaktisch gezielte Biopsie in diesem Wert bei 18,6 min lag. (38)

Dies sind in etwa vergleichbare Werte die, adaptiert auf die unterschiedliche Messbreite, gezeigt wurden.

Die Patientinnenbefragung nach der Biopsie sollte die Qualität der beiden Biopsiesysteme hinsichtlich der Akzeptanz und der subjektiven Empfindung der Patientinnen vergleichen. Hier zeigte sich, dass die Vakuumbiopsie gleichwertige bis bessere Ergebnisse in allen befragten Bereichen erreichen konnte und von den Patientinnen damit besser toleriert wird. Das Schmerzempfinden, die Durchführungsdauer sowie die Gesamtzufriedenheit mit dem Eingriff (Mittelwerte 1,1/10/10) zeigten gleichwertige bis bessere Ergebnisse als die Stanzvariante mit den Mittelwerten 1,7/9,5/9,8. In der statistischen Analyse zeigten die Befragungen keine Signifikanz bei p-Werten von $p=0,376/p=0,563/p=0,563$. Da die Mittelwerte sich allerdings unterscheiden kann eine größere Stichprobe dabei zu einem signifikanten Ergebnis führen.

MAINIERO et al. zeigte 2002 vergleichbare Werte in der ultraschallgezielten Stanzbiopsie, welche die AutorInnen gegen die stereotaktisch gezielte Stanzbiopsie verglichen. Dabei gaben 90% der Patientinnen keine bis leichte Schmerzen aufgrund der Nadel an, 10% mittlere bis starke Schmerzen ($n=61$). In eine fünfstufige Skala unterteilte HUBER et al. 2003 einen Befragungsbogen zur Zufriedenheit der Biopsie mit einem ultraschallgezielten Vakuumaspirationssystem. Dabei gaben 36% den Wert „excellent“, 45% „good“ und 18% „varying“ bei einer vergleichbaren Teilnehmerinnenanzahl von $n=11$. Sowohl MAINIERO et al. als auch HUBER et al. verglichen dabei Stanzbiopsie (MAINIERO) bzw. Vakuumbiopsie (HUBER) mit unterschiedlicher Bildgebung, jeweils stereotaktische und ultraschallgezielte Punktion. (31,39)

SZYNGLAREWICZ et al. zeigten in einer vergangen Studie ähnliche Ergebnisse. In einer größer angelegten Untersuchung wurden in den Jahren 2008 und 2009 723 Patientinnen minimalinvasiv mit Stanz- und Vakuumsystemen biopsiert. Eine 14 G Stanznadel sowie eine 11 G Vakuumnadel wurde verwendet um ultraschallgezielt ein Biopsat zu gewinnen. Im Anschluss an die Untersuchung wurde den Patientinnen ein Fragebogen zur Schmerzhaftigkeit des Eingriffs analog zur VA Skala ausgehändigt und ausgefüllt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Patientinnengruppen zugunsten der Vakuumbiopsie, welchen die AutorInnen vor allem auf die konstante Probengewinnung ohne Hantieren am Gerät und der Inzision zurückführen. (40)

Bei keiner der 23 Patientinnen trat eine Komplikation auf. Die durchschnittliche Kompressionszeit betrug 2 Minuten und wurde direkt im Anschluss an die Biopsie per Hand durchgeführt. SIMON et al. berichteten in ihrer Studie zur Vakuumbiopsie mit einem Kollektiv von 67 Patientinnen bei 6 Patientinnen von Komplikationen nach der Biopsie. Dabei bluteten 5 Patientinnen nach der üblichen Kompressionsdauer noch nach und wurden länger mit einer Kompression versorgt. Bei einer Patientin kam es zu einer vasovagalen Synkope, die beobachtet wurde. Keine Patientin berichtete über biopsiebedingte Probleme nach mehr als 24 Stunden. CASSANO et al. berichteten in ihrer Studie mit 404 Patientinnen von einer Komplikationsrate von 9% wobei Blutungen, Hämatome sowie fehlerhafte Clipmarkierung auftraten und alle als leichte Komplikationen beschrieben wurden. POVOSKI et al. zeigten in ihrer Arbeit mit einem Kollektiv von 1443 (724 mit 8G Vakuumbiopsie / 719 14G Stanzbiopsie) ultraschallgezielten Biopsien den Unterschied zwischen Stanzbiopsie und Vakuumbiopsie. Dabei traten insgesamt bei 177 (12,3%) der Biopsien Komplikationen auf. Diese verteilten sich mit 87 (12,0% Vakuumbiopsie) und 90 (12,5% Stanzbiopsie) annähernd gleich auf die Gruppen. Es kam nur zu leichten Komplikationen, die keiner weiteren Behandlung bedurften. Die Übersicht der Komplikationsverteilung findet sich in Abbildung 16.

Dies lässt den Schluss zu, dass es sich bei beiden Verfahren um sichere diagnostische Tests handelt, bei denen Nebenerscheinungen nicht häufig sind und wenn, dann nicht gravierend. Für eine bessere Differenzierung, welche Untersuchung hier die geringeren Raten an Komplikationen aufweist sind weitere Studien notwendig. (34,36,41)

Abbildung 19: Komplikationsübersicht aus (41)

Table 4 Post-procedural complications for all cases of ultrasound-guided diagnostic breast biopsy (8-gauge vacuum-assisted biopsy or spring-loaded 14-gauge core biopsy)

	8-gauge	14-gauge	All cases	P-value
Post-procedural complication				0.810
Yes	87 (12.0%)	90 (12.5%)	177 (12.3%)	
No	637 (88.0%)	629 (87.5%)	1266 (87.7%)	
Type of post-procedural complication				0.922
Mild hematoma/skin ecchymosis	70 (9.7%)	69 (9.6%)	139 (9.6%)	
Moderate hematoma/skin ecchymosis	16 (2.2%)	20 (2.8%)	36 (2.5%)	
Severe hematoma/skin ecchymosis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Infectious complication	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.1%)	

Dies lässt den Schluss zu, dass es sich bei beiden Verfahren um gute und akzeptierte Verfahren zur Biopsie handelt. Dennoch sieht man leichte Vorteile hinsichtlich der Zufriedenheit mit Dauer, Schmerzen und Gesamteindruck auf Seite der Vakuumbiopsie.

5 Limitationen

Die Zwischenauswertung der Studie zeigte vergleichbare Resultate, hinsichtlich der Histologie und Patientinnenbefragung, mit anderen publizierten Studien, auch wenn die Vergleichbarkeit durch das kleine Patientinnenkollektiv eingeschränkt ist. Es wurde zu Beginn mit einer Fallzahl von 40 Patientinnen gerechnet, diese konnten im zeitlichen Rahmen bis zu dieser Zwischenauswertung nicht erreicht werden. Grund dafür kann der personelle Aufwand im Rahmen der Routinearbeit sein, der nicht immer abdeckbar war. Eine Weiterführung der Studie und Folgearbeiten mit größeren Kollektiven sind hier notwendig.

Eine weitere Limitation ist die genaue Definition der Dauer der Biopsie in dieser Studie. So wird vom Zeitpunkt der Inzision bis zum Ende der Entnahme gemessen, welches den Faktor des Aufbaus, der Aufklärung sowie der Nachsorge der Untersuchung nicht miteinbezieht. Dies könnte zu anderen Ergebnissen führen und sollte in weiteren Untersuchungen mit einbezogen werden. Gute Faktoren dafür wären die Zeit der Patientinnen im Untersuchungsraum, die ärztliche Vorbereitung und die absolute Durchführungszeit, wie sie von anderen AutorInnen bereits zur Sprache gebracht wurden. Ein Nachsorge nach einem definierten Zeitraum und neuerliche Befragung könnte ebenfalls hinsichtlich der Akzeptanz der PatientInnen eine noch detaillierte Aussage ermöglichen.

Da sich die Nadelgrößen der Entnahmegерäte unterscheiden, kann man hier ebenfalls von einer Limitation sprechen. So sollten weitere Untersuchungen mit identen Größen arbeiten, um die Probenqualität noch besser vergleichbar zu machen.

Eine Limitation ist ebenfalls das relativ junge Alter des Vakuumbiopsiegeräts im Universitätsklinikum Graz. Bei einer regelmäßigeren Nutzung kann eventuell die Dauer der Untersuchung weiter sinken.

Die Kosten, eine nicht evaluierte Größe, die von Bedeutung sein kann, wurden nicht untersucht. In zukünftigen Untersuchungen sollte daher dieser Faktor als

relevanter Teil des ökonomischen Krankenhausmanagements berücksichtigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. Pathologie. 4. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2008.
2. Krishnamurthy S, Bevers T, Kuerer H, Yang WT. Multidisciplinary Considerations in the Management of High-Risk Breast Lesions. *Am J Roentgenol.* 2012 Feb 1;198(2):132–40.
3. Kuhn F-P, Reiser M, Debus J. Duale Reihe Radiologie. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011.
4. Statistik Austria. Krebserkrankungen Brust [Internet]. [cited 2016 Jan 20]. Available from:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
5. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas.* 2001 Feb 28;38(1):103–16.
6. McTiernan A. Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *The Oncologist.* 2003 Aug 1;8(4):326–34.
7. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep 1;26(suppl 5):8–30.
8. Tavassoli PFA. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Pathol.* 2008 Oct 3;29(2):107–11.
9. Sinn PDH-P, Helmchen B, Heil J, Aulmann S. Lobuläre Neoplasie und invasives lobuläres Mammakarzinom. *Pathol.* 2014 Jan 18;35(1):45–53.
10. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn H-P. [Invasive breast cancer: the current WHO classification]. *Pathol.* 2014 Feb;35(1):7–17.
11. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2003. (Referenz-Reihe Radiologie).
12. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet.* 2015 Mar;385(9972):977–1010.
13. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy

- versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol*. 2005 Jun;28(3):289–94.
14. Winzer DK-J. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. *Chir*. 2005 Aug;76(8):803–18.
 15. Tse GMK, Law BKB, Ma TKF, Chan ABW, Pang L-M, Chu WCW, et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2002 Dec 1;55(12):951–4.
 16. Heywang-Köbrunner PDSH, Möhrling D, Hacker A. Bildgebende und interventionelle Mammadiagnostik. *Onkol*. 2008 May 7;14(5):478–89.
 17. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1773–83.
 18. American College of Radiology (ACR), editor. *Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)*. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
 19. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast Ultrasonography: State of the Art. *Radiology*. 2013 Sep 1;268(3):642–59.
 20. Loving VA, DeMartini WB, Eby PR, Gutierrez RL, Peacock S, Lehman CD. Targeted Ultrasound in Women Younger Than 30 Years With Focal Breast Signs or Symptoms: Outcomes Analyses and Management Implications. *Am J Roentgenol*. 2010 Dec 1;195(6):1472–7.
 21. Bundesministerium für Gesundheit. Brustkrebs-Früherkennungsprogramm Neu [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 8]. Available from: http://www.bmg.gv.at/home/Gesundheitsleistungen/Brustkrebs_Fruherkennung
 22. Raghu M, Hooley R. Breast Ultrasound for the Interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Mar 1;17(1):16–22.
 23. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995 Jul 1;196(1):123–34.
 24. Raza S, Goldkamp AL, Chikarmane SA, Birdwell RL. US of Breast Masses Categorized as BI-RADS 3, 4, and 5: Pictorial Review of Factors Influencing Clinical Management. *RadioGraphics*. 2010 Aug 31;30(5):1199–213.
 25. Siegmann KC, Krämer B, Claussen C. Current Status and New Developments in Breast MRI. *Breast Care*. 2011;6(2):87–92.

26. Kuhl C. The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. *Radiology*. 2007 Aug 1;244(2):356–78.
27. Helbich TH, Matzek W, Fuchsjäger MH. Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. *Eur Radiol*. 2004 Mar;14(3):383–93.
28. Schueller G, Schueller-Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *Eur Radiol*. 2008 Apr 15;18(9):1761–73.
29. Apesteguía L, Pina LJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Imaging*. 2011 Apr 15;2(4):493–500.
30. Helbich TH, Rudas M, Haitel A, Kohlberger PD, Thurnher M, Gnant M, et al. Evaluation of needle size for breast biopsy: comparison of 14-, 16-, and 18-gauge biopsy needles. *Am J Roentgenol*. 1998 Jul 1;171(1):59–63.
31. Mainiero MB, Gareen IF, Bird CE, Smith W, Cobb C, Schepps B. Preferential Use of Sonographically Guided Biopsy to Minimize Patient Discomfort and Procedure Time in a Percutaneous Image-Guided Breast Biopsy Program. *J Ultrasound Med*. 2002 Nov 1;21(11):1221–6.
32. Lui CY, Lam HS. Review of Ultrasound-guided Vacuum-assisted Breast Biopsy: Techniques and Applications. *J Med Ultrasound*. 2010;18(1):1–10.
33. Park H-L, Hong J. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. *Gland Surg*. 2014 May;3(2):120–7.
34. Cassano E, Urban LABD, Pizzamiglio M, Abbate F, Maisonneuve P, Renne G, et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jul 13;102(1):103–10.
35. Govindarajulu S, Narreddy S, Shere MH, Ibrahim NBN, Sahu AK, Cawthorn SJ. Preoperative mammotome biopsy of ducts beneath the nipple areola complex. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2006 May;32(4):410–2.
36. Simon JR, Kalbhen CL, Cooper RA, Flisak ME. Accuracy and Complication Rates of US-guided Vacuum-assisted Core Breast Biopsy: Initial Results. *Radiology*. 2000 Jun 1;215(3):694–7.
37. Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH. Comparison of Automated Versus Vacuum-Assisted Biopsy Methods for Sonographically Guided Core Biopsy of the Breast. *Am J Roentgenol*. 2003 Feb 1;180(2):347–51.
38. Szynglarewicz B, Kasprzak P, Kornafel J, Forgacz J, Pudielko M, Majewski A, et al. Duration time of vacuum-assisted biopsy for nonpalpable breast masses:

comparison between stereotactic and ultrasound-guided procedure. *Tumori*. 2011 Aug;97(4):517–21.

39. 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 1;226(3):783–90.

40. Szynglarewicz B, Matkowski R, Kasprzak P, Forgacz J, Zolnierek A, Halon A, et al. Pain experienced by patients during minimal-invasive ultrasound-guided breast biopsy: vacuum-assisted vs core-needle procedure. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2011 May;37(5):398–403.

41. Povoski SP, Jimenez RE, Wang WP. Ultrasound-guided diagnostic breast biopsy methodology: retrospective comparison of the 8-gauge vacuum-assisted biopsy approach versus the spring-loaded 14-gauge core biopsy approach. *World J Surg Oncol*. 2011 Aug 11;9:87.

Anhang – Mammainterventionsblatt

Folgend die verwendeten Dokumentationsblätter.

DATENBLATT MAMMAINTERVENTIONEN
(Bitte für jede einzelne Läsion ein eigenes Datenblatt verwenden.)

Datum:

Patient:

Bitte Patientenetikette mit Adresse und Barcode

Tel.-Nr.:

Gerinnungsstatus:

Anamnese o. B.
 Gerinnungsstörung
 Antikoagulantientherapie

(Med.: _____)

Herddarstellung:

<input type="checkbox"/> Mammographie	Größe (mm): _____
<input type="checkbox"/> MRT	Größe (mm): _____
<input type="checkbox"/> Sonographie	Größe (mm): _____
<input type="checkbox"/> Palpabel	Größe (mm): _____

Untersuchung:

US-gezielte Zystenpunktion
 Galaktographie

Biopsie Clip

Stereotaktisch; 11 G
 MR-gezielt, 9 G
 US-gezielt, 14 G

Markierung

St. p. Biopsie desselben Herdes
 Stereotaktisch, **Häkchen**
 MRT-gezielt, **Häkchen**
 US-gezielt, **Häkchen**

Präparatradiographie:

Nicht durchgeführt
 Positiv
 Negativ

Untersucher:

Fuchsjäger
 Oswald
 Spreizer
 Fachärzte _____

Zuweiser:

Chirurgie
 Gynäkologie
 Auswärts/andere _____

Lokalisation:

Links
 Rechts

Uhrzeigerposition:

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 10
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 11
<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 12

Entfernung von Mamille:

Kategorie A
 Kategorie B
 Kategorie C

Tiefe:

Oberflächlich
 Parenchym
 Brustwandnahe

Entfernung v. d. Hautoberfläche (mm): _____

Gewebsprobenzahl:

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 13	<input type="checkbox"/> 16	<input type="checkbox"/> 19
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 11	<input type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/> 17	<input type="checkbox"/> 20
<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 12	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 18	<input type="checkbox"/> 21

Komplikationen:

Nicht durchführbar
 Abbruch
 Kollaps
 Blutung

Kompressionsdauer (min): _____

Mammographie:

- Architectural distortion
 Asymmetric density

Mass**MARGINS**

- Circumscribed
 Microlobulated
 Indistinct
 Spiculated
 Obscured

SHAPE

- Round
 Oval
 Lobular
 Irregular

Calcifications

- Amorph
 Pleomorph
 Linear
 Others

Größe (mm): _____

BI-RADS® - Mammographie

- 0
 1
 2
 3
 4a 4b 4c
 5
 6

Composition: A B C D

Größe (mm): _____

BI-RADS® - US

- 0
 1
 2
 3
 4a 4b 4c
 5
 6
 Zyste

Größe (mm): _____

BI-RADS® - MRT

- 0
 1
 2
 3
 4a 4b 4c
 5
 6

Größe (mm): _____

BI-RADS® - Enddiagnose

- 0
 1
 2
 3
 4a 4b 4c
 5
 6

US morphologic criteria:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Spiculation | <input type="checkbox"/> Absent malignant findings |
| <input type="checkbox"/> Angular margins | <input type="checkbox"/> Intense hyperechogenicity |
| <input type="checkbox"/> Marked hypoechogenicity | <input type="checkbox"/> Ellipsoid shape |
| <input type="checkbox"/> Shadowing | <input type="checkbox"/> Gentle bi/tri-lobulations |
| <input type="checkbox"/> Ill-defined | <input type="checkbox"/> Thin, echogenic pseudocapsule |
| <input type="checkbox"/> Microlobulation | <input type="checkbox"/> Complicated cyst |
| <input type="checkbox"/> Taller than wide | <input type="checkbox"/> Intraductal mass |
| <input type="checkbox"/> Ductectasia | |

Histo Biopsie:

- | | | |
|--|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Parenchyma | <input type="checkbox"/> ADH | <input type="checkbox"/> DCIS |
| <input type="checkbox"/> Fibroadenoma | <input type="checkbox"/> LCIS | <input type="checkbox"/> ILC |
| <input type="checkbox"/> FCC | <input type="checkbox"/> Papilloma | <input type="checkbox"/> IDC |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis | <input type="checkbox"/> Phylloides TU | <input type="checkbox"/> IDC & ILC |
| <input type="checkbox"/> Mastitis | <input type="checkbox"/> Others | <input type="checkbox"/> Mucinous |
| <input type="checkbox"/> Sclerosing adenosis | | <input type="checkbox"/> Tubular |
| <input type="checkbox"/> Hyperplasia | | <input type="checkbox"/> Medullary |
| <input type="checkbox"/> Others | | <input type="checkbox"/> Metastasis |
| | | <input type="checkbox"/> Others |

Grade: I II III

Histo OP (nach Markierung):

- | | | |
|--|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Parenchyma | <input type="checkbox"/> ADH | <input type="checkbox"/> DCIS |
| <input type="checkbox"/> Fibroadenoma | <input type="checkbox"/> LCIS | <input type="checkbox"/> ILC |
| <input type="checkbox"/> FCC | <input type="checkbox"/> Papilloma | <input type="checkbox"/> IDC |
| <input type="checkbox"/> Fibrosis | <input type="checkbox"/> Phylloides TU | <input type="checkbox"/> IDC & ILC |
| <input type="checkbox"/> Mastitis | <input type="checkbox"/> Others | <input type="checkbox"/> Mucinous |
| <input type="checkbox"/> Sclerosing adenosis | | <input type="checkbox"/> Tubular |
| <input type="checkbox"/> Hyperplasia | | <input type="checkbox"/> Medullary |
| <input type="checkbox"/> Others | | <input type="checkbox"/> Metastasis |
| | | <input type="checkbox"/> Others |

Grade: I II III

T__N__M__

Size (mm): ____

Galaktographie:

- Unauffällig
 Gangabbruch
 Füllungsaussparung/Gangunregelmäßigkeit

Farbe des Sekrets: _____

Zytologie:

- PAPI
 PAP II
 PAP III
 PAP IV
 PAP V

Rezeptorstatus:

- | | | | | |
|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Östrogen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Progesteron | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| HER2neu | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

Anhang – Fragebogen

Ergänzungsblatt

(vom Patienten bzw. mit dem Patienten gemeinsam auszufüllen)

Name:	Datum:
--------------	---------------

PATIENTENZUFRIEDENHEIT:

Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit dem Eingriff?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (1=nicht zufrieden, 10=sehr zufrieden)

Wie schmerzhaft war der Eingriff insgesamt für Sie?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (1=nicht schmerzhaft, 10=sehr schmerzhaft)

Wie zufrieden waren Sie mit der Dauer des Eingriffs?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (1=nicht zufrieden, 10=sehr zufrieden)

Wurde bei Ihnen schon einmal vorher eine diagnostische Mammabiopsie vorgenommen?

ja nein

Wenn ja wie zufrieden waren sie vergleichsweise mit dem heutigen Eingriff?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (1=nicht zufrieden, 10=sehr zufrieden)

Anhang – Bildanalyse Protokoll

Anleitung Bildanalyse

Fiji is just ImageJ® – Version: 2.0.0rc46/1.50g

1. Übersichtsbild öffnen
 - a. Gescanntes Lineal vermessen
 - b. Set scale auf definierte Länge
2. Schnitt markieren und duplizieren mit „Duplicate“
3. Duplikat beschriften
4. Image / Adjust / Color Threshold wählen
 - a. Color Threshold näherungsweise an Schnitt anlegen
 - b. LAB Farbspektrum
5. Analyze particles
 - a. Settings: 40 – Infinity
 - b. Show outlines
 - c. Display Results
 - d. Include holes
 - e. In situ show
 - f. Summarize
6. Ergebnisse