

Diplomarbeit

**Interventionelle Diagnostik von Brustkrebs
Klinischer Vergleich von zwei etablierten stereotaktisch
geführten Systemen zur Brustbiopsie – Mammotome®
und ATEC®**

eingereicht von

Sophie Krenn

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin 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. Michael Fuchsjäger

Dr. Jakob Steiner

Graz, 13.10.2024

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, am 13.10.2024

Sophie Krenn eh.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCH.....	III
ABSTRACT	VI
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IX
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 DER MAMMATUMOR	1
1.1.1 <i>Maligne Brusttumore</i>	4
1.1.2 <i>Benigne Brusttumore</i>	12
1.2 NICHT-INVASIVE DIAGNOSEVERFAHREN BEI MAMMALÄSIONEN	16
1.2.1 <i>Mammographie</i>	16
1.2.2 <i>Sonographie</i>	21
1.2.3 <i>MR-Mammographie</i>	24
1.3 INVASIVE DIAGNOSEVERFAHREN BEI MAMMALÄSIONEN	26
1.3.1 <i>Feinnadelaspiration (FNA)</i>	26
1.3.2 <i>Stanzbiopsie („Core Needle Biopsy“ = CNB)</i>	27
1.3.3 <i>Vakuumbiopsie („Vacuum Assisted Biopsy“ = VAB)</i>	28
2 MATERIAL UND METHODEN	31
2.1 ZIELSETZUNG	31
2.2 STUDIENAUFBAU	31
2.3 STUDIENTEILNEHMERINNEN	32
2.4 DATENERHEBUNG UND AUSWERTUNG	32
2.5 DATENSCHUTZ.....	33
3 ERGEBNISSE.....	34
3.1 HISTOPATHOLOGISCHE AUSWERTUNG DER BIOPSATE	34
3.2 HÄMATOMBILDUNG.....	36
3.3 DAUER DER BIOPSIE	38
3.3.1 <i>Gesamtdauer der Biopsie</i>	38
3.3.2 <i>Dauer der einzelnen Prozessschritte</i>	39
3.4 ZUFRIEDENHEIT DER PROBANDINNEN.....	41
4 DISKUSSION.....	44
5 LITERATURVERZEICHNIS.....	50

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung

Das Mammakarzinom stellt die häufigste maligne Erkrankung der Frau in den westlichen Industrienationen dar. In Österreich wird jährlich bei etwa 5.600 Frauen Brustkrebs diagnostiziert, 1.600 Patientinnen verlieren dabei den Kampf gegen die Erkrankung. Statistisch betrachtet, wird jede 8. Frau im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Daher ist Frauen in der Altersgruppe von 45 bis 74 Jahren ein zweijährliches Mammographie-Screening zur Frühdiagnostik und ggf. Therapieintervention empfohlen.

Die Bewertung der Mammographie orientiert sich an (Mikro-)Verkalkungen, Architekturstörungen sowie an suspekten Herdbefunden. Zur Bestimmung der Dignität von Mikrokalzifikationen wird die stereotaktisch geführte Brustbiopsie angewendet. Mithilfe eines dreidimensionalen Koordinatensystems erfolgt die genaue Berechnung der Position der Kalzifikationen, die anschließend unter Röntgenkontrolle biopsiert und histologisch klassifiziert werden kann.

Durch die Verwendung dieser minimal-invasiven Methode zur histologischen Diagnosesicherung wird die Rate an offenen Biopsien und damit verbundenen Komplikationen (Infektionsrisiko, Narbenbildung, Wundheilungsstörung, Vollnarkose) erheblich reduziert. Die stereotaktisch-gesteuerte VAB arbeitet sehr präzise und besitzt einen ähnlichen diagnostischen Wert wie die offene, chirurgische Biopsie zur Abklärung verdächtiger Kalzifikationen der Brust. Die VAB ist dazu imstande ein ausreichendes Volumen an Gewebe für die histopathologische Analyse zu entnehmen und die Rate an falsch-positiven Ergebnissen zu minimieren. Es gibt verschiedene VAB-Systeme, die nach demselben Schema arbeiten, sich aber dennoch in ihrer technischen Ausführung unterscheiden.

Methode

In dieser prospektiven Studie sind insgesamt 61 Frauen mit in der Mammographie detektierten verdächtigen Mikroverkalkungen mittels stereotaktisch-geführter VAB untersucht worden. Dabei ist das Mammotome® (Ethicon Endosurgery, Inc., Cincinnati, OH, USA) und das ATEC® (Suros, Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) Biopsiesystem miteinander verglichen worden. Das Mammotome® ist bereits seit dem Jahr 1995 etabliert, während das ATEC® erst 10 Jahre später, 2005, erhältlich war. Die Läsionen sind nach ihrer Morphologie der BIRADS-Klassifikation zugeordnet worden. In der Untersuchung ist beim Mammotome®-System ein 11-G- und 8-G-Durchmesser und beim ATEC® ein 12-G- und 9-G-Durchmesser gewählt worden.

Bei 32 Patientinnen ist eine Biopsie mit Mammotome® und bei den übrigen 29 Probandinnen mit ATEC® durchgeführt worden. Der zeitliche Prozess der Biopsie ist mit einer Stoppuhr gemessen worden. Dabei ist die Untersuchung in vier Abschnitte aufgeteilt worden: Vorbereitungszeit des Gerätes, der Biopsie, der Präparatradiographie sowie der Clipmarkierung. Das entnommene Gewebe ist durch Pathologen histologisch untersucht und klassifiziert worden. Anschließend ist in der Mammographie Kontrolle die Größe des gebildeten Hämatoms und die Markierungsclipposition ebenfalls festgehalten worden. In allen Fällen ist gemäß den Leitlinien eine radio-histologische Korrelation durchgeführt worden.

Im Anschluss der Untersuchung haben die Patientinnen einen standardisierten Fragebogen bezüglich der Dauer, den Schmerzen und der Zufriedenheit des Eingriffes ausgefüllt.

Ergebnisse

In Rahmen der Studie ist kein signifikanter zeitlicher Vorteil eines der beiden Biopsiesysteme festgestellt worden. In der Gerätvorbereitung und Markierung der Läsion mittels Clips arbeiten beide Systeme ähnlich schnell. Die Biopsiedauer ist bei der Verwendung von Mammotome® um 153 Sekunden länger, während das ATEC®-System von der Biopsie bis zur Radiographie 169 Sekunden mehr Zeit in Anspruch nimmt. Folgend ergänzen sich die zeitlichen Faktoren im gesamten Prozess, sodass die beide Systeme in ihrer Verwendung eine ähnliche durchschnittliche Gesamtdauer von 20 Minuten aufweisen.

Die subjektive Schmerzwahrnehmung war bei Patientinnen in der Gruppe Mammotome® mit 2.8/10 Punkten geringer als in der Gruppe ATEC® mit 3.1/10 Punkten. In der Kategorie bezüglich Zufriedenheit insgesamt und der Dauer ist das ATEC®-System besser bewertet worden als das Mammotome®-System.

Diskussion

Beide VAB-Systeme eignen sich für die Anwendung im klinischen Alltag. Es sind bezüglich der histologischen Qualität der Gewebeprobe und der zeitlichen Effizienz keine wesentlichen Differenzen festgestellt worden. Auch die Befragung der Patientinnen in der Mammotome®- und ATEC®-Gruppe hinsichtlich der Zufriedenheit und Schmerzempfindung lieferte analoge Ergebnisse.

Abstract

Introduction

Breast cancer is the most common malignant disease in women in the western developed countries. In Austria, around 5.600 women are diagnosed with breast cancer every year, with 1.600 patients losing their battle against the disease. Statistically, every 8th woman will be diagnosed with breast cancer during her life. The peak incidence is between the ages of 40 and 60 years. For this reason, women between 45 to 74 years are recommended to undergo mammography screening every two years for early diagnosis and, if necessary, treatment intervention.

The evaluation of the mammogram is based on (micro)calcifications, architectural abnormalities and suspicious focal findings. The number of suspicious breast lesions that are neither palpable nor visualizable by sonography is continuously increasing. Stereotactic-guided vacuum-assisted breast biopsy (VABB) is most frequently used to determine their dignity.

The use of this minimally invasive method for histological diagnostic reasons significantly reduces the rate of open biopsies and the associated complications (risk of infection, scarring, wound healing disorders, application of general anesthesia). The stereotactic-guided VAB works very precisely and has a similar diagnostic value to open surgical biopsies to clarify suspicious calcifications of the breast. The VAB can remove sufficient tissue for histopathological analysis and minimize the rate of false-positive results. There are various VAB systems that work according to the same scheme but differ slightly in their technical design.

Method

In this prospective study, a total of 61 women with suspicious microcalcifications detected by mammography were examined using stereotactic-guided VAB. The Mammotome® (Ethicon Endosurgery, Inc., Cincinnati, OH, USA) and the ATEC® (Suros, Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) biopsy systems were compared with each other. The Mammotome® has been established since 1995, while the ATEC® was available 10 years later, in 2005. The lesions were categorized according to their

morphology in the BIRADS classification. In the study, an 11-G and 8-G diameter was selected for the Mammotome®-system and a 12-G and 9-G diameter for the ATEC®-system.

A biopsy was performed with Mammotome® in 32 patients and with ATEC® in the remaining 29 participants. The timing of the biopsy was measured using a digital stopwatch. The examination was divided into four sections: device preparation time, biopsy, radiography and clip marking. The tissue was histologically examined and classified by a board-certified pathologist. Subsequently, the size of the formed hematoma was also recorded in the mammography control. In all cases, a radio-histological correlation was carried out according to the guidelines.

Following the examination, the patients completed a questionnaire regarding the duration, pain and satisfaction of the procedure.

Result

No significant time advantage of one of the two biopsy systems was found in the study. No significant time advantage of one of the two biopsy systems was found in the study. Both systems work at a similar speed when preparing the device and marking the lesion using a clip. The biopsy time is 153 seconds longer when using the Mammotome®, while the ATEC® system takes 169 seconds longer from biopsy to radiography. Subsequently, the time factors in the entire process complement each other, so that the two systems have a similar average total duration of 20 minutes in their use.

The subjective perception of pain was lower for patients in the Mammotome® group with 2.8/10 points than in the ATEC® group with 3.1/10 points. In the category of overall satisfaction and duration, the ATEC® system was rated better than the Mammotome® system.

Discussion

Both VAB-systems are suitable for the everyday clinical practice use. No significant differences were found regarding the histological quality of the tissue sample and time efficiency. The survey of patients in the Mammotome® and ATEC® groups regarding satisfaction and pain perception also provided similar results.

Abkürzungen und deren Erklärung

ACR	American College of Radiology
BIRADS	Breast Imaging Reporting And Data System
pTNM	Pathologische Tumor-, Nodus-, Metastasenklassifikation
BRCA	BReast CAncer
TDLE	Terminale Dukto-Lobuläre Einheit
FNA	Feinnadelaspirationsbiopsie
CNB	Core Needle Biopsy
VABB	Vacuum Assisted Breast Biopsy
G	Gauge
Gy	Gray
MHz	Megahertz
MLO	Mediol-Lateral Oblique
CC	Cranio-Caudal
CIS	Carcinoma In Situ
DCIS	Duktales Carcinoma In Situ
LCIS	Lobuläres Carcinoma In Situ
NST	No Special Type
NOS	Not Otherwise Specified

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der weiblichen Brustdrüse (Glandulae mammae) (2)	1
Kategorie.....	18
BIRADS-Kategorie	19
Abbildung 2: Mammographie der linken Brust in MLO- und CC-Aufnahme, ACR 3 – 4 (37).....	20
Abbildung 3: Sonographische Darstellung von Zysten (40)(40,41)	22
Abbildung 4: MRT-Substraktionsaufnahme (1).....	25
Abbildung 5: Vergleich der Häufigkeit der Verwendung des Mammotome®- und ATEC®(Suros)-Systems	34
Abbildung 6: Histologische Verteilung der Gewebeprobe.....	35
Abbildung 7: Ausbildung eines postinterventionellen Hämatoms in mm	36
Abbildung 8: B-Klassifikation der Biopsate	37
Abbildung 9: Fibrös-zystische Mastopathie nach B-Klassifikation	37
Abbildung 10: Mittelwert der Biopsiedauer je nach System.....	38
Abbildung 11: Darstellung der einzelnen Zeitabschnitte je nach System	40
Abbildung 12: Umfrage Patientinnen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wachstumsprozesse und ihre Dignitätscharakteristik (4,5)	3
Tabelle 2: Risikofaktoren für das Mammakarzinom (13)	6
Tabelle 3: pTNM-Klassifikation (3).....	9
Tabelle 4: ACR-Kriterien zur Klassifikation der Mammadichte (1).....	18
Tabelle 5: BIRADS-Klassifikation (36)	19
Tabelle 6: Differenzierung Zyste und solider Tumor (1,38).....	23

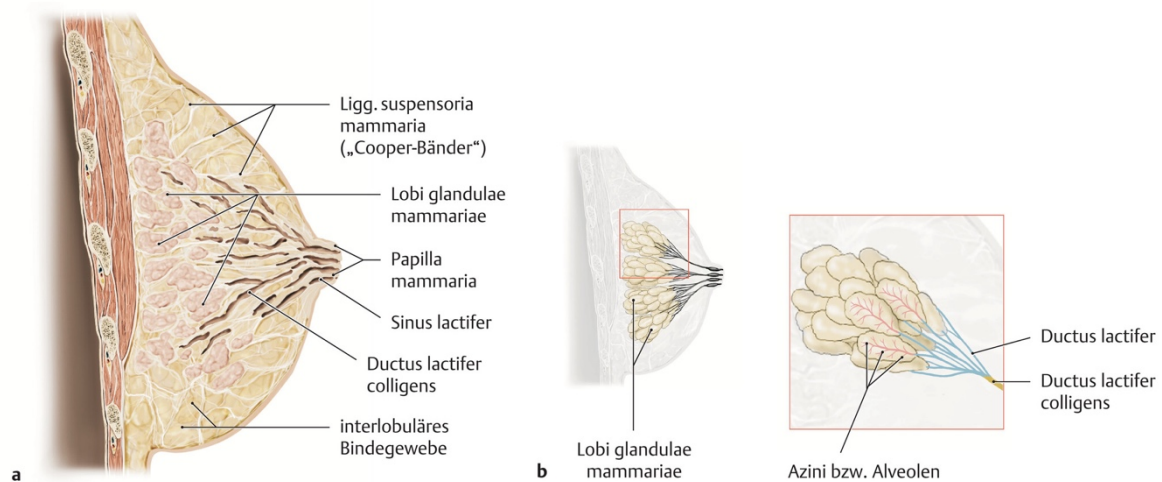
1 Einleitung

1.1 Der Mammatumor

Der Terminus „Mammatumor“ beschreibt eine Neoplasie der Brustdrüse, die primär bei Frauen, aber auch bei Männern auftreten kann. Je nach Dignität wird zwischen benignen und malignen Tumoren unterschieden. Der am häufigsten vorkommender gutartiger Tumor ist das Fibroadenom. Der Großteil aller malignen Tumoren ist durch das Adenokarzinom gekennzeichnet. (1,2)

Zur Einleitung wird ein kurzer Überblick für die Anatomie der Brust bei einer gesunden Frau gegeben. Anschließend werden in einer Tabelle die typischen Ursachen für Tumore, strukturelle Anomalien und Kalzifikationen der Brust zusammengefasst.

Abbildung 1: Anatomie der weiblichen Brustdrüse (Glandulae mammae) (2)



Die weibliche Brust besteht aus einem Binde-, Fett- und Drüsengewebe. Der Drüsenkörper wird als Lobus bezeichnet und gliedert sich in 15 bis 20 weitere Einzeldrüsen, den sogenannten Lobuli (Drüsenläppchen). Letztere sind über zwischengeschaltete Gänge (Ductuli) miteinander verbunden und vereinigen sich zu den Milchgängen (Ductus lactiferi). Terminale Duktuli und Lobuli werden zu der

terminoduktolobulären Einheit (TDLE) zusammengefasst. Der Drüsenkörper wird an der Innenseite von einem Epithel und an der Außenseite von einer Myoepithelschicht ausgekleidet, die durch eine Basalmembran von dem Stroma getrennt wird. (3)

Die Mamma einer geschlechtsreifen Frau durchläuft im Laufe des weiblichen Zyklus hormonell gesteuerten Veränderungen. Nur während der Schwangerschaft und Stillzeit erreicht sie ihre vollständige Funktion und produziert sowie sezerniert Milch. Außerhalb dieser Phasen besitzt die „ruhende Mamma“ ein eher unreifes Epithel, das einer ständigen Regeneration durch Stammzellen unterliegt. Dieser Prozess kann auch einer der Ursachen für die hohe Rate an Zelltransformationen innerhalb des Brustepithels sein. (1,3)

Tabelle 1: Wachstumsprozesse und ihre Dignitätscharakteristik (4,5)

Benigne proliferative Läsion	High-risk Läsion	Maligne proliferative Läsion
Duktale Hyperplasie	Atypische duktale Hyperplasie	Invasives Karzinom
Adenose / sklerosierende Adenose	Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	Duktales Carcinoma in situ (DCIS)
Radiäre Narbe	Atypische lobuläre Hyperplasie	Sarkom
Papillom (papilläres Adenom)	Papillom	Metastase
Tubuläres Adenom	Radiäre Narbe	Phylloider Tumor
Fibroadenom		
Phylloider Tumor		
Fettgewebsnekrosen		
Zyklische Mastodynie		
Zyklisch-unabhängige Mastodynie		
Fibrös-zystische Mastopathie		
Zysten		
Hamartom		
Lipom		
Intramammärer Lymphknoten		

1.1.1 Maligne Brusttumore

1.1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom stellt den häufigsten malignen Tumor bei Frauen, insbesondere in den westlichen Industrieländern, dar. Im Jahr 2020 sind weltweit 2.26 Millionen Frauen an Brustkrebs erkrankt und 685.000 daran gestorben. Jüngste Prognosen gehen davon aus, dass bis in das Jahr 2040 3 Millionen Fälle pro Jahr neu diagnostiziert werden. Die Rate an Neuerkrankungen liegt bei 70 bis 80 pro 100.000 Frauen pro Jahr. Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Daher sollen auch regelmäßige Mammographien-Untersuchungen im Schnitt ab dem 50. Lebensjahr durchgeführt werden. (6)

In Österreich ist 2022 bei 20.683 Frauen eine Krebserkrankung festgestellt worden. Dabei werden 6.096 Fälle als Brustkrebs verzeichnet, das einem prozentuellen Anteil von etwa 30% entspricht. Nur 0.6% aller Mammakarzinome treten bei Männern auf. Lungenkrebs ist mit 2.302 Fällen (11%) als zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen verzeichnet worden. (7)

In der Inzidenz und Mortalität bestehen große geografische Unterschiede. In Indien und Afrika liegt die Inzidenz bei 40/10.000 Frauen, während in Australien und Neuseeland sowie in Nordamerika und Teilen Europas die Inzidenz mit 80/100.000 Frauen nahezu doppelt so groß ist. Die Zahlen der Mortalität unterscheidet sich geografisch nur gering, dennoch liegt eine höhere Sterberate in Schwellenländern als in Industrienationen vor. (8,9)

Es existieren zahlreiche Risikofaktoren, die die Entwicklung eines Mammakarzinoms fördern. Dabei definieren sich die Risikofaktoren über die Demographie, die Ernährungsweise und die Umwelteinflüsse. Zu den demographischen wichtigsten Risikofaktoren zählen ein Alter über 60 Jahre, eine hereditäre Belastung sowie ein Body-Mass-Index über 30 und eine um 50% verminderte Brustdichte in der Mammographie. (10,11)

Die Häufigkeit an einem Brustkrebs zu erkranken, nimmt bis zu dem 40. Lebensjahr kontinuierlich zu. Zwischen 40 und 50 Jahren ist der Anstieg geringer, während in

der Menopause die Frequenz wieder deutlich zunimmt. Mit einem Alter von 70 bis 75 Jahre ist die Inzidenz wieder rückläufig. (12)

Neben dem wichtigstem Risikofaktor Alter spielt auch die Ethnie sowie der sozioökonomische Status eine wesentliche Rolle.

Studien konnten belegen, dass am häufigsten Frauen mit kaukasischer Ethnie, gefolgt von Frauen der schwarzen Bevölkerung, Japanerinnen und Chinesinnen sowie Hispanics an Brustkrebs erkranken. Diese Differenz wird in den verschiedenen Lebens- und Essgewohnheiten sowie in den unterschiedlichen Umwelteinflüssen der betroffenen Bevölkerung begründet.

Ein höherer sozioökonomischer Status führt zu einer ansteigenden Inzidenz bei Brustkrebserkrankungen. Dieser Risikofaktor ist im Wesentlichen den Fortpflanzungs- und Ernährungsfaktoren der sozial höher gestellten Schichten zuzuweisen.

In Bezug auf den Lebensstil begünstigen eine fettreiche Nahrung, ein großer Fleischkonsum, sowie eine regelmäßige Alkoholzufuhr das Brustkrebsentstehen.

Der Einfluss von Hormonen im Rahmen einer Hormonersatztherapie sowie die Einnahme oraler Kontrazeptive wird in Studien widersprüchlich diskutiert. (9,13–15)

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über potenzielle Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung eines tumorösen Brustgeschehens.

Tabelle 2: Risikofaktoren für das Mammakarzinom (16)

Risikofaktoren	Prädisponierende Faktoren	Relatives Risiko
Alter	70% > 60 Jahre	
Geschlecht	99.4% Frauen, 0.6% Männer	
Rasse (USA)	Weißer > Schwarze > Japanerinnen > Chinesinnen > Südamerikanerinnen > Indianerinnen	
Sozioökonomische Faktoren	höherer sozioökonomischer Status	1.5 – 2.0
Genetik	familiäre Häufung 3 – 5%	
	Mutter mit Mammakarzinom < 40 Jahre	2.1
	Mutter mit Mammakarzinom 40 – 70 Jahre	1.5
	Schwester mit Mammakarzinom	2.3
	Schwester und Mutter mit Mammakarzinom	2.5
	Männer mit weiblichen Verwandten 1. Grades mit Mammakarzinom	1.8
Ernährung	fette Ernährung	1.12
	Alkohol > 24 g/Tag	1.4 – 1.7
Anthropometrie	höheres Körpergewicht/Stammfett	
Reproduktive Faktoren	frühe Menarche (< 12 Jahre)	2.0
	späte Menopause (> 50 Jahre verglichen mit < 45 Jahre)	2.0
	frühe Schwangerschaft (< 20 Jahre)	0.3
	späte erste Schwangerschaft (> 35 Jahre)	1.5
Bestrahlung	Radiotherapie in Kindheit und Pubertät	4.0
Benigne Brusterkrankungen	proliferierende Mastopathie mit Atypien	4.0 – 8.0
Malignome in der Eigenanamnese	Ovarialkarzinom	2.0 – 3.0
	Endometriumkarzinom	1.3 – 2.0
Mammakarzinom in der Eigenanamnese	Carcinoma in situ	4.0 – 5.0
	kontralateral bekanntes Mammakarzinom	5.0 – 10.0
Brustdichte	> 50%	5.0 – 12.0

Exogene Hormone	orale Kontrazeptiva (?)	1.1
	Hormonsubstitution	1.69 – 2.2

1.1.1.2 Histopathologische Charakterisierung

Ein invasives Mammakarzinom ist ein bösartiger epithelialer Tumor, der aus in-situ-Karzinomen hervorgeht und durch infiltratives Wachstum gekennzeichnet ist. Dadurch kann er sich über die Lymph- und Blutgefäße ausbreiten und zu Metastasen in anderen Körperregionen führen. Mehr als ein Drittel aller Krebspatientinnen stirbt an den Folgen des Karzinoms. Klinisch präsentiert sich meist ein derber, unregelmäßig, aber z.T. scharf begrenzter Knoten. (3,16)

In 90% der Fälle lassen sich histologische zwei verschiedenen Ausbreitungsmuster abzeichnen; das invasive lobuläre Karzinom und das Karzinom ohne speziellen Typ (NST). (16)

1.1.1.2.1 Invasives lobuläres Karzinom

Das invasive lobuläre Karzinom entspricht ca. 10 – 15% aller invasiven Mammakarzinome. Histologisch präsentiert sich ein isoliertes Wachstumsmuster, d.h. die Tumorzellen wachsen einzeln und nicht in einem Verbund. Dieser Verlust des Zellzusammenhaltes entsteht aufgrund einer Mutation des Adhäsionsprotein E-Cadherin. Dadurch zeichnet sich die typische Anordnung der Zellen ab – sie liegen entweder in gänsemarschartigen Einzelzellreihen hintereinander oder ordnen sich in konzentrischen bzw. schießscheibenartigen Einzelzellreihen um die präexistenten Ausführungsgänge an. (3,17–19)

1.1.1.2.2 Invasives Mammakarzinom

Etwa 80% der invasiven Mammakarzinome besitzen keinen speziellen Typ (NST = no special type), d.h. sie besitzen keine spezifischen histologischen Charakteristika und zeichnen sich im Mikroskop durch ein sehr unregelmäßiges und unterschiedliches Bild aus. NST-Karzinome treten häufig bei jungen Frauen auf und besitzen eine schlechtere Prognose als lobuläre Karzinome. (3,19,20)

Neben dem häufigen invasiven Mammakarzinom existieren noch einige seltene Karzinomtypen. Dazu zählen das medulläre Karzinom (< 1%), das tubuläre Karzinom (1 – 2%), sowie das papilläre Karzinom (< 1%) und das muzinöse Karzinom (2%). (3,19)

1.1.1.3 Metastasierung

Bereits im frühen Erkrankungsstadium erfolgt eine Metastasierung über die Lymphbahnen und das Gefäßsystem. Die lymphogene Metastasierung erfolgt primär in die axillären Lymphknoten. Der Sentinellymphknoten ist der erste Lymphknoten in einem Lymphabflussgebiet und wird daher als erstes metastasiert. Er lässt sich nach Injektion des Radionuklids Technetium szintigraphisch darstellen und gibt Auskunft darüber, ob eine axilläre Lymphknotendissektion notwendig ist oder nicht. Sind keine Lymphknoten von Metastasen befallen, beträgt die 5-Jahres Überlebenschance 92%. Trotz negativer Sentinel-Lymphknoten erleiden 10 – 20% der Patientinnen Rezidive und sterben infolge der organischen Metastasierung. (21)

Die Verteilung der Metastasen betrifft primär das Skelettsystem, die Lunge und die Leber. Etwa 30 – 60% der Patientinnen entwickeln Knochenmetastasen, ca. 20 – 30% Lungenmetastasen und 15 – 30% Lebermetastasen. Vor allem eine Metastasierung der Lunge ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalitätsrate von 60 – 70% verbunden. (22–24)

1.1.1.4 Prognose

Die Prognose des Mammakarzinoms hängt von den sog. Prognosefaktoren ab. Diese können den Krankheitsverlauf sowie das Therapieansprechen abschätzen. Hierbei spielt die pTNM-Klassifikation eine wichtige Rolle. Sie beschreibt die Tumorausbreitung, den Lymphknotenstatus und die An- bzw. Abwesenheit von Fernmetastasen. (3)

Tabelle 3: pTNM-Klassifikation (3)

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Malignität
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor ≤ 2 cm
pT2	Tumor > 2 cm aber < 5 cm
pT3	Tumor > 5 cm
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 > 3 cm im größten Durchmesser
pN2	Metastasen in 5 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten, > 3 cm im größten Durchmesser, oder in ipsilateralen Lymphknoten der A. thoracica interna
pM	Fernmetastasen
MX	Vorliegen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die Überlebensrate über einen Zeitraum von 10 Jahren ist je nach histopathologischen Karzinomtyp sehr unterschiedlich. Aktuelle Studien zeigen, dass die 10 Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit invasivem lobulären Karzinom (ILC) zwischen 65% und 86% liegt, abhängig vom Stadium der Diagnose und vom individuellen Krankheitsverlauf. Für das invasive Karzinom NST liegt die Überlebensrate ähnlich hoch. Die Überlebensrate für die verschiedenen speziellen Brustkrebsarten wie medulläres papilläres, tubuläres und Gallertkarzinom sind höher als für invasives lobuläres Karzinom (ILC) und invasives Karzinom ohne speziellen Typ (NST). Das medulläre Karzinom hat eine Überlebensrate von 80 –

90%, das papilläre Karzinom 75 – 85%, das tubuläre Karzinom 90 – 97% und das Gallertkarzinom eine Überlebensrate von 80 - 90%. (25)

Der Malignitätsgrad bzw. das Grading bewertet den Tumor hinsichtlich seiner Aggressivität und Differenzierung. Dabei wird auf drei histologische Charakteristika zurückgegriffen – der Mitoserate (Proliferation), dem Grad der Kernatypien und der Ausbildung von Drüsengängen. Die Bestimmung erlaubt eine Einteilung in einen gut (G1), mäßig (G2) und schlecht differenzierten (G3) Tumor. Ein hoher Malignitätsgrad ist mit einer hohen Rate an Rezidiven und Metastasen und folglich einer schlechten Überlebensrate assoziiert. (16)

1.1.1.5 Therapie

Die Wahl zwischen Mastektomie und brusterhaltender Operation (BET) bei Brustkrebs hängt zunehmend von patientenspezifischen Faktoren und Präferenzen ab. Die Anwendung der BET wird jedoch in manchen Fällen durch ein schlechtes Verhältnis von Tumorgröße zu Brustgröße eingeschränkt. Eine neoadjuvante Chemotherapie kann zu einer Verkleinerung des Primärtumors führen und somit dessen brusterhaltenden Operabilität ermöglichen. Während sich ca. 70% der Patientinnen für eine brusterhaltende Therapie entscheidet, wird bei etwa 20 bis 30% der betroffenen Frauen eine Mastektomie, oft aufgrund von Bedenken hinsichtlich eines Rezidivs oder familiärer genetischer Risiken, wie z.B. bei BRCA-Mutationen, durchgeführt. Aktuelle Studien weisen jedoch daraufhin, dass brusterhaltende Operationen mit anschließender Strahlentherapie vergleichbare oder sogar bessere Überlebensraten bieten als Mastektomien, insbesondere bei frühzeitig gesicherter Diagnose. (26–28)

Die chirurgische Therapie verfolgt das Ziel der Tumorexzision in sano, d.h. der Schnittrand soll mindestens 2 mm im gesunden Gewebe verlaufen.

Eine Indikation zur Mastektomie liegt bei multizentrischen Tumoren, wenn keine Resektion im Gesunden erfolgen kann sowie bei Wunsch der Patientinnen, vor. Prophylaktisch wird auch eine Mastektomie bei positiver Familienanamnese, v.a. bei BRCA1/2-Mutationen, bei einem ausgedehntes DCIS und bei kontralateralem Brustkrebs durchgeführt. (16)

Eine axilläre Lymphadenektomie dient in der Regel zur Feststellung des Tumorstadiums sowie der weiteren systemische Therapieplanung.

Ob axilläre Lymphknoten ebenfalls befallen sind, wird durch eine Biopsie des Sentinel-Lymphknotens festgestellt. Bei positivem Befund erfolgt eine axilläre Lymphknotendissektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten. (29)

Die adjuvante Therapie umfasst eine Chemotherapie oder Hormontherapie oder auch eine Kombination aus beiden. Sie orientiert sich an dem Rezidivrisiko, dem Patientinnenalter sowie dem molekularen Tumortyp (Östrogen- und Progesteronrezeptor = Hormonpositiv, HER2-positiv oder HER2-negativ). (30)

1.1.2 Benigne Brusttumore

Gutartige proliferative Läsionen der Mamma werden häufig aufgrund ihrer Symptomarmut als Zufallsbefund in der Mammographie detektiert und häufig erst mittels Biopsie diagnostiziert. Im Folgenden werden kurz einige benignen Mammaläsionen erläutert. (31,32)

1.1.2.1 Fibrös-zystische Mastopathie

Bei einer fibrös-zystischen Mastopathie verändert sich die Zusammensetzung des Binde- und Drüsengewebes der Brust. Diese Veränderungen treten dabei in Form von einer Fibrose, Zyste und Adenose auf. (16)

Bei einer Fibrose kommt es zu einer strukturellen Veränderung des Bindegewebes. Klinisch manifestiert es sich als kompakter, teilweise harter Knoten und kann in der Mammographie nicht von einem Mammakarzinom differenziert werden. Übt man jedoch eine in der sonographischen oder radiologischen Brustuntersuchung eine Kompression auf die Fibrose aus, verschwindet die Verdichtung im Vergleich zum Mammakarzinom in der Bildaufnahme. Eine Fibrose besitzt kein Malignitätspotential und bedarf daher auch keiner weiteren Therapie. (3,16,33,34)

Zysten beschreiben mit Drüsenepithel ausgekleidete flüssigkeitsgefüllte Hohlräume. Der Großteil aller Zysten besitzen einen maximalen Durchmesser von 2 mm und werden als Mikrozysten beschrieben, die nur mikroskopisch sichtbar sind. Makrozysten können bis zu einigen Zentimetern groß werden und sind auch klinisch fassbar. Sie sind druckdolent und im Brustgewebe verschieblich. In der Radiographie werden sie als glatter, scharf begrenzter Knoten mit dorsaler Schallverstärkung wahrgenommen. Im Rahmen einer Punktion wird Flüssigkeit aus der Zyste entnommen und zytologisch untersucht. Nach erfolgter Drainage sind benigne Zysten grundsätzlich nicht mehr tastbar. Ist dennoch der Tastbefund weiterhin positiv ist eine Biopsie indiziert. Zysten führen ebenso wie die Fibrose zu keinem erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom. (3,16,35)
(5,16,36)

Bei einer Adenose kommt es zu einer Proliferation der Drüsenläppchen und folglich zu einer Dominanz des Drüsengewebes gegenüber dem Bindegewebe. Klinisch wird ein inhomogener, tastbarer, druckempfindlicher Knoten beschrieben.

Eine Sonderform der Adenose bildet die sklerosierende Adenose. Die erweiterten Lobuli sind von einem fibrösen Bindegewebe umgeben und imponieren einen verdächtigen Tastbefund. Außerdem befinden sich innerhalb dieser strukturellen Anomalien häufig Verkalkungen. Daher ist zur sicheren Diagnose und Ausschluss eines malignen Prozesses eine histologische Untersuchung erforderlich. Eine Adenose führt zu einem 1.5- bis 2-fachen erhöhten Brustkrebsrisiko. (16,37)

1.1.2.2 B3-Läsionen mit unsicherem biologischem Verhalten

B3-Läsionen umfassen eine Gruppe von Brustveränderungen, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs bergen, jedoch keine klare Krebsvorstufe darstellen. Dazu zählen die atypische duktale Hyperplasie (ADH), die lobuläre Neoplasie (LN) sowie die flache epitheliale Atypie (FEA). Daher werden diese Läsionen häufig als „biologisch unsicher“ klassifiziert und erfordern eine sorgfältige diagnostische Abklärung, um das Malignitätsrisiko zu bewerten. (38)

Die atypische duktale Hyperplasie ist eine präkanzeröse Veränderung, die das Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs um das 4- bis 5-fache erhöht. ADH kann sich histologisch und molekular von niedriggradigen dukталen Karzinomen in situ (DCIS) unterscheiden, wobei eine exakte Abgrenzung oft schwierig ist. Die Empfehlung zur Behandlung von ADH variiert; während einige Leitlinien eine chirurgische Exzision befürworten, wird in bestimmten Fällen eine Vakuumbiopsie (VAE) und anschließende Überwachung empfohlen. (38–40)

Die lobuläre Neoplasie umfasst die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und das lobuläre Karzinom in situ (LCIS). Eine lobuläre Neoplasie wird sowohl als Risikofaktor als auch als nicht-obligater Vorläufer für Brustkrebs betrachtet. Die Entscheidung über die Behandlung kann individuell variieren, wobei Faktoren wie Alter, Familiensituation und das Ausmaß der Läsion berücksichtigt werden. (38,39)

Eine flache epitheliale Atypie wird häufig bei Mammographien als Mikroverkalkung erkannt und kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten invasiver Karzinome anzeigen.(38,39)

B3-Läsionen werden typischerweise durch bildgebende Verfahren identifiziert und erfordern eine Gewebeprobe zur histologischen Analyse. Die Vakuumbiopsie (VAB) und Vakuum-unterstützte Exzision (VAE) sind bevorzugte Methoden zur Diagnose und Behandlung, da sie eine ausreichende Gewebeentnahme ermöglichen und häufig eine chirurgische Exzision überflüssig machen. Die Entscheidung über das weitere Vorgehen wird oft durch eine interdisziplinäre Fallbesprechung getroffen, um das Risiko einer malignen Transformation zu minimieren und unnötige Operationen zu vermeiden.(38–40)

1.1.2.3 Fibroadenom

Das Fibroadenom stellt den häufigsten gutartigen Tumor der Brust dar. 10% aller Frauen sind im Laufe ihres Lebens davon betroffen. Er kann in jedem Alter auftreten, betrifft aber vor allem jungen Frauen vor dem 30. Lebensjahr. Die betroffenen Patientinnen berichten häufig über prämenstruelle Beschwerden (Spannungsgefühl in der Brust aufgrund des Tumors).(16)

Der Tumor imponiert als derber, scharf begrenzter Knoten, der sich im Brustgewebe gut verschieben lässt. Er kann eine Größe von 1 bis 10 cm annehmen. Aufgrund der Proliferation von Epithel und Stroma wird das Fibroadenom auch als biphasischer Tumor bezeichnet. Das Fibroadenom stellt keinen Vorläufer eines Malignoms dar, kann jedoch in 2 von 1000 Fällen eine maligne Transformation vollziehen. Daher soll bei unsicherer Diagnose ein Ausschluss mittels Stanzbiopsie erfolgen. Nach histologisch gesichertem Befund wird ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Ultraschallkontrollen (halbjährlich bis jährliche Kontrollen) angestrebt. (3,16,35,41)

1.1.2.4 Papillom

Das Papillom bzw. das papilläre Adenom zeichnet sich durch einen intraduktalen Wachstum mit papillärer Architektur aus. Aufgrund der Größe können sie nur histologisch nachgewiesen werden. Es werden zwei Formen voneinander unterschieden – das solitär zentrale und das multiple periphere Papillom. Zentrale Papillome sind im Bereich der Mamille lokalisiert und führen häufig zu einem Flüssigkeitsaustritt aus der Brustwarze. Dabei können auch große Papillome Nekrosen verursachen und zu einer blutigen Sekretion führen.

Periphere Papillome befinden sich in zystisch vergrößerten Milchgängen und in den TDLE. Die erhöhte Brustdichte im Bereich des tastbaren Knotens weist in der Mammographie auf ein Papillom hin. Aufgrund der peripheren Lage führen sie zu keiner Mamillensekretion. Differentialdiagnostisch ist eine Abgrenzung zum duktalem Carcinoma in situ (DCIS) und papillärem Mammakarzinom wichtig. Trotz des geringen Entartungsrisiko ist eine chirurgische Entfernung oder Vakuumextraktion empfohlen. (5,42,43)

1.1.2.5 Phylloider Tumor

Der phylloide Tumor tritt sehr selten auf. Er besteht ebenfalls wie das Fibroadenom aus Drüsenparenchym und Stroma und kann bis zu 10 cm wachsen. Neben einer benignen Dignität, existiert auch eine maligne und borderline Form. Histologisch präsentieren sich zahlreiche Zellen sowie einige Eigenschaften des Fibrosarkoms (Einschluss zystischer Drüsen). Das Mesenchym kann neben Fettgewebe und Skelettmuskulatur auch Knochenstrukturen beinhalten. Benigne phylloide Tumore werden aufgrund der hohen Rezidivrate und dem Entartungspotential ebenso wie die maligne Form in toto mit einem distalen Abstand von 2 cm exzidiert. (3,16,44)

1.1.2.6 Fettgewebsnekrose

Eine Fettgewebsnekrose kann infolge eines Brusttraumas entstehen. Es kommt zu einer Destruktion des Fettgewebes mit daraus resultierender Narbenbildung aus kollagenem Bindegewebe. Aufgrund einer ähnlichen klinischen Präsentation (unregelmäßig begrenzt, Hauteinziehung, Induration, Druckschmerzhaftigkeit) zum Mammakarzinom ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung empfohlen. (3,16,45)

1.2 Nicht-invasive Diagnoseverfahren bei Mammaläsionen

Die nicht-invasive Diagnostik umfasst die bildgebenden Verfahren der Sonographie, Mammographie sowie der MRT-Untersuchungen. Sie werden im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen oder bei suspekten Tastbefund der Brust durchgeführt. Nicht-invasive Diagnoseverfahren sind der erste Schritt, um ein potenzielles Brustkrebsrisiko auszuschließen oder zu bestätigen und essenziell für die weitere Therapieplanung.

1.2.1 Mammographie

Unter der Mammographie wird das Röntgen der weiblichen sowie der männlichen Brust verstanden (Röntgenmammographie). Es existiert die konventionelle (Film) und digitale (Detektor) Mammographie, wobei letztere den Röntgenfilm aufgrund eines besseren Outcomes ersetzt hat. Die Mammographie stellt das primäre Diagnostikverfahren bei suspekten Brustläsionen dar. (1)

Ein Röntgengenerator erzeugt die für die Aufnahme benötigte elektrische Energie (Kathode und Anode). Je nach Brustdicke- und -dichte wird auch ein Zusatzfilter verwendet, der zu einer Optimierung der Strahlenqualität führt durch die Anpassung der Photonenausbreitung. Während der Bildaufnahme tritt auch Streustrahlung auf, wodurch die Bildschärfe abnimmt. Um diesen Effekt entgegenzuwirken wird ein Streustrahlenraster eingesetzt. Dieser führt zu einer Abnahme der Gesamtstreuung um 45 bis 15%. Die Belichtung der Aufnahme wird durch den Röhrenstrom bestimmt. Dieser definiert die Strahlenintensität sowie den Absorptionsgrad. Dieser liegt in der Regel 0.6 und 2.2 D (optische Dichte). Werte unter 0.6 führen zu einer Unterbelichtung und über 2.2 zu einer Überbelichtung. Die Spannung in der Röhre wird durch den Fluss der Elektronen von der Kathode zur Anode bestimmt. Die Geschwindigkeit steigt direkt proportional mit der Spannung. Im Rahmen der Mammographie wird eine energiearme Spannung von 25 bis 35 kV verwendet („weiche“ Strahlung). Der Grund liegt in der Analogie der Strahlenabsorption der verschiedenen Gewebeanteile der Brust. Grundsätzlich beträgt die Strahlenexposition 1.5 mGy (Fluktuation zwischen 1.3 bis 2.5 mGy). Zusätzlich erfolgt auch eine Kompression der Brust, um die Qualität und Schärfe der Aufnahme zu verbessern.(1)

Um eine vollständige Darstellung aller Brustabschnitte zu gewährleisten, wird eine Aufnahme in medio-lateraler (MLO) und kranio-kaudaler (CC) Ebene angefertigt. Die MLO-Aufnahme projiziert den oberen äußeren Quadranten (häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms) und die inframammäre Falte. In der kranio-kaudalen-Aufnahme werden die inneren Quadranten der Brust dargestellt. Je nach Befundkonstellation können neben den oben genannten Standardaufnahmen noch zusätzliche Röntgenbilder angefordert werden. (1)

Die Brustdichte der geschlechtsreifen Frau unterliegt im Laufe ihres Lebens strukturellen Veränderungen. Während junge Frauen vor dem 30. Lebensjahr ein sehr dichtes Parenchym besitzen, ersetzt das Fettgewebe mit zunehmendem Alter das Drüsengewebe und erhöht die Transparenz der Brust.(16,46,47)

In ca. ein Drittel aller Fälle führen maligne Tumore der Brust zu Kalzifikationen. Diese Ablagerungen sind aufgrund ihrer hohen Strahlenabsorption im Röntgenbild als helle Strukturen abgebildet. Proliferative Läsionen weisen durch ihre hohe zelluläre Dichte ebenfalls eine hohe Strahlenabsorption auf und können sich vom umliegenden Gewebe gut abheben. (1,46)

Die Beurteilung des Mammogramms orientiert sich an der Anwesenheit von Kalzifikationen, struktureller Anomalien / Architekturstörung sowie einer erhöhten Parenchymdichte. (1)

Anhand der ACR-Kriterien (American College of Radiology) wird die Dichte des Brustgewebes bestimmt.

Tabelle 4: ACR-Kriterien zur Klassifikation der Mammadichte (1)

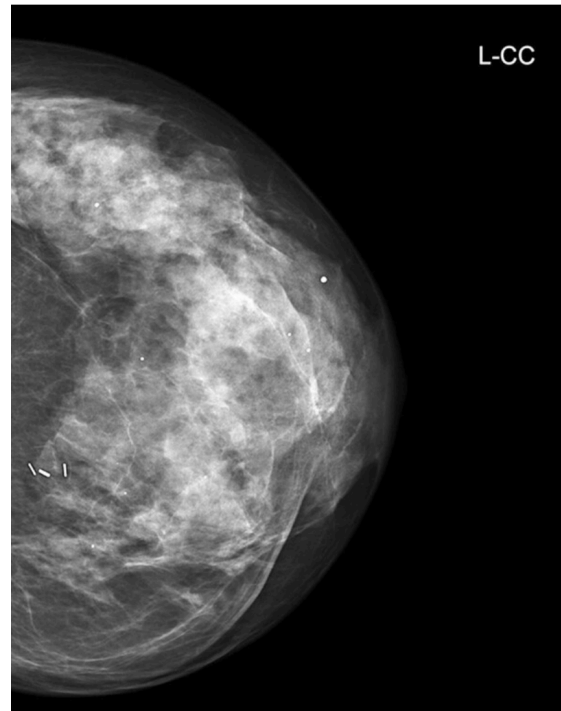
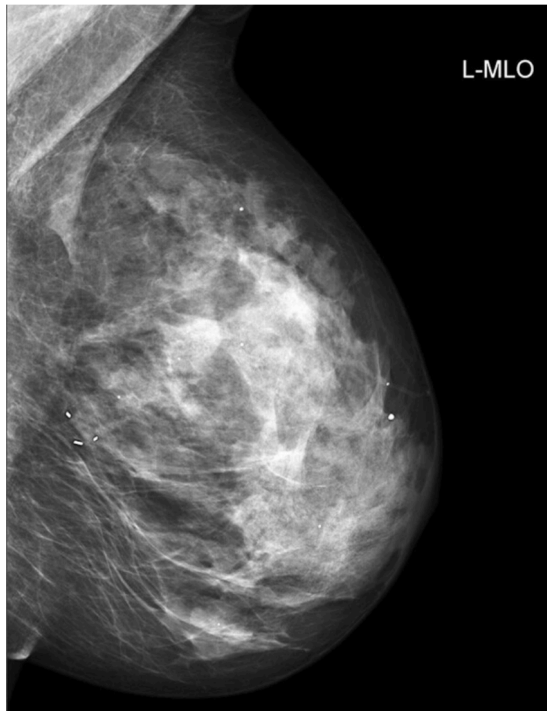
Kategorie	Charakterisierung	Sensitivität in der Mammographie (%)
I	überwiegend lipomatös, gute Transparenz	98
II	fibroglandulär	80
III	inhomogen dicht	60
IV	hohe Dichte, Beurteilung sehr eingeschränkt	40

Eine weitere obligate Beschreibung erfolgt mittels der BIRADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System). (48)

Tabelle 5: BIRADS-Klassifikation (48)

BIRADS-Kategorie	Befund	Malignitätswahrscheinlichkeit	Konsequenz
0	unvollständig	nicht beurteilbar	weitere Bildgebung, Vergleich mit Vorbefunden
1	unauffällig	0	Wiedervorstellung lt. Screening-Intervallen
2	sicher benigne	0	Wiedervorstellung lt. Screening-Intervallen
3	wahrscheinlich benigne	< 2	Kontrolle in 6 Monaten
4	möglicherweise maligne	2 – 90	diagnostische Abklärung mittels Biopsie
5	hochsuspekt, V.a. Malignom	>90	therapeutische Abklärung mittels Biopsie
6	histologisch gesichertes Malignom	100	operative Entfernung

Abbildung 2: Mammographie der linken Brust in MLO- und CC-Aufnahme, ACR 3 – 4 (49)



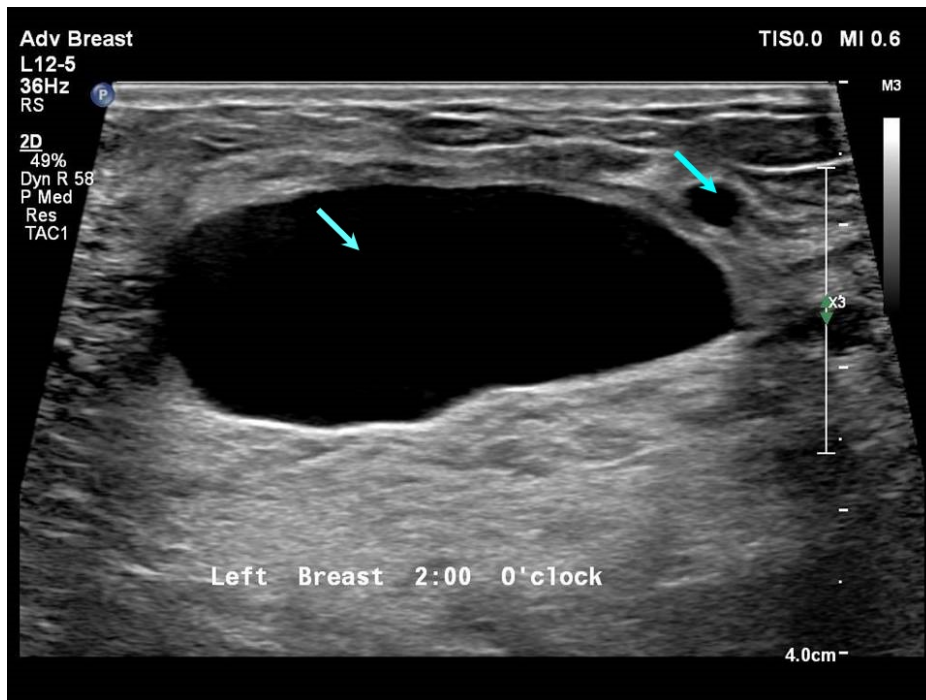
1.2.2 Sonographie

Die Sonographie der Brust ist ein wichtiges zusätzliches Diagnostikverfahren bei suspekter Mammaläsion. Es erlaubt eine dynamische Untersuchung in Echtzeit. Durch Anpassen der Schnittebene kann auch ein dreidimensionales Bild erzeugt werden.

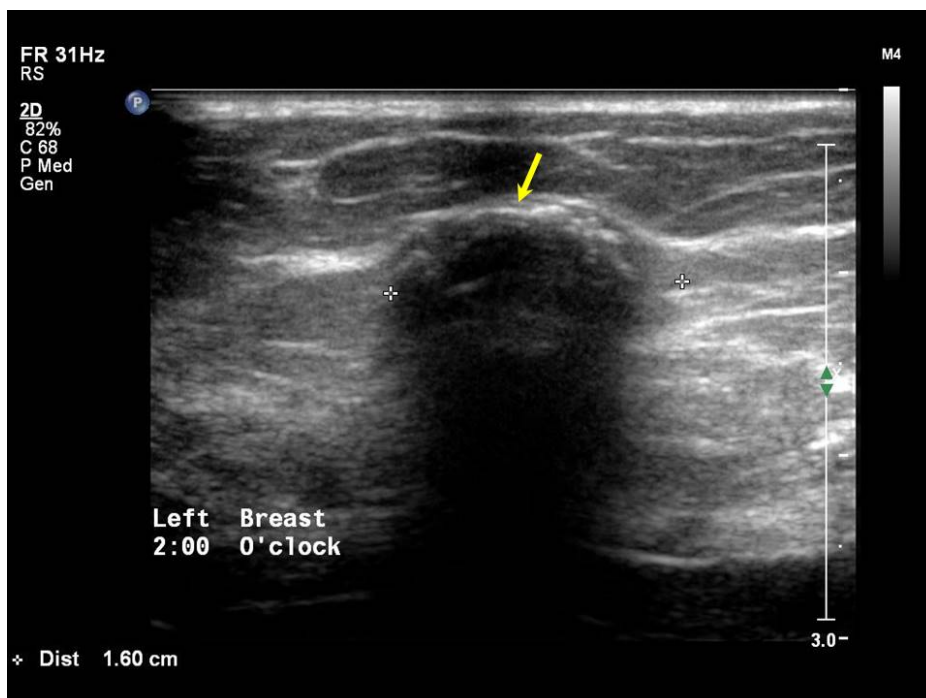
In der Mammasonographie wird in der Regel ein Linearschallkopf (Transducer) verwendet. Die Schallfrequenz liegt zwischen 7.5 und 15 MHz. Die Patientin liegt während der Untersuchung am Rücken und hat die Arme hinter dem Kopf verschränkt. Dies erlaubt einen optimalen Zugang zur Brust sowie zur Axilla um die regionären Lymphknoten ebenfalls darzustellen. Die Brust wird in mäanderförmig in ihrer Vollständigkeit untersucht. In welcher Ebene geschallt wird, ist je nach Untersucher unterschiedlich. In der Regel wird die Sagittalebene bevorzugt und mit der Transversalebene komplementiert. Zur Darstellung der Milchgänge erfolgt eine radiäre Ausführung des Ultraschallkopfes. (1,50)

Die Indikation zur Sonographie umfasst insbesondere die Differenzierung zwischen soliden und zystischen Läsionen und für die genaue Beurteilung solider Knoten. Des Weiteren findet sie Anwendung bei der ACR-Klassifikation 3 und 4 sowie zur Lokalisation und Markierung des Herdbefundes im Rahmen einer transkutanen Biopsie. (1,51)

Abbildung 3: Sonographische Darstellung von Zysten (52,53)



3a: Darstellung einer typischen, einfachen Zyste: echofrei mit dorsaler Schallverstärkung



3b: Darstellung einer Zyste mit Verkalkung: unscharf begrenzt, sowie hypochogen mit Schallabschwächung

Tabelle 6: Differenzierung Zyste und solider Tumor (1,50)

Zyste	solider Tumor	
	benigne	maligne
schalltransparent	echoarm/echoreich	vorwiegend echoarm
		hyperechogener Randsaum
	homogen	inhomogen
scharf begrenzt	scharf begrenzt (Cave: hereditäres Mammakarzinom)	unscharf, unregelmäßig begrenzt
distale Schallverstärkung	keine oder mäßige Schallverstärkung	distale Schallauslöschung
	horizontale Anordnung	vertikale, rundliche Anordnung

Die Sonographie führt zu keiner Strahlenexposition und ermöglicht auch eine gute Beurteilung bei hoher Parenchymdichte. Außerdem können auch kleine Herdbefunde gut detektiert werden. (1,54)

Maligne Tumore besitzen eine erhöht Gefäßdurchblutung. Daher kann man mithilfe der farbcodierten Duplexsonographie (FCDS) gut zwischen benignen und malignen Prozessen unterscheiden.

Analog zur Mammographie orientiert sich auch die Mammasonographie an drei wesentlichen Untersuchungskriterien – der Herdläsion, der Architekturstörung sowie die anatomischen Anomalien. (1)

Die Sonographie besitzt eine höhere Sensibilität, aber eine geringe Spezifität als die Mammographie. Da die Untersuchung auch vom durchführendem/r Arzt/Ärztin im Wesentlichen abhängt, übersteigt die Rate an falsch-positiven Befunden jenen der Mammographie. (55)

1.2.3 MR-Mammographie

Die kontrastmittelunterstützte MR-Mammographie zählt ebenfalls wie die Sonographie zu den ergänzenden Untersuchungsmodalitäten bei verdächtigen klinischen Brustveränderungen. Die Magnetfeldstärke soll dabei mindestens 1.5 Tesla besitzen. Durch die Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (0.1 – 0.2 mmol/kgKG) wird ein sog. Hintergrundenhancement erzeugt, wodurch eine Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Läsionen ermöglicht wird. Maligne Brustveränderungen nehmen aufgrund der gesteigerten Gefäßdicht und der erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwand vermehrt und früh Kontrastmittel auf (ca. 1 – 3 min nach Injektion). Dagegen nehmen benigne Läsionen entweder kein oder nur sehr langsam Kontrastmittel auf. (1,56,57)

Daraus folgt, dass die MR-Mammographie eine hohe Sensitivität (95 – 100%) bezüglich maligner Veränderungen besitzt. Zur Unterscheidung der Dignität werden dynamische Faktoren sowie die Morphologie des Herdbefundes herangezogen. In diesem Fall ist die Spezifität (85 – 95%) im Vergleich zur Sensitivität reduziert.

Im Rahmen der Untersuchung werden zwei verschiedene Sequenzen durchgeführt. Zu Beginn erfolgt eine native T2-gewichtete Sequenz sowie eine STIR-Sequenz. Im Regelfall wird eine axiale Schnittebene einer koronaren vorgezogen. Dadurch können Zysten und pathologische vergrößerte Lymphknoten gut veranschaulicht werden. Invasive Tumore stellen sich hier häufig als hypointense Läsion dar. (57)

Im Anschluss daran erfolgt eine dynamische Sequenz T1-gewichtet. Das bedeutet die Untersuchung erfolgt initial nativ mit anschließender Gabe von Kontrastmittel und einer seriellen Bildaufnahme. Für die weitere Analyse werden die KM-verstärkten Bilder von den nativen Aufnahmen subtrahiert, dadurch stehen die KM-angereicherten Bilder mit ausgeprägter Signalintensität jenen ohne KM-Aufnahme gegenüber und erlauben eine fundierte Befundung der suspekten Läsionen. (1,52)

Ein invasives Karzinom nimmt charakteristisch viel Kontrastmittel auf und lässt sich von der Umgebung nur unscharf abgrenzen. Ein Carcinoma in situ weist eine segmentale Orientierung mit an mehreren Stellen unregelmäßigen Enhancement auf. (57)

Abbildung 4: MRT-Substraktionsaufnahme (1)

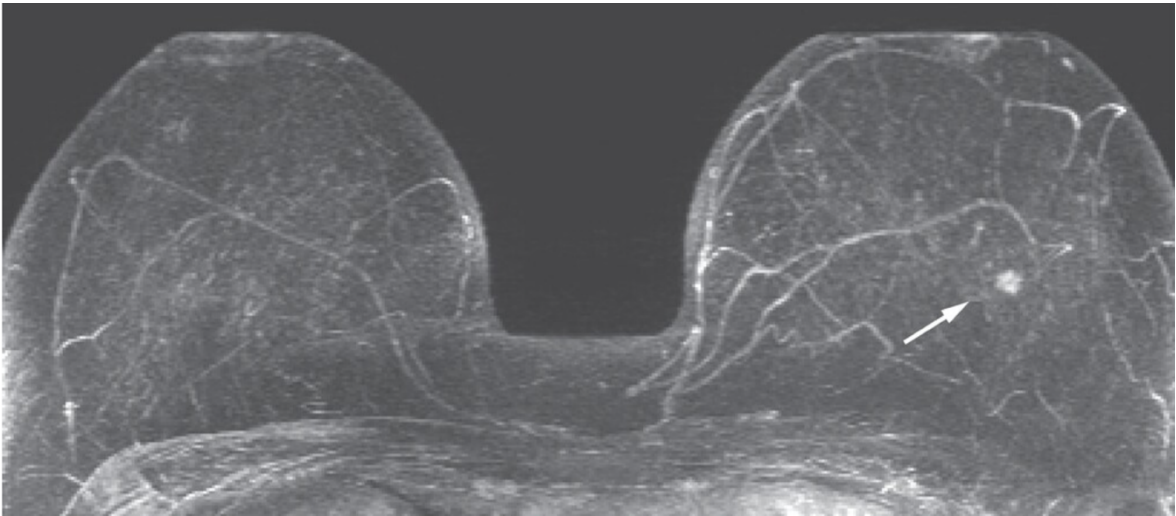


Abb. 4.: Rasche KM-Aufnahme in den Gefäßen und der Mamillen. Auffällige Signalverstärkung links innerhalb eines Mammakarzinoms

Die MRT-Befunde orientieren sich analog zur Mammographie und Sonographie an der BIRADS/ACR-Klassifikation. Ergänzend erfolgt eine Beurteilung der Ausprägung des Hintergrundenhancements (schwach, mäßig, durchschnittlich, intensiv). (57)

Infolge der erhöhten Sensitivität der MRT im Vergleich zur Mammographie wird bei Patientinnen mit erhöhten hereditären Brustkrebsrisiko (z.B. Mutation des Tumorsuppressorgens BRCA1/2) das Mamma-MRT als Screening-Modalität eingesetzt. Aufgrund der fehlenden Standardisierung, des zeitlichen Aufwandes und der Kostspieligkeit ist das MRT für das Brustkrebs-Screening noch ungeeignet. Außerdem lassen sich die in der Aufnahme detektierten Herdbefunden nicht immer einem genauen Krankheitsbild zuordnen, daher ist in vielen Fällen eine Biopsie indiziert. Folgend wäre auch im Rahmen benigner Befunde eine preisintensive Abklärung zu erwarten. (57)

Ein Mamma-MRT wird zusätzlich für präoperatives Staging, eine Verlaufskontrolle bei Mammakarzinom, bei axillären Lymphknotenmetastasen und negativen Mammographie Befund sowie bei der Rezidivdiagnostik angewendet. (57)

1.3 Invasive Diagnoseverfahren bei Mammaläsionen

Der zunehmende Einsatz und die verstärkte Präzision bildgebender Verfahren führt zu vermehrten unklaren Diagnosestellungen, die einer weiteren histologischen Abklärung bedürfen. Daher benötigt nahezu jeder Mammabefund eine histopathologische Sicherung der Diagnose. Auf dieser basiert auch das weitere Vorgehen bzw. das Planen einer Therapie.(1,57)

Die in der EU gültigen Leitlinien legen fest, dass mindestens 70% der histopathologischen Untersuchungen minimalinvasiv durchgeführt werden sollen, im Idealfall sogar mehr als 90 %. Dadurch können überflüssige offene Biopsien, die sich als gutartig erweisen, vermieden und die mit dem Eingriff verbundenen Risiken (Infektion, Blutung, Wundheilungsstörung etc.) reduziert werden. (52)

Minimal-invasive Interventionen erzielen ein schöneres kosmetisches Resultat, verringern die intramammäre Rezidivrate und führen zu einer höheren Zufriedenheit der Betroffenen und einem besseren Endresultat für die Patientinnen.(52)

Die perkutane Brustbiopsie kann mittels Feinnadelaspiration, Stanz- oder Vakuumbiopsie unter Bildkontrolle durchgeführt werden. Mithilfe der Bildkontrolle kann die Nadel gut in die Läsion eingeführt und positioniert werden. Dabei kann jederzeit eine Korrektur in Echtzeit stattfinden, um das richtige bzw. ausreichendes Gewebematerial zu gewinnen. Im Ultraschall sichtbare Läsionen werden sonographisch gesteuert biopsiert, während in der Mammographie detektierte Läsionen stereotaktisch geführt werden. (57)

1.3.1 Feinnadelaspiration (FNA)

Die Biopsie mittels Feinnadelaspiration war die erste etablierte Methode zur Gewebsgewinnung. Sie stellt die kostengünstigste Untersuchungsvariante dar und wird zur Biopsie von Flüssigkeitsansammlungen (Lymphozele, Abszess, postoperatives Hämatom) und symptomatischen oder komplizierten Zysten verwendet. Dabei wird in der Regel die Biopsie mit einer 21- oder 18-Gauge Nadel durchgeführt. Die Nadel wird an der äußeren Grenze des Läsionbereiches eingeführt. Anschließend wird ein Unterdruck erzeugt, sodass die Nadel in einer strahlen- und spiralförmigen Bewegung den gesamten suspekten Herd erfasst. In der Regel sind dafür fünf bis zehn Nadelstiche pro Durchgang notwendig. Wird

Zellmaterial aspiriert bzw. kontaminiert Blut den Ansatz der Nadel, wird diese entsorgt. Gewöhnlich erfolgen drei bis fünf Aspirationen. (58,59)

Die FNA besitzt bei der Identifikation von soliden Massen eine sehr geringe Sensitivität aufgrund einer insuffizienten Probeentnahme. Die Häufigkeit liegt hierbei zwischen 8.5% (sonographisch-geführt) und kann bis 46% (stereotaktisch-geführt) reichen. Während bei soliden Massen in etwa 27% der Fälle zu wenige Präparat entnommen wird, liegt die Rate bei Verkalkungen mit 46% noch höher. Unabhängig vom Herdbefund, kann die Anwesenheit eines Pathologen die Rate an unzureichender Probenentnahme auf 14.5% reduzieren, bei Abwesenheit läge diese bei 31%. (58)

Komplizierte Zysten treten in der Regel häufig auf, besitzen aber ein sehr geringes Entartungspotential von 0 bis 0.8%. Sie werden meistens der BIRADS Kategorie 3 zugeschrieben und bedürfen halbjährlichen bis jährlichen Kontrollen.(59)

1.3.2 Stanzbiopsie („Core Needle Biopsy“ = CNB)

Eine Stanzbiopsie wird in den meisten Fällen ultraschallgesteuert mit automatischen oder halbautomatischen Nadeln oder mit vakuumassistierten Geräten durchgeführt. Aktuelle Studien belegen, dass mit steigender Gauge-Zahl auch der diagnostische Wert der Untersuchung korreliert. Herdbefunde mit einer Mindestgröße von 5 mm sind in der histopathologischen Begutachtung am aussagekräftigsten. (58,59)

Als Goldstandard gilt eine 14-Gauge Nadel mit einer Eindringtiefe von 2.2 cm. Studien haben belegt, dass zwischen den Resultaten der stereotaktischen-automatisierten Brustbiopsie und der offenen Gewebeentnahme eine Konkordanz von 87 bis 96% besteht. Die ultraschall-gesteuerte automatisierte 14-Gauge beweist eine 100%-ige Konkordanz zwischen dem Biopsie- und Operationsergebnis. Die Rate an falsch-negativen Ergebnissen ist mit 0.4% sehr gering. (58)

Bei der CNB wird die Schnittnadel schnell in die Läsion eingebracht, das Präparat gewonnen und bei jedem weiteren Durchgang (mind. 5 empfohlen) erneuert in der Brust positioniert. Das wiederholten Durchstechen der Brust kann zu Blutungen

führen und das Punktionsergebnis beeinträchtigen. Daher hat Helbich et al. die Koaxialtechnik etabliert. Durch diese Verfahren wird das repetitive Traumatisieren der Brust verhindert. (60,61)

In den meisten Fällen wird eine ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie bei verdächtigen Mammaläsionen durchgeführt, da diese auch sehr kleine Karzinome, die im Ultraschall als Herdbefund bzw. Architekturstörung imponieren, präzise erfasst und diagnostiziert werden können. Für die Analyse von Architekturstörungen ist die Stanzbiopsie ausschließlich zur Diagnose von malignen Tumoren verlässlich, bei benignen Veränderungen treten häufig falsch positive Befunde auf. D.h. im Falle einer radiären Narbe beispielsweise finden sich in einem Viertel alle Untersuchungen ein DCIS oder tubuläres Karzinom, umgekehrt ist es schwierig, Tumorzellen in einem Narbengewebe nachzuweisen, da sich die Malignität i.d.R. in der Nachbarschaft der Läsion befindet. (60,61)

Um etwaige Fehler zu minimieren ist es wichtig, den histopathologischen Befund mit der bildgebenden Diagnose zu vergleichen (z.B. bei einem Fibroadenom oder Karzinom). Liegt einer Übereinstimmung beider Befunde vor, ist die Stanzbiopsie ein sehr sicheres Verfahren. (60,61)

Liegt ein Abweichen zwischen den beiden Untersuchungsparametern vor, wird empfohlen eine perkutane Biopsie zu wiederholen bzw. eine offene Biopsie durchzuführen. Besonders bei diffusen gutartigen Läsionen, vermehrten Zellatypien und B3-Kategorien. (52,60)

Sind Auffälligkeiten nur im MRT ersichtlich und nicht sonographisch visualisierbar, wird von einer Stanzbiopsie abgesehen und vorzugsweise eine Vakuumbiopsie verwendet. (52)

1.3.3 Vakuumbiopsie („Vaccum Assisted Biopsy“ = VAB)

Die Vakuumbiopsie stellt die neueste Form der Biospiemethoden dar und besitzt auch die höchste Validität, ist aber auch die teuerste Variante. Neben der Gewebeentnahme aus kleinen Läsionen oder Architekturstörungen, ist sie auch bei der Bestimmung von Mikroverkalkungen überlegen. Außerdem erlaubt sie eine genau Charakterisierung von ADH, DCIS und invasiven Karzinomen.

Gegenüber der Stanzbiopsie kann die Vakuumbiopsie erheblich mehr Volumen entnehmen. Aktuelle Leitlinien sprechen sich für einen Einsatz der stereotaktisch geführten VB als Mittel der Wahl für die Untersuchung von Mikroverkalkungen bei fehlendem Herdbefund aus. Aktuell liegt die MRT-geführte VB vor der MRT-geführte Stanzbiopsie. Eine ultraschallgesteuerte-VB wird bei nicht zuordbaren benignen Läsionen bzw. bei B3 Klassifikationen sowie bei sehr kleinen Herdbefunden, wo mehr Volumen zu entnehmen ist (z.B. Papillom), angewendet. (52,62–64)

Bei der VAB werden Biopsiegeräte mit 14-, 11-, 9- und 8-Gauge verwendet. Die Verwendung von 14-G nimmt zunehmend ab. 14-G-Sonden können ein durchschnittliches Gewicht von nur 34 mg tragen, während eine 11-G-Sonde bereits im Mittel 94 mg aufnehmen kann. Zudem beinhalten mehr als die Hälfte aller ADH-Läsionen, die mittels 14-G-Sonde entnommen worden sind, ein DCIS und 30% dieser wiederum ein infiltrierendes Karzinom. Bei einer 11-G-Sonde ist diese Verknennung auf ein Fünftel bzw. ein Zehntel minimiert worden. (52,58,59,62,64)

Durch das Vakuum wird das Gewebe aufgesaugt und zum Ende der Nadel transportiert, wo es schließlich entnommen werden kann. Das Prozedere wird repetiert und aufgrund der Rotation der Nadel um ihre eigene Achse werden zahlreiche Gewebezylinder in der Umgebung durch ein einmaliges Einführen der Nadel gewonnen. Dadurch können Volumina bis max. 15 mm Durchmesser aufgenommen werden. Gewöhnlich werden mit einer Dreifachrotation 20 Proben entnommen. Trotz dieser hohen Anzahl können die falsch-negativen Ergebnisse nicht vermieden werden. Außerdem wird durch das konstante Vakuum das blutende Gewebe gereinigt und das Risiko einer Hämatombildung vermindert. (52,58,59)

Mithilfe der VAB können auch kleine Läsionen komplett entfernt werden. Wichtig ist hierbei, die Läsion durch einen Clip zu markieren, um diese im Falle einer chirurgischen Exzision wieder zu lokalisieren. (52)

Die Vorteile einer perkutanen Biopsie ergeben sich durch die minimale Invasivität, der Zeiteffizienz und der niedrigen Komplikationsrate (Infektion, Hämatom, Narbenbildung) von 0.001%. (59)

Des Weiteren wird die Raten an chirurgischen Eingriffen reduziert. 70 bis 80% aller nicht-palpablen Brustläsionen werden offen biopsiert und werden anschließend als gutartig klassifiziert. Besteht eine Übereinstimmung der Läsionsmerkmale in der Mammographie und dem Ultraschall, kann bei benignen Befunden von einer offenen Operation abgesehen werden. Daher empfiehlt die European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA), dass bei 80 bis 90% der suspekten Herdbefunde (BIRADS 4 und 5) primär minimalinvasiv biospiert wird, bevor operativ eingegriffen wird. (58,62,64)

Obwohl die perkutane Biopsie high-risk Läsionen und Karzinome der Brust diagnostizieren kann, bleibt die histopathologische Beschreibung unvollständig. D.h., dass im Rahmen der Stanzbiopsie die Läsion als ADH identifiziert, aber bei der offenen Biospie als Karzinom verifiziert wird. Diese Missverständnisse treten häufig bei ADH, phylloiden Tumore, radären Narben, Papillomen und dem LCIS (sogenannten B3 Läsionen) sowie bei DCIS auf. Daher ist bei diesen genannten Läsionen, vor allem bei jenen von benigner Herkunft, eine offene Biopsie notwendig. (62,64,65)

Die Rate an unentdeckten Krebs befindet sich zwischen 0.3 und 0.8%, durchschnittlich bei 2.8%. Mehr als zwei Drittel dieser sind bei einer darauffolgenden Biopsie identifiziert worden. Pfarl et al. beschreibt eine Rate an falsch-negativen Ergebnissen von 3.3% bei stereotaktisch-gesteuerter 11-G-VAB. Steigt die Erfahrung, reduziert sich die Rate auf 0.6%. Gründe für diese falsch-negativen Resultate sind eine fehlende Übereinstimmung von Bildgebung und Histologie sowie nicht entnommene Kalzifikationen. Daher ist es immer wichtige darauf zu achten, dass zwischen Bildgebung und Histologie eine Korrelation besteht. (58)

Trotz der Fähigkeit auffällige Herdbefunde zu entfernen, liegt die Hauptaufgabe der perkutanen Biopsie in der histopathologischen Diagnose von Brustläsionen. Liberman et al. belegte in einer Studie, dass im Zuge der stereotaktischen Exzision von Läsionen in ca. 70% der Fälle ein Residualtumor verblieb. (58,62,64)

2 Material und Methoden

2.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war zwei verschiedene stereotaktisch-geführte Vakuum—assistierte Biopsiesysteme der Brust bezüglich ihrer zeitlichen Effizienz zu untersuchen. Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung der Größe der Hämatomformation sowie die histologische Diagnostik und BIRADS-Klassifikation. Die anschließende statistische Auswertung wird Auskunft über die Gemeinsamkeiten und Unterschieden der beiden Biopsiesystem geben und aufzeigen, ob eines der beiden System für die zukünftigen Biopsien besser geeignet ist.

2.2 Studienaufbau

Da die Studie sensible Daten von den Patientinnen beinhaltet ist zuerst ein Antrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt und mit einem positiven Bescheid genehmigt worden. Die Studie ist an der Universitätsklinik für Radiologie an der klinischen Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik ausgeführt worden. Insgesamt nahmen an der Studie 61 Frauen zwischen 50 und 83 Jahren teil, bei denen im Rahmen der Mammographie eine suspekthe Mammaläsion aufgetreten ist, die einer weiteren histologischen Abklärung mittels Biopsie benötigte.

Zu Beginn sind die Probanden über das Erfordernis des Eingriffs und mögliche Komplikationen (Hämatombildung, Schmerzen etc.) ausführlich aufgeklärt worden. Der/die Leiter/in der Studie bzw. der/die behandelnde/r Arzt/Ärztin oblag die Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Ablehnung an der Studienteilnahme sowie eine vorbekannte Gerinnungsstörung zählten zu den Ausschlusskriterien. Bei übereinstimmenden Einschlusskriterien erfolgte eine Zustimmung der Patientin.

Mithilfe einer Stoppuhr sind die zeitlichen Parameter (Vorbereitung – Biopsie – Radiographie – Markierung – Gesamtdauer) gemessen worden. Im Anschluss an die Biopsie erfolgte eine Mammographie, um das Auftreten bzw. das Ausmaße einer Hämatombildung zu erfassen. Zuletzt ist an die untersuchten Patientinnen ein

Fragebogen bezüglich der Schmerzhaftigkeit und Zufriedenheit ausgehändigt und ausgefüllt worden.

Die histopathologische Auswertung der Gewebeproben erfolgt am Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie an der Medizinischen Universität Graz. Die Resultate sind aus dem openMEDOCS-Krankenhausinformationssystem entnommen worden.

2.3 Studienteilnehmerinnen

Die Zuteilung der Patientinnen zur jeweiligen Untersuchungsmethode (Mammotome® vs. ATEC®) erfolgt randomisiert-kontrolliert. Die Teilnehmerinnen und die Untersucher/innen hatten darauf keinen Einfluss. Die Untersuchung fand im Zeitraum vom April 2021 bis April 2023 statt.

Das durchschnittliche Alter des gesamten Studienkollektivs betrug 60 Jahre. Teilt man die Probandinnen ihrer jeweiligen Untersuchungsmethode zu, so lag das Durchschnittsalter in der Gruppe Mammotome® (M) bei 57 Jahren und in der Gruppe ATEC® (A) bei 63 Jahren.

Während eine VA-Biopsie mit Mammotome® bei 32 Studienteilnehmerinnen durchgeführt worden ist, wurde bei 29 Frauen das ATEC®-System verwendet.

Die Untersuchung ist von erfahrenen Fachärzt/Innen durchgeführt worden, die in der diagnostischen und interventionellen Senologie tätig sind und mehr als 6 Jahre klinische Erfahrung in diesem Gebiet haben.

2.4 Datenerhebung und Auswertung

Die Daten sind durch einen Fragebogen und dem histopathologischen Befund erhoben und im openMEDOCS System hinterlegt worden. Während der Studie sind die Daten anonymisiert am Institut für Radiologie abgelegt worden.

In dieser Studie wurden verschiedene statistische Tests verwendet, um die Daten zu analysieren und signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zu identifizieren. Die folgenden statistischen Tests wurden angewendet:

Der Chi-Quadrat-Test wurde eingesetzt, um zu prüfen, ob es einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der histopathologischen Diagnosen und

Klassifikationen gibt. Dieser Test vergleicht die beobachteten Häufigkeiten mit den erwarteten Häufigkeiten unter der Annahme, dass es keinen Unterschied gibt. Ein signifikanter p-Wert ($p < 0.05$) deutet darauf hin, dass die Verteilung der Diagnosen und Klassifikationen nicht zufällig ist.

Der T-Test wurde verwendet, um zu prüfen, ob es einen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten der Hämatomgrößen zwischen den zwei Biopsiesystemen gibt. Dieser Test vergleicht die Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen und prüft, ob die beobachteten Unterschiede statistisch signifikant sind.

Der Mann-Whitney-U-Test, eine nicht-parametrische Alternative zum T-Test, wurde angewendet, wenn die Annahmen des T-Tests (z.B. Normalverteilung der Daten) nicht erfüllt waren. Dieser Test prüft, ob die Hämatomgrößen in einer Gruppe systematisch größer oder kleiner als in der anderen Gruppe sind.

Die Daten sind mittels Microsofts® Excel für MacOS und IBM SPSS Statistics® ausgewertet und die Grafiken in Microsoft® Excel für MacOS erstellt worden.

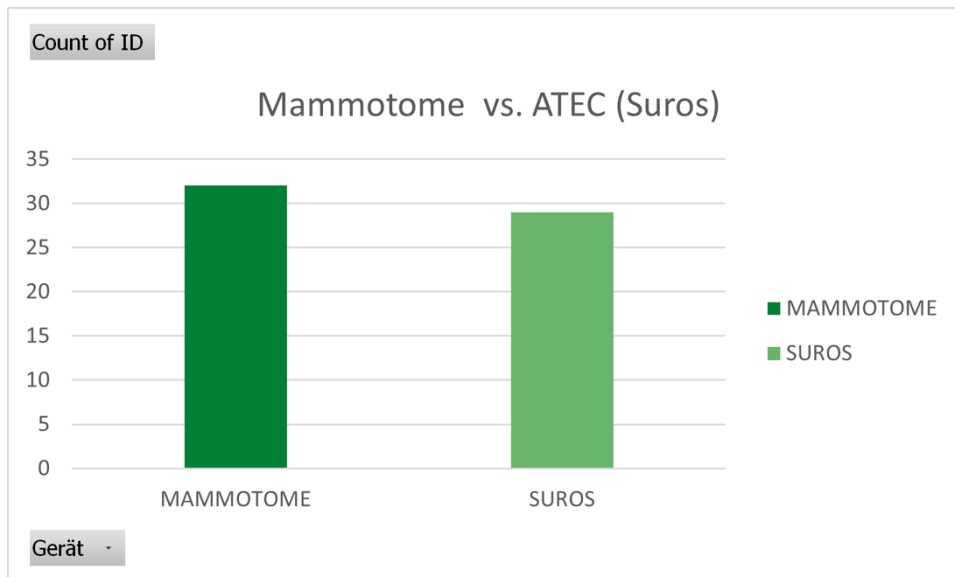
2.5 Datenschutz

Die Daten des gesamten Patientenkollektivs sind durch eine Zahl pseudonymisiert worden und auf einer Datenbank hinterlegt worden. Nur zugangsberechtigte Personen haben Zugriff auf diese Dateien

3 Ergebnisse

Die Untersuchung mittels Mammotome® ist bei insgesamt 32 Frauen durchgeführt worden, während ATEC® (Suros) bei 29 Teilnehmerinnen angewendet worden ist.

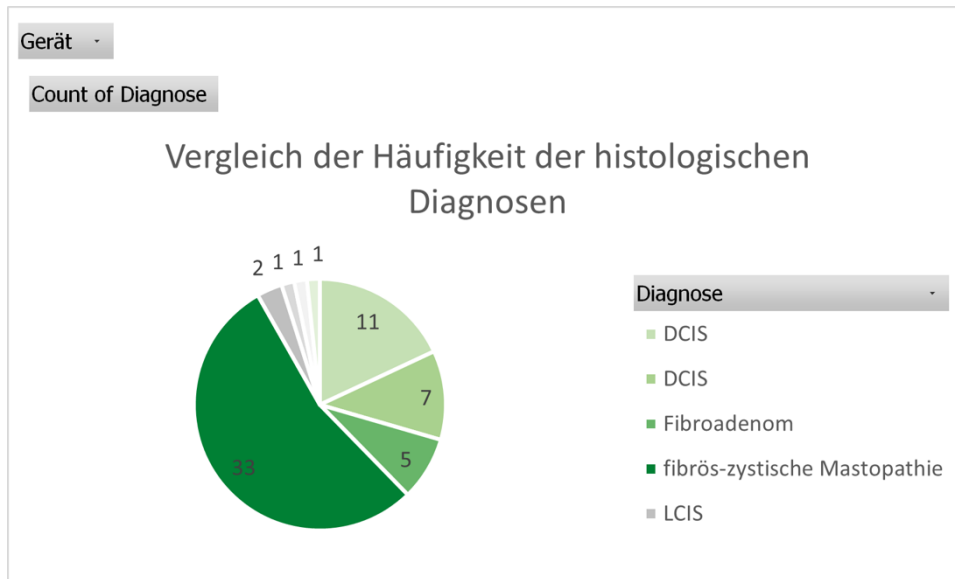
Abbildung 5: Vergleich der Häufigkeit der Verwendung des Mammotome®- und ATEC®(Suros)-Systems



3.1 Histopathologische Auswertung der Biopsate

In der histologischen Untersuchung wurde bei 54.1 % der Patientinnen eine fibröz-zystische Mastopathie gefunden. Diese umfasst Gewebeveränderungen im Sinne einer Fibrose, Zyste, Adenose sowie epitheliale Hyperplasie mit oder ohne zellulären Atypien. Während DCIS bei 18 von 61 Frauen gefunden worden ist, findet sich das LCIS nur bei 2 von 61 Frauen. Ein Fibroadenom ist nur bei 5 Teilnehmerinnen gefunden worden, das entspricht einem prozentualen Anteil von 8.2 %. Bei einer Patientin zeigte sich in der Histologie ein physiologisches, gesundes Brustgewebe. Ein sklerosiertes Papillom betrug ebenfalls nur eine Patientin. Nur 1 von 61 Frauen ist mit einem invasiven Mammakarzinom (NST) diagnostiziert worden.

Abbildung 6: Histologische Verteilung der Gewebeprobe



Neben der Einteilung der Brustläsion nach der BIRADS-Klassifikation erfolgte histologische Gradierung (Abbildung 6). Hierbei lässt sich erkennen, dass der überwiegende Anteil der Gewebeproben von gesicherter benigner Dignität (B2) ist und keine weitere Abklärung benötigt.

Das sklerosierte Papillom ist insgesamt bei 1/61 Patientinnen gefunden worden und in der BIRADS-Kategorie B4 zugeordnet worden und aufgrund des bestehenden Malignitätsverdachts mittels Biopsie weiter abgeklärt worden. In die B5-Kategorie fallen 18/61 Diagnosen dem DCIS zu, gefolgt von einem LCIS und einem invasiven Mammakarzinom.

Lediglich eine Patientin befindet sich mit einem Normalbefund in der B1-Kategorie.

Anhand der Abbildung 4 kann man erkennen, dass der Großteil der in der Mammographie detektierten Kalzifikationen der B2 oder der B5 Kategorie zuzuschreiben sind.

3.2 Hämatombildung

Das Durchstechen der Brust im Rahmen der Biopsie führt zu einer Verletzung und Blutung des Brustgewebes und kann in weiterer Folge in einer Hämatombildung resultieren. Anhand der Abbildung 4 kann man erkennen, dass die durchschnittliche Größe der Hämatome ungefähr 18.7 mm groß war. Bei der Anwendung des Mammotome®-Systems erreichten die Hämatome eine Durchschnittsgröße von 19.2 mm, während bei Durchführung mit ATEC® (Suros) die Durchschnittsgröße der Hämatome mit 18.1 mm etwas kleiner war. Dieses Ergebnis kann auf den technischen Unterschied der beiden System zurückgeführt werden. Die Biopsie mittels Mammotome®-System erfordert ein wiederholtes Einstechen der Nadel durch die Mamma, wobei mittels ATEC®-System ein einmaliges Einbringen für die Entnahme von mehreren Gewebeproben ausreicht.

Abbildung 7: Ausbildung eines postinterventionellen Hämatoms in mm

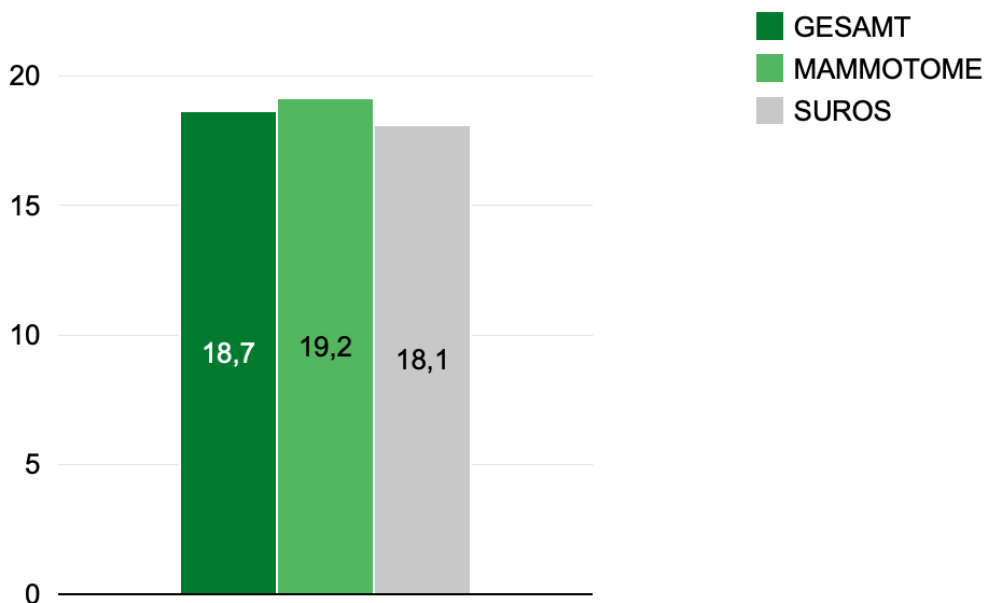


Abbildung 8: Einteilung der Brustläsionen

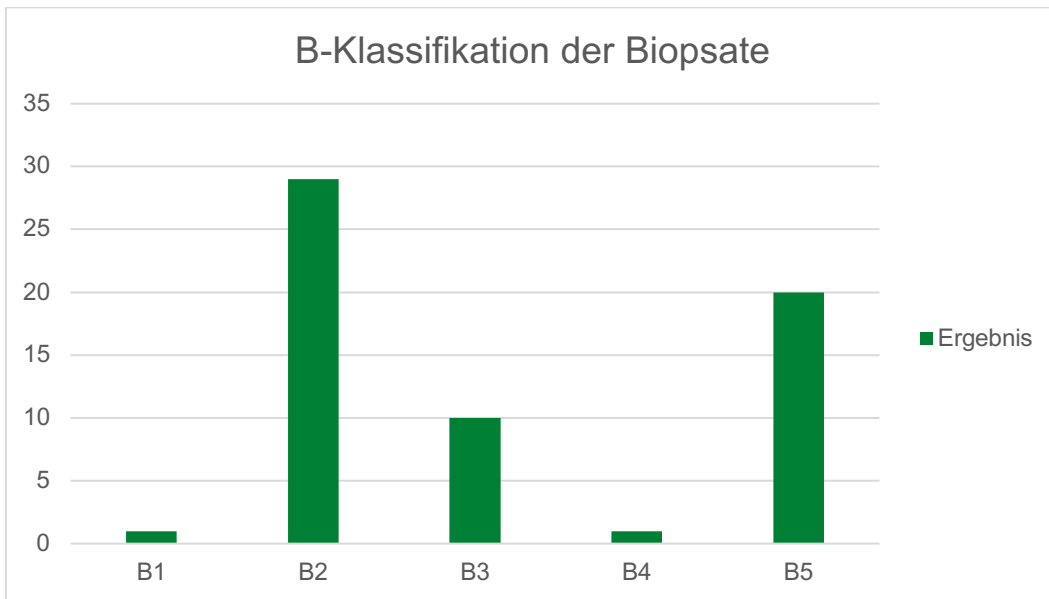
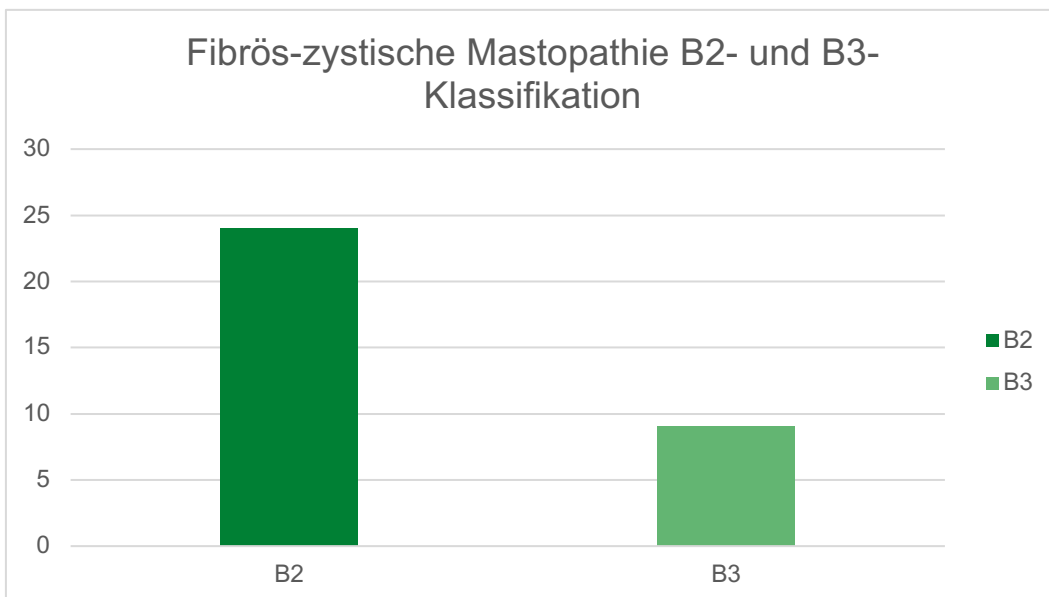


Abbildung 9: Fibrös-zystische Mastopathie nach B-Klassifikation



3.3 Dauer der Biopsie

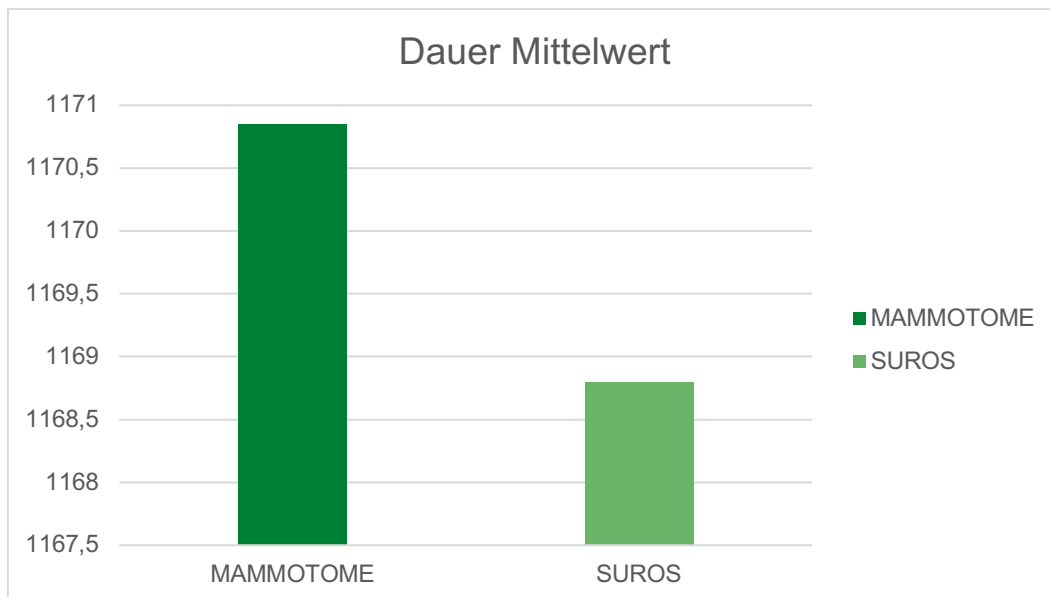
Die Zeitmessung der Biopsie erfolgte in vier Abschnitten – der Vorbereitungszeit für das Gerät, der Dauer der Gewebeentnahme sowie der Radiographie und Clipmarkierung der Brustläsion.

3.3.1 Gesamtdauer der Biopsie

Die durchschnittliche Dauer der Untersuchung mittels Mammotome® umfasste rund 1171 Sekunden, das entspricht 19.5 Minuten. Das ATEC®-Suros System benötigte ca. 1169 Sekunden, das 19.4 Minuten gleicht.

Beide Systeme unterscheiden sich in der durchschnittlichen Gesamtdauer um einen marginalen Wert von rund 2 Sekunden.

Abbildung 10: Mittelwert der Biospiedauer je nach System



3.3.2 Dauer der einzelnen Prozessschritte

Wie bereits erwähnt, erfolgte die Zeitmessung in jeweils vier Abschnitten (Abbildung 7). Die Vorbereitungszeit für ATEC® (Suros) benötigte 145 Sekunden, während für Mammotome® nur 103 Sekunden nötig waren. Dies entspricht einer äquivalenten Zeit von jeweils 2.3 Minuten bzw. 1.7 Minuten.

Die Gewebeentnahme mittels Mammotome® nahm mit 730 Sekunden (12.2 Minuten) mehr Zeit in Anspruch als mittels ATEC® (Suros) mit nur 577 Sekunden (9.6 Minuten). Folglich arbeitet ATEC® um 2.6 Minuten schneller als Mammotome®.

Der Median bei Verwendung des Mammtome®-System liegt bei 645 Sekunden (11 Minuten) und die Standardabweichung bei 299.5 (5 Minuten). Während der Median bei der Verwendung des ATEC®-Systems bei 531 Sekunden (9 Minuten) und die Standardabweichung bei 207.3 Sekunden (3.5 Minuten) lag.

Die Dauer der Biopsie in Sekunden ist ein intervallskaliertes Merkmal. Der Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung ergab in der Gruppe Mammotome® ein nicht signifikantes Ergebnis ($p=0.145$), ebenso wie in der Gruppe ATEC® ($p=0.144$). Da die Voraussetzung der Normalverteilung für beide Gruppen erfüllt war, wurde kein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Daten beider Gruppen können somit als normalverteilt betrachtet werden.

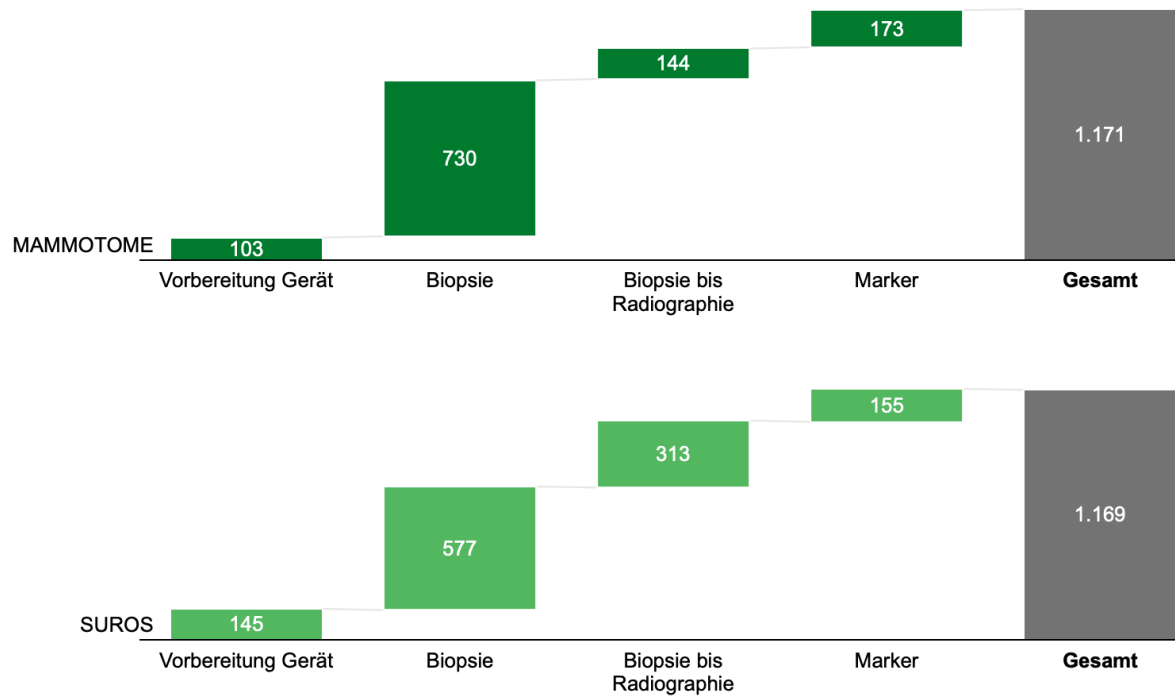
Die Dauer bis zur Radiographie und Bestimmung der radio-histologischen Korrelation betrug bei Mammotome® 144 Sekunden (2.4 Minuten), während bei ATEC® es mit 313 Sekunden (5.2) mehr als doppelt so lange dauerte.

Die Markierung der Mammaläsion benötigte bei Mammotome® 173 Sekunden (2.9 Minuten) und bei ATEC® 155 Sekunden (2.6 Sekunden). Hier unterscheiden sich beide Systeme wieder nur geringfügig.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei der Anwendung von Mammotome® die Vorbereitung des Gerätes und die Dauer der Radiographie am wenigsten Zeit in Anspruch nehmen im Vergleich zu ATEC®. ATEC® zeichnet sich vor allem durch eine zeitliche Effizienz bei der Gewebeentnahme sowie der Dauer der Markersetzung. Letztendlich sind beide Systeme in einem Abschnitt schneller

als in einem anderen. Dies hebt sich gegenseitig auf und resultiert in einer nahezu analogen durchschnittlichen Gesamtdauer desselben Prozesses (Abbildung 7).

Abbildung 11: Darstellung der einzelnen Zeitabschnitte je nach System



3.4 Zufriedenheit der Probandinnen

Nach dem Biopsieverfahren ist an die Patientinnen ein standardisierter Fragebogen ausgehändigt worden, in dem sie ihre subjektive Wertung bezüglich der Schmerzen und zeitliche Dauer abgeben konnten. Dabei orientierte sich die Bewertung an einem Zehn-Punkte-System.

Hinsichtlich des Schmerzempfindens orientierte man sich an der visuellen Analogskala (VAS). Hierbei bedeutet 1 Punkt keine Schmerzen, während 10 Punkte den stärksten Schmerz beschreiben.

Patientinnen in der Gruppe Mammotome® bewerteten den Schmerz der Behandlung mit durchschnittlich 2.8 Punkten marginal geringer als die Patientinnen der Gruppe ATEC® (Suros) mit 3.1. Punkten.

Im Durchschnitt sind Schmerzen auf der Skala mit einer 3 Punkten bewertet worden. Ein gewisses Schmerzgefühl ist wahrnehmbar, aber nur sehr schwach ausgeprägt.

Hinsichtlich der Zufriedenheit der Dauer und der gesamten Behandlung stellten 10 Punkte eine sehr hohe Zufriedenheit und 1 Punkt keine Zufriedenheit dar.

Der Durchschnittswert der Zufriedenheit bezüglich der Behandlungsdauer lag bei den Probandinnen der Gruppe Mammotome® mit 8.3 Punkten geringer als bei der Gruppe ATEC® mit 9.2 Punkten.

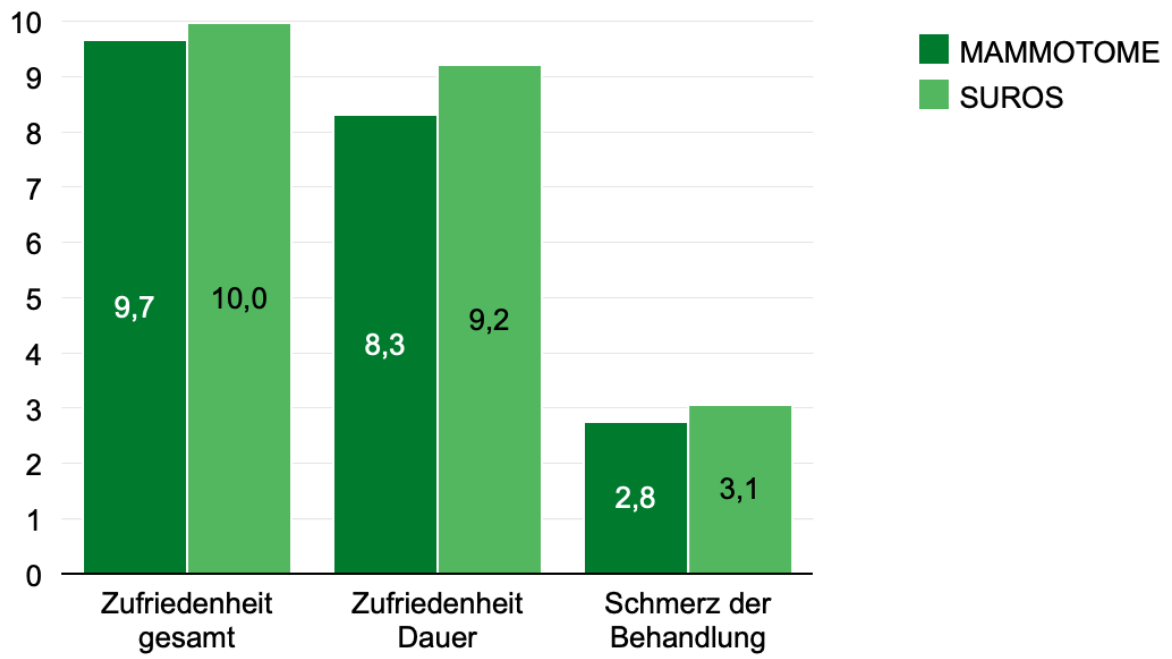
Dies spiegelt sich auch in der Bewertung der gesamten Intervention wider. Hierbei erreichte die Untersuchung mittels ATEC® eine maximale Zufriedenheit mit 10 Punkten, während die Anwendung mittels Mammotome® durchschnittlich 9.7 Punkte erreichte.

Für die Variablen "Schmerz der Behandlung", "Zufriedenheit mit der Dauer" und "Zufriedenheit gesamt" wurden ebenfalls Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung durchgeführt. In der Gruppe Mammotome® ergab der Test für die Variable "Schmerz der Behandlung" eine Teststatistik von 0.202 und einen p-Wert von 0.144, während in der Gruppe ATEC® eine Teststatistik von 0.195 und ein p-Wert von 0.146 festgestellt wurden. Beide Gruppen zeigten somit keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ($p > 0.05$). Für die Variable "Zufriedenheit mit der Dauer" ergab der Test in der Gruppe Mammotome® eine Teststatistik von 0.207

und einen p-Wert von 0.145, während in der Gruppe ATEC® eine Teststatistik von 0.215 und ein p-Wert von 0.144 festgestellt wurden. Auch hier zeigten beide Gruppen keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ($p > 0.05$). In Bezug auf die Variable "Zufriedenheit gesamt" ergab der Test in der Gruppe Mammotome® eine Teststatistik von 0.198 und einen p-Wert von 0.143, während in der Gruppe ATEC® eine Teststatistik von 0.206 und ein p-Wert von 0.145 festgestellt wurden. Beide Gruppen zeigten ebenfalls keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ($p > 0.05$). Da alle Kolmogorow-Smirnow-Tests für Normalverteilung in beiden Gruppen nicht signifikant waren, war es nicht notwendig, den Mann-Whitney-U-Test durchzuführen. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass die Verteilungen der Variablen "Schmerz der Behandlung", "Zufriedenheit mit der Dauer" und "Zufriedenheit gesamt" in beiden Gruppen normalverteilt sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patientinnen in der Gruppe ATEC® trotz einem marginal erhöhten Schmerzempfinden, eine erhöhte Zufriedenheit zeigten. Im Gegensatz dazu nahmen die Patientinnen in der Gruppe Mammotome® den Schmerz geringfügiger wahr, waren aber mit der Intervention leicht unzufriedener.

Abbildung 12: Umfrage Patientinnen



4 Diskussion

Die stereotaktisch-geführte VAB ist die am häufigsten verwendete Methode zur Ermittlung der Dignität suspekter Herdbefunde in der Mammographie, die weder palpabel noch mittels der Sonographie nachgewiesen werden konnten. Die VAB ist der Feinnadelaspiration und Stanzbiopsie überlegen. Sie kann ein größeres Volumen an Zellen entnehmen und führt daher zu einer geringeren Rate an falsch-positiven Ergebnissen sowie der Unterschätzung der Diagnosen.

In der Regel wird bei der VAB ein kleiner Durchmesser von 11- und 12-Gauge verwendet, um die Brust der Patientin so wenig wie möglich zu traumatisieren und folglich das periinterventionelle Blutungsrisiko und die postinterventionelle Hämatom- und Narbenbildung zu minimieren.

Ein größerer Durchmesser von 8- und 9-Gauge wird bei multiple, im Gewebe verteilten Mikrokalzifikationen eingesetzt, um mehr Gewebe zu entnehmen und so eine nochmalige Biopsie zu vermeiden.

Die Rate an falsch-positiven Ergebnissen hängt neben dem Biopsieverfahren auch von der Erfahrung des behandelten/r Arztes/Ärztin ab. Die Häufigkeit von Fehldiagnose ist erheblich erniedrigt, wenn der Untersucher/die Untersucherin den Prozess mehr als 15-mal durchgeführt hat. Laut Liberman et al. ist es notwendig eine gewisse Anzahl an interventionellen Biopsien pro Jahr durchzuführen, um die Kompetenz aufrechtzuerhalten.

Neben der Bestimmung der Dignität ist es der VAB auch möglich benigne Mammaläsionen wie ein Fibroadenom oder Papillom zu entfernen. Dadurch steht sie in Konkurrenz mit der chirurgischen Exzision, bietet aber auch eine alternative Behandlungsmethode zur offenen Biopsie bei einer Diskrepanz zwischen der radio-histologischen Diagnose im Rahmen einer Stanzbiopsie.

Neben den geringfügigen Kosten sowie der hohen Sicher bzw. der minimalen Komplikationen bietet das VAB zusätzlich noch eine hohe Sicherheit und Wirksamkeit für Patientinnen.

Grundsätzlich erfolgt die Biopsie bei der VAB durch eine Absaugung in Verbindung mit einer rotierendem Schneidmesser. Aufgrund der Drehung der Nadel um 360°, bedarf es nur ein einmaliges Einstechen der Nadel in die Läsion zur Entnahme von mehreren Gewebeproben.

Das Mammotome®- und ATEC®-System arbeiten prinzipiell sehr ähnlich, unterscheiden sich aber in der technischen Durchführung leicht voneinander.

Die Stärke der Nadel des Mammotome®-Systems beträgt 11- und 8-Gauge und beim ATEC®-System 12- und 9-Gauge. Die Größe des entnommenen Gewebes sowie die Schärfe der Nadeln sind bei beiden Systemen äquivalent. Die Drehung der Nadel um ihre eigene Achse wird sowohl beim Mammotome® als auch bei ATEC® manuell ausgeübt.

Während das ATEC®-System über einen Auffangbehälter zur Sammlung der Gewebeproben verfügt, wird beim Mammotome®-System jedes Biopsat zum Nadelende transportiert und anschließend mittels einer Pinzette geborgen. Zudem besitzt das ATEC®-System auch eine Spülfunktion. Dabei wird die durch die Biopsie entstandene Höhle sowie die Gewebeprobe im Sammelbehälter mit 0.9%-iger NaCl Lösung gereinigt. Das ATEC®-System kann außerdem auch während der Biopsie konstant eine geringe Menge eines Lokalanästhetikum direkt in die Biopsiehöhle applizieren.

Das Spülen bzw. Reinigen der Gewebeprobe kann zu einer zunehmenden mechanischen Belastung führen und eine Fragmentierung des Materials fördern. Insbesondere aus Fett bestehende Gewebeanteile sind dadurch betroffen. Daraus kann eine schlechtere histologische Qualität der Gewebeproben resultieren und das Ergebnis negativ beeinflussen. Fibroglanduläres Gewebe zeigt im Vergleich dazu eine erhöhte Resistenz bzw. Festigkeit auf.

Das gewonnene Gewebe mittels Mammotome® wird einer geringen mechanischen Belastung ausgesetzt, da es nach jeder Durchführung einzeln mit einer Pinzette entnommen wird. Dies führt wiederum zu einer geringeren Materialzerfall und einer verlässlicheren histopathologischen Auswertung.

Ungeachtet der Differenzen hinsichtlich der histologischen Qualität, gab es in der Studie keine Gewebeprobe die aufgrund einer zu starken mechanischen Belastung (Fragmentierung, Ruptur, Quetschung) nicht beurteilt hätte werden können. Im Zuge dieser Observanz lässt sich überlegen, ob die Gewebeprobe tatsächlich allen Qualitätsansprüchen entsprechen muss oder ob nicht auch eine Mindestanforderung an das Biopsat für die Diagnose genügt.

Da beim Mammotome® jede Probe einzeln entnommen wird, kann eine makroskopische Überprüfung des/der Pathologen/in sofort erfolgen. Ist die Qualität insuffizient, kann unmittelbar einer erneuerte Gewebeentnahme an der gleichen Lokalisation erfolgen. Dadurch, dass das ATEC®-System über einen Auffangbehälter verfügt, der bis zu 15 Proben sammeln kann, entfällt die makroskopische Qualitätskontrolle.

Durch die Heterogenität des Brustgewebes (Drüsen- und Fettgewebe sowie faserhaltiges Bindegewebe) setzt sich jede Stelle in derselben Brust aus einem unterschiedlichen Gewebeanteil zusammen. Ein hohe Faser- sowie Drüsenanteil im Brustparenchym führt aufgrund der höheren Festigkeit zu einer leichteren Entnahme von Gewebe als an einer Stelle mit einem überwiegenden Anteil an Fettgewebe.

Unsere Studie zeigte, dass 54,1 % der Biopsien eine fibrös-zystische Mastopathie und 29,5 % ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) aufwiesen. Zu der B2-Kategorie zählt vor allem die fibrös-zystische Mastopathie. Die fibrös-zystische Mastopathie umfasst die Veränderung der Zusammensetzung des Drüsen- und Bindegewebes der Brust. Dazu zählt das Auftreten einer Fibrose und einer Zyste sowie einer epithelialen Hyperplasie und einer Adenose. Eine Fibrose und eine Zyste stellen kein erhöhtes Risiko für Mammakarzinom dar. Die epitheliale Hyperplasie kann je nach Vorhandensein von zellulären Atypien das Auftreten der Erkrankung begünstigen. Sind zelluläre Atypien vorhanden, ist das Risiko für Brustkrebs um das 4- bis 5-fache erhöht, ohne Zellatypien ist das Risiko nur um das 1.5- bis 2-fache erhöht. Ebenso stellt die Adenose ein erhöhtes Risiko dar. Daher lässt sich zusammenfassen, dass Zysten und Fibrose in der BIRADS-Klassifikation der B2-Kategorie zugeteilt sind, da kein Malignitätspotential vorhanden ist. Im Gegensatz

dazu fallen die epitheliale Hyperplasie und die Adenose in die B3-Kategorie, da sie dennoch einen erhöhten Risikofaktor für das Mammakarzinom darstellen (Abbildung 6). In diesem Fall werden regelmäßige Kontrollen in einem Abstand von 3 bis 6 Monaten empfohlen und ggf. eine Biopsie zum Malignitätsausschluss.

Diese Verteilungen stimmen mit den Ergebnissen einer retrospektiven Studie überein, die ebenfalls eine hohe Zuverlässigkeit der VAB in der Diagnose von Brustläsionen berichtete. Hahn et al. fanden in ihrer Studie ähnliche Verteilungen, was die Konsistenz und Zuverlässigkeit der VAB weiter unterstreicht. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der VAB-Systeme bei der histopathologischen Diagnose und sind mit der bestehenden Literatur konsistent. (66,67)

Das Mammotome®-System lieferte in unserer Studie eine qualitativ hochwertigere Histologie, während das ATEC®-System mechanisch bedingt mehr Fragmentierungen zeigte. Dies wird durch die Ergebnisse von Order et al. unterstützt, die feststellten, dass das ATEC®-System durch die Spülfunktion und die damit verbundene mechanische Belastung eine geringere histologische Qualität aufwies. Hahn et al. (2010) berichteten ebenfalls von einer höheren histologischen Qualität der Mammotome®-Proben. Trotzdem waren in unserer Studie alle Gewebeproben diagnostisch ausreichend.

Diese Ergebnisse zeigen, dass trotz technischer Unterschiede beide Systeme zuverlässige diagnostische Ergebnisse liefern können, wobei das Mammotome®-System in Bezug auf die Gewebequalität überlegen ist. (66,68)

Die Präparation des entnommenen Gewebes für die Radiographie ist beim Mammotome®- und ATEC®-System verschieden. Beim Mammotome®-System werden alle Proben einzeln entnommen und können daher auch wieder einzeln für das Röntgen positioniert werden. Durch den Sammelbehälter beim ATEC®-System müssen zuerst die Proben aus der Röhre getrennt entnommen und angeordnet werden.

Hinsichtlich der Zeiteffizienz wird das Mammotome®-System durch die manuelle Entfernung der Proben mittels Pinzette negativ beeinflusst. Wie sich bereits in

Abbildung 7 dargestellt wird, dauert die Gewebeentnahme beim Mammotome® im gesamten Prozess am längsten. Dennoch verliert das ATEC®-System Zeit im Zuge der einzelnen Auftrennung der Gewebeproben für die Radiographie. Insgesamt betrachtet heben sich die Differenzen in den unterschiedlichen Abschnitten wieder auf, sodass die Gesamtdauer des Verfahrens beider Systemen bei knapp 20 Minuten liegt, mit einem 2 Sekunden Vorsprung des ATEC®-Systems. Daher sind keine signifikanten Vorteile bezüglich der zeitlichen Effizienz festgestellt worden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen von Bick et al., die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtzeit zwischen verschiedenen VAB-Systemen feststellten. Die Studie von Order et al. bestätigte zudem, dass das ATEC®-System insgesamt schneller ist, jedoch der Unterschied von etwa 250 Sekunden in der täglichen Praxis als vernachlässigbar angesehen werden kann. Diese Übereinstimmung unterstreicht die vergleichbare Effizienz beider Systeme, obwohl das ATEC®-System tendenziell schneller ist. (68,69)

Das ATEC®-System ist sowohl für den/die Arzt/Ärztin als auch für die Patientin vorteilhaft, da es einerseits die Gewebeproben sammelt und somit zu einer Zeitersparnis im Biopsieprozess führt. Der Komfort für die Patientinnen wird durch die kürzere Untersuchungsdauer erhöht. Auch spielt die psychische Komponente durch die kürzere Verweildauer der Nadel in der Brust der Patientin eine wesentliche Rolle.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Schmerzwahrnehmung bei Patientinnen, die das Mammotome®-System verwendeten, geringer war (2,8/10 Punkte) im Vergleich zum ATEC®-System (3,1/10 Punkte). In Bezug auf die allgemeine Zufriedenheit wurde das ATEC®-System jedoch besser bewertet. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Adrada et al. überein, die ebenfalls eine höhere Zufriedenheit mit dem ATEC®-System und eine geringere Schmerzwahrnehmung beim Mammotome®-System feststellten. Hahn et al. berichteten ebenfalls von einer höheren Zufriedenheit und geringeren Komplikationen bei der Anwendung von VAB-Systemen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass beide Systeme bestimmte Vorteile bieten, die je nach klinischem Kontext und Patientenvorlieben berücksichtigt werden können. (66,70)

In Bezug auf technische Aspekte und Komplikationen zeigte unsere Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Systemen. Technische Probleme traten selten auf, was auch in der Literatur bestätigt wird. Hahn et al. berichteten von minimalen technischen Komplikationen bei beiden Systemen, wobei die Sicherheit und Wirksamkeit der VAB in der klinischen Praxis betont wurde. Diese Übereinstimmung zeigt, dass beide Systeme robust und zuverlässig sind. (66)

Die Hauptlimitation unserer Studie liegt in der relativ geringen Anzahl der Patientinnen in jeder Untersuchungsgruppe. Weitere Studien mit größeren Kohorten sind notwendig, um die beobachteten Trends zu bestätigen und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen. Die Studien von Order et al. und Hahn et al. liefern wertvolle Vergleichsdaten, aber es bedarf weiterer Forschung, um die langfristigen klinischen Auswirkungen der Unterschiede zwischen den VAB-Systemen zu bewerten. (66,68)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl das Mammotome®- als auch das ATEC®-System für vakuum-assistierte Biopsien zuverlässig sind und in der klinischen Praxis verwendet werden können. Das ATEC®-System bietet eine schnellere Biopsiedauer und eine höhere Patientenzufriedenheit, während das Mammotome®-System eine bessere histologische Qualität der Gewebeproben liefert. Die Wahl des Systems sollte daher individuell basierend auf den spezifischen Anforderungen des klinischen Falls und den Präferenzen des Untersuchers getroffen werden. Weitere Forschung ist notwendig, um die langfristigen Auswirkungen und optimalen Einsatzszenarien für beide Systeme zu bestimmen.

5 Literaturverzeichnis

1. Winzer KJ. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Chirurg [Internet]. August 2005 [zitiert 28. April 2024];76(8):803–18. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00104-005-1056-4>
2. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Duale Reihe Physiologie. Duale Reihe Physiologie. 13. Februar 2021;
3. Böcker W, Denk H, Heitz P, Moch H. Pathologie. 5. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012. 811–823 S.
4. Cha E, Ambinder EB, Oluyemi ET, Mullen LA, Panigrahi B, Rossi J, u. a. High-risk lesions in the breast diagnosed by MRI-guided core biopsy: upgrade rates and features associated with malignancy. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 1. Dezember 2022 [zitiert 28. April 2024];196(3):517–25. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36242709/>
5. Parijatham ST. Diagnosis and Management of High-Risk Breast Lesions. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 1. November 2018 [zitiert 28. April 2024];16(11):1391–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442737/>
6. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, u. a. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. The Breast [Internet]. 2022 [zitiert 28. April 2024];66:15–23. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
7. Zahl der Krebskranken steigt bis 2030 um 15 %. [zitiert 28. April 2024]; Verfügbar unter: <https://www.pauldickman.com>.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. November 2018;68(6):394–424.

9. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, u. a. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2017 [zitiert 28. April 2024];13(11):1387–97. Verfügbar unter: <http://www.ijbs.com>
10. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res* [Internet]. 2023 [zitiert 11. August 2024];35(6):565–83. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38204449/>
11. Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, Houari A, Dehbi H, Belmouden A, u. a. Risk factors for breast cancer in women: an update review. *Medical Oncology* [Internet]. 1. Dezember 2022 [zitiert 11. August 2024];39(12):1–6. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-022-01804-x>
12. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, u. a. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. November 2022 [zitiert 11. August 2024];72(6):524–41. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36190501/>
13. Blackburn GL, Copeland T, Khaodhlar L, Buckley RB. Diet and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. März 2003 [zitiert 9. Jänner 2024];12(2):183–92. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12737717>
14. Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *Breast*. 1. August 2013;22(S2).
15. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: A review of the epidemiologic literature. *Maturitas*. Mai 2010;66(1):5–15.

16. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie . 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. 638 S.
17. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res* [Internet]. 1. Dezember 2021 [zitiert 28. April 2024];23(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413533/>
18. Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: A review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol* [Internet]. 1. April 2019 [zitiert 28. April 2024];46(2):121–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239068/>
19. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP. [Invasive breast cancer: the current WHO classification]. *Pathologe* [Internet]. 2014 [zitiert 28. April 2024];35(1):7–17. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24496990/>
20. Tot T. Diffuse invasive breast carcinoma of no special type. *Virchows Arch* [Internet]. 1. Februar 2016 [zitiert 28. April 2024];468(2):199–206. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26521062/>
21. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, Bergkvist L, Ahlgren J, Rydén L, u. a. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: The randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer* [Internet]. 26. Mai 2017 [zitiert 4. August 2024];17(1):1–7. Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3361-y>
22. Palumbo V, Scioli MP, Bonfiglio R, Scimeca M. Breast Cancer Metastasis to Bone: Look into the Future. 2023 [zitiert 4. August 2024];233–59. Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/16833_2023_145

23. Medeiros B, Allan AL. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 2272 [Internet]. 8. Mai 2019 [zitiert 4. August 2024];20(9):2272. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2272/htm>
24. Ji L, Cheng L, Zhu X, Gao Y, Fan L, Wang Z. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. *BMC Cancer* [Internet]. 1. Dezember 2021 [zitiert 4. August 2024];21(1):1–15. Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-07968-5>
25. Ginter PS, Idress R, D'Alfonso TM, Fineberg S, Jaffer S, Sattar AK, u. a. Histologic grading of breast carcinoma: a multi-institution study of interobserver variation using virtual microscopy. *Modern Pathology* [Internet]. 1. April 2021 [zitiert 11. Juli 2024];34(4):701–9. Verfügbar unter: <http://www.modernpathology.org/article/S089339522200638X/fulltext>
26. Rajan KK, Fairhurst K, Birkbeck B, Novintan S, Wilson R, Savović J, u. a. Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis. *BJS Open* [Internet]. 8. Mai 2024 [zitiert 4. August 2024];8(3). Verfügbar unter: <https://dx.doi.org/10.1093/bjsopen/zrae040>
27. Breast-Conserving Therapy in BRCA-Mutation Carriers: Study Looks at Long-Term Outcomes - The ASCO Post [Internet]. [zitiert 4. August 2024]. Verfügbar unter: <https://ascopost.com/issues/may-25-2024/breast-conserving-therapy-in-brca-mutation-carriers-study-looks-at-long-term-outcomes/>
28. Martin MA, Meyricke R, O'Neill T, Roberts S. Mastectomy or breast conserving surgery? Factors affecting type of surgical treatment for breast cancer - A classification tree approach. *BMC Cancer* [Internet]. 20. April 2006 [zitiert 4. August 2024];6(1):1–8. Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-6-98>

29. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, u. a. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med* [Internet]. 1. September 2022 [zitiert 28. April 2024];52(5):551–60. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241267/>
30. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 21. Februar 2020 [zitiert 28. April 2024];50(3):225–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147701/>
31. Weaver M, Stuckey A. Benign Breast Disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1. März 2022;49(1):57–72.
32. Pleasant V. Benign Breast Disease. *Clin Obstet Gynecol.* 1. September 2022;65(3):448–60.
33. Fiorica J V. Fibrocystic changes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994;21(3):445–52.
34. Gerson ES, Fajardo LL. Screening mammography, sonography of dense fibrocystic breast tissue. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2003 [zitiert 28. April 2024];181(6):1715. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14627602/>
35. Salati SA. Breast fibroadenomas: a review in the light of current literature. *Pol Przegl Chir* [Internet]. 7. Dezember 2020 [zitiert 28. April 2024];93(1):40–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729177/>
36. Thomas S, Thomas PS. Diagnosis and Management of High-Risk Breast Lesions Clinical Presentation and Histologic Features. *JNCCN-Journal of the National Comprehensive Cancer Network* |. 2018;16(11):1391–6.
37. Kravtsov O, Jorns JM. Microglandular Adenosis and Associated Invasive Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 [zitiert 28. April

- 2024];144(1):42–6. Verfügbar unter:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116044/>
38. Marino MA, Pinker K, Helbich T. High-Risk Lesions of the Breast: Diagnosis and Management. *Med Radiol [Internet]*. 2022 [zitiert 4. August 2024];337–57. Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-94918-1_16
39. Catanzariti F, Avendano D, Cicero G, Garza-Montemayor M, Sofia C, Venanzi Rullo E, u. a. High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. *Insights into Imaging 2021 12:1 [Internet]*. 26. Mai 2021 [zitiert 4. August 2024];12(1):1–19. Verfügbar unter: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-021-01005-6>
40. Shaaban AM, Sharma N. Management of B3 Lesions—Practical Issues. *Curr Breast Cancer Rep [Internet]*. 15. Juni 2019 [zitiert 4. August 2024];11(2):83–8. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12609-019-0310-6>
41. Erickson LA, Chen B. Fibroadenoma of the Breast. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 1. November 2020 [zitiert 28. April 2024];95(11):2573–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153651/>
42. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch [Internet]*. 1. Jänner 2022 [zitiert 9. Jänner 2024];480(1):65–84. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734332/>
43. Ni Y, Tse GM. Papillary lesions of the breast – review and practical issues. *Semin Diagn Pathol*. 1. September 2022;39(5):344–54.
44. Lissidini G, Mulè A, Santoro A, Papa G, Nicosia L, Cassano E, u. a. Malignant phyllodes tumor of the breast: a systematic review. *Pathologica [Internet]*. 1.

- April 2022 [zitiert 28. April 2024];114(2):111–20. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35414723/>
45. Vasei N, Shishegar A, Ghalkhani F, Darvishi M. Fat necrosis in the Breast: A systematic review of clinical. *Lipids Health Dis* [Internet]. 11. Juni 2019 [zitiert 28. April 2024];18(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31185981/>
 46. Farkas AH, Nattinger AB. Breast Cancer Screening and Prevention. *Ann Intern Med* [Internet]. 1. November 2023 [zitiert 28. April 2024];176(11):161–76. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37956433/>
 47. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1. November 2018 [zitiert 28. April 2024];230:208–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804884/>
 48. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):409–30.
 49. Checkliste Gynäkologie. Checkliste Gynäkologie. 15. April 2022;
 50. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 1. Jänner 2018;44(1):37–70.
 51. Sonography of Benign and Malignant Breast Lesions - PubMed [Internet]. [zitiert 28. April 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34588289/>
 52. Bildgebende Mammadiagnostik. Bildgebende Mammadiagnostik. 15. Mai 2015;

53. Atlas of breast cancer early detection [Internet]. [zitiert 11. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://screening.iarc.fr/atlasbreastdetail.php?Index=81>

54. Kelly KM. Sonographic evaluation of benign and malignant breast lesions. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1996;37(2):79–161.

55. Breast Sonography and Mammography: Complementarity and Correlation - PubMed [Internet]. [zitiert 28. April 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904171/>

56. Thieme: Bildgebende Mammadiagnostik. 2015;

57. Reiser M, Kuhn FP, Debus Jürgen. *Duale Reihe Radiologie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017. 578–596 S.

58. Helbich TH, Matzek W, Fuchsjäger MH. Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. *Eur Radiol* [Internet]. 13. März 2004 [zitiert 29. April 2024];14(3):383–93. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-003-2141-z>

59. Raghu M, Hooley R. Breast ultrasound for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 1. März 2014 [zitiert 29. April 2024];17(1):16–22. Verfügbar unter: <http://www.techvir.com/article/S1089251613000905/fulltext>

60. Apesteguía L, Pina LJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Imaging* [Internet]. August 2011 [zitiert 11. August 2024];2(4):493–500. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22347970/>.

61. Schueller G, Schueller-Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *Eur Radiol* [Internet]. 15. April 2008 [zitiert 29. April 2024];18(9):1761–73. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-008-0955-4>

62. Simon JR, Kalbhen CL, Cooper RA, Flisak ME. Accuracy and complication rates of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy: initial results. *Radiology* [Internet]. 2000 [zitiert 29. April 2024];215(3):694–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10831686/>
63. Wu J, Kong R, Tian S, Li H, Liu J shuo, Xu Z, u. a. Advances in Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy of Breast Microcalcifications. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 1. Mai 2021 [zitiert 10. Jänner 2024];47(5):1172–81. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549383/>
64. Cassano E, Urban LABD, Pizzamiglio M, Abbate F, Maisonneuve P, Renne G, u. a. Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. März 2007 [zitiert 29. April 2024];102(1):103–10. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838109/>
65. Liu J, Huang L. Image-guided vacuum-assisted breast biopsy in the diagnosis of breast microcalcifications. *Journal of International Medical Research*. 1. Juli 2018;46(7):2743–53.
66. Hahn M, Kagan KO, Siegmann KC, Krainick-Strobel U, Kraemer B, Fehm T, u. a. Mammotome versus ATEC: a comparison of two breast vacuum biopsy techniques under sonographic guidance. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. Februar 2010 [zitiert 13. Juli 2024];281(2):287–92. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404655/>
67. Rossi EMC, Invento A, Pesapane F, Pagan E, Bagnardi V, Fusco N, u. a. Diagnostic performance of image-guided vacuum-assisted breast biopsy after neoadjuvant therapy for breast cancer: prospective pilot study. *British Journal of Surgery* [Internet]. 10. Jänner 2023 [zitiert 13. Juli 2024];110(2):217–24. Verfügbar unter: <https://dx.doi.org/10.1093/bjs/znac391>
68. Order BM, Schaefer PJ, Peters G, Eckmann-Scholz C, Hilpert F, Strauss A, u. a. Evaluation of two different vacuum-assisted breast biopsy systems:

Mammotome® system 11G/8G vs. ATEC® system 12G/9G.
<http://dx.doi.org/10.1258/ar2012120420> [Internet]. 1. März 2013 [zitiert 13. Juli 2024];54(2):137–43. Verfügbar unter:

https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ar.2012.120420?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

69. Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PAT, Bernathova M, u. a. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging* [Internet]. 1. Dezember 2020 [zitiert 13. Juli 2024];11(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025985/>
70. Adrada B, Arribas E, Gilcrease M, Yang WT. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, and MRI features. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. Juli 2009 [zitiert 13. Juli 2024];193(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542384/>