

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Die stereotaktische Vakuumbiopsie der Mamma –
Vergleich von Screening- und kurativer Kohorte,
unterschiedlichen Nadelgrößen und bestimmten
Läsionen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Kramer, Philipp Claudius

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Wiesinger

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kommos

Tag der Disputation: 05.06.2019

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
1 Einleitung.....	13
1.1 Überblick Mammakarzinom.....	13
1.1.1 Einführung.....	13
1.1.2 Epidemiologie.....	13
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	14
1.1.4 Klinik	15
1.2 Bildgebende Verfahren in der Senologie.....	16
1.2.1 BI-RADS®-Klassifikation.....	16
1.2.2 Mammografie – Ablauf und technisches Verfahren	17
1.2.3 Mammografie – Befunde und Diagnostische Genauigkeit.....	19
1.2.4 Weitere bildgebende Verfahren in der Senologie	21
1.2.5 Früherkennung und gesetzliches Mammografie-Screening.....	22
1.3 Stereotaktische Vakuumbiopsie	23
1.3.1 Hintergrund zur minimalinvasiven Diagnostik der Mamma	23
1.3.2 Ablauf und technische Informationen zur STVB.....	25
1.3.3 Diagnostische Genauigkeit der STVB.....	26
1.4 Histopathologie der Mamma.....	27
1.4.1 B-Klassifikation.....	27

1.4.2	Benigne Befunde.....	28
1.4.3	Läsionen mit unklarem biologischen Potential (LUBP)	29
1.4.4	Duktales Carcinoma in situ	30
1.4.5	Invasives Mammakarzinom.....	31
1.5	Vorgehen nach der minimalinvasiven Diagnostik	32
1.6	Ziele dieser Doktorarbeit	33
2	Patientinnen, Material und Methoden	36
2.1	Studienkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	36
2.2	Indikation, verwendete Geräte und Ablauf der STVB	37
2.2.1	Indikation zur STVB	37
2.2.2	Verwendete Geräte und Ablauf der STVB	37
2.3	Radiologisch-histologische Konkordanz und Therapieplanung	42
2.4	Datenerhebung.....	42
2.4.1	Herkunft der Daten und verwendete Software	42
2.4.2	Datensätze.....	43
2.4.3	Unvollständige Datensätze	44
2.5	Definitionen und Begriffserklärungen	45
2.6	Statistische Auswertung.....	46
3	Ergebnisse.....	48
3.1	Vergleich von gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte.....	48
3.1.1	Studienkollektiv	48
3.1.2	Biopsierte Läsionen in der Mammografie.....	50
3.1.3	Biopsie-Ergebnisse	51
3.1.4	Upgrade-Raten.....	55

3.1.5	Primäres Vorgehen nach der Biopsie.....	56
3.1.6	Operative Therapie und Erkrankungsstadium	58
3.2	Vergleich der Nadelgrößen.....	62
3.2.1	Technische Daten und Vergleich der Gruppen	63
3.2.2	Biopsie-Dauer	64
3.2.3	Diagnostische Genauigkeit	66
3.2.4	Komplikationen.....	69
3.3	Vergleich der Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (LUBP).....	73
3.3.1	Studienkollektiv	73
3.3.2	Upgrade-Raten und Karzinome im Follow-Up.....	74
3.3.3	Prädiktorensuche	77
3.4	Vergleich der duktaalen Carcinoma in situ	80
3.4.1	Upgrade-Rate und Prädiktorensuche.....	80
3.4.2	Vergleich der mammografischen und histologischen Größe und Prädiktorensuche für Unterschätzungen.....	84
4	Diskussion	89
4.1	Vergleich von gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte.....	89
4.1.1	Studienkollektiv	89
4.1.2	Biopsierte Läsionen in der Mammografie	91
4.1.3	Diagnostische Genauigkeit der Mammografie.....	92
4.1.4	Diagnostische Genauigkeit der Biopsie.....	93
4.1.5	Primäres Vorgehen nach der Biopsie.....	95
4.1.6	Operative Therapie und Erkrankungsstadium	95
4.1.7	Zusammenfassung.....	97

4.2	Vergleich der Nadelgrößen.....	98
4.2.1	Technische Daten und Vergleich der Gruppen	98
4.2.2	Biopsie-Dauer	99
4.2.3	Diagnostische Genauigkeit	100
4.2.4	Komplikationen.....	102
4.2.5	Zusammenfassung.....	104
4.3	Vergleich der Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (LUBP).....	104
4.3.1	Studienkollektiv	105
4.3.2	Upgrade-Raten und Karzinome im Follow-Up.....	107
4.3.3	Prädiktorensuche	109
4.3.4	Zusammenfassung.....	111
4.4	Vergleich der duktaalen Carcinoma in situ	111
4.4.1	Upgrade-Rate und Prädiktorensuche.....	112
4.4.2	Vergleich der mammografischen und histologischen Größe und Prädiktorensuche für Unterschätzungen.....	115
4.4.3	Zusammenfassung.....	118
5	Zusammenfassung	119
6	Literaturverzeichnis.....	121
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	132
8	Danksagungen.....	133

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Craniocaudale und mediolateral-oblique Mammografie-Aufnahme	18
Abbildung 2: Malignitätsverdächtige Mikroverkalkungen	20
Abbildung 3: Flussdiagramm zum Aufbau der Doktorarbeit.	35
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Verwendung der drei Nadelgrößen in Quartalen.....	38
Abbildung 5: Mammografie-Aufnahmen während der stereotaktischen Vakuumbiopsie (Auswahl)	41
Abbildung 6: Präparateradiografie	41
Abbildung 7: Flussdiagramm zum Vergleich von gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte	48
Abbildung 8: Alter der Patientinnen bei der Biopsie	49
Abbildung 9: Malignitätsrate (=B5-Biopsien)	52
Abbildung 10: Rate an Biopsien mit positivem Ergebnis (=B3, B4, B5).....	52
Abbildung 11: Malignitätsrate in den BI-RADS®-Kategorien.....	53
Abbildung 12: ADH-Upgrade-Rate in Screening- und kurativer Kohorte	55
Abbildung 13: DCIS-Upgrade-Rate in Screening- und kurativer Kohorte	56
Abbildung 14: Vorgehen nach der Biopsie	57
Abbildung 15: Operative Therapie.....	58
Abbildung 16: Anteil invasiver Karzinome	60
Abbildung 17: Anteil nodal-positiver Karzinome	60
Abbildung 18: Flussdiagramm zum Vergleich der Nadelgrößen.....	62
Abbildung 19: Biopsie-Dauer.....	65
Abbildung 20: Biopsie-Dauer bei Biopsien mit <11 Röntgen-Aufnahmen.....	66
Abbildung 21: Anteil kompletter, anteiliger und nicht repräsentativer Entfernung der mammografischen Läsion	67
Abbildung 22: Mammografische Größe der bei der Biopsie komplett entfernten Läsionen.....	68
Abbildung 23: ADH-Upgrade-Rate der unterschiedlichen Nadelgrößen.....	69
Abbildung 24: DCIS-Upgrade-Rate der unterschiedlichen Nadelgrößen.....	69

Abbildung 25: Rate an Clipdislokationen	70
Abbildung 26: Rate an relevanten postinterventionellen Hämatomen (≥ 20 mm)	72
Abbildung 27: Flussdiagramm zum Vergleich der Läsionen mit unklarem biologischen Potential.....	73
Abbildung 28: LUBP: Biopsie-Ergebnisse und therapeutisches Vorgehen.....	74
Abbildung 29: Upgrades bei operierten LUBP	75
Abbildung 30: Nicht erkannte Karzinome nach Operation oder Nachbeobachtung bei LUBP in der Biopsie.....	76
Abbildung 31: Flussdiagramm zum Vergleich der duktalem Carcinoma in situ.	80
Abbildung 32: DCIS-Upgrade-Rate nach Dignität	81
Abbildung 33: Differenz mammografischer und histologischer Größenausdehnung beim DCIS	86
Abbildung 34: Diskrepanzen > 10 mm zwischen mammografischer Größenangabe und tatsächlicher Tumorgröße im OP-Präparat bei reinen DCIS	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BI-RADS®-Klassifikation	17
Tabelle 2: B-Klassifikation	28
Tabelle 3: Klinische Symptome	49
Tabelle 4: Charakterisierung der biopsierten Läsionen	50
Tabelle 5: B-Kategorie und histopathologische Diagnose der repräsentativen Biopsien.....	54
Tabelle 6: TNM-Stadium und Rezidivstatus	61
Tabelle 7: Histologisches Grading und Größe der reinen nicht-invasiven Karzinome.	62
Tabelle 8: Entnommene Stenzen und Anteil der Stenzen mit Mikrokalk	63
Tabelle 9: Deskriptive Informationen zu den Patientinnen und Läsionen bei unterschiedlicher Größe der Biopsienadel.....	64
Tabelle 10: Anzahl und Ausmaß der Clipdislokationen	71
Tabelle 11: Größe der relevanten postinterventionellen Hämatome	72
Tabelle 12: Sonstige Komplikationen	73
Tabelle 13: Nicht erkannte Karzinome nach Operation und/oder Nachbeobachtung bei LUBP in der Biopsie.....	77
Tabelle 14: Mögliche Prädiktoren für Upgrades von LUBP	79
Tabelle 15: Mögliche Prädiktoren für DCIS-Upgrades.....	83
Tabelle 16: Deskriptive Informationen zu den eingeschlossenen Patientinnen	84
Tabelle 17: Maximale mammografische und histopathologische Größenausdehnung der reinen DCIS nach Grading im OP-Resektat	85
Tabelle 18: Mögliche Prädiktoren für mammografische Unterschätzung der DCIS-Tumorgroße.....	88

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System®
BRCA-Gen	Breast Cancer Gene (Brustkrebs-Gen)
CC	Craniocaudal
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
FA	Fibroadenom
FEA	Flache epitheliale Atypie
FzM	Fibrös(-zystische) Mastopathie
G-(Zahl)	Gauge-Zahl
IARC	International Agency for Research on Cancer
IDC(NST)	Invasives duktales Karzinom (No Special Type)
ILC	Invasives lobuläres Karzinom
IMC	Invasives muzinöses Karzinom
IPC	Invasives papilläres Karzinom
IQ	Interquartilsabstand
ITC	Invasives tubuläres Karzinom
KI	Konfidenzintervall
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie
LA	Lipomatöse Atrophie
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LUBP	Läsionen unklaren biologischen Potentials
M	Mittelwert
Max	Maximum
Min	Minimum
MK	Mikrokalk/Mikrokalzifikationen

MLO	Mediolateral-oblique
MRT	Magnetresonanztomografie
M-Stadium	Metastasenstadium
n(B)	Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie
n(L)	Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Läsion
n(P)	Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Patientin/Fall
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Program
N-Stadium	Lymphknotenstadium
PL	Papilläre Läsionen
PPV	Positive Predictive Value (Positiver prädiktiver Wert)
RN	Radiäre Narben und komplexe sklerosierende Läsionen
Rx	Röntgenaufnahme
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)
STVB	Stereotaktische Vakuumbiopsie
TDLE	Terminale duktulo-lobuläre Einheit
T-Stadium	Tumorstadium
UDH	Usual Ductal Hyperplasia (Gewöhnliche duktales Hyperplasie)
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
UICC	Union for International Cancer Control

1 Einleitung

1.1 Überblick Mammakarzinom

1.1.1 Einführung

Die Diagnostik, Therapie und Begleitung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom oder dessen Vorstufen ist eine große interdisziplinäre Aufgabe für alle Beteiligten. Das Mammakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung der Frau und für die meisten verlorenen Lebensjahre durch Krebs bei Frauen verantwortlich (1, S.94, 144).

Dieser Herausforderung ist in einer stetigen Erweiterung der wissenschaftlichen Erkenntnisse und deren Umsetzung in die klinische Praxis zu begegnen. Die jeweiligen Teilaspekte sollten für sich und ihrem Zusammenwirken im Gesamtkonzept optimiert werden.

In dieser Doktorarbeit wird der Teilaspekt der Sicherung von Gewebeproben mammografisch suspekter Läsionen in der Brust durch die stereotaktische Vakuumbiopsie (STVB) untersucht. Diese kann eine frühe Diagnose von Brustkrebs und dessen Vorstufen ermöglichen. Im Rahmen der Einleitung und Diskussion wird dieser Teilaspekt des Managements des Mammakarzinoms in den Gesamtkontext eingebettet.

1.1.2 Epidemiologie

Unter dem Begriff des Mammakarzinoms werden alle malignen Neoplasien der Brustdrüse zusammengefasst. Hierbei werden verschiedene histopathologische Subtypen sowie invasive Karzinome von nicht-invasiven Karzinomen unterschieden (siehe *Kapitel 1.4*).

Laut dem Robert-Koch-Institut erkrankten im Jahre 2013 71.640 Frauen in Deutschland an einem Mammakarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 64,3 Jahren, jedoch waren 18% der Frauen bei der Diagnose jünger als 50 Jahre alt (1, S.36).

Die rohe Inzidenz verdoppelte sich seit den 1970er Jahren und befindet sich nun seit 2002 auf ähnlichem Niveau. 2013 wurden 174 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen festgestellt (1, S.36f). Diese Entwicklung fand auch in anderen ähnlich

entwickelten westlichen Staaten wie der USA oder Skandinavien statt, während in Asien die Neuerkrankungsraten deutlich niedriger sind. Mögliche Ursachen für diesen langfristigen Anstieg könnten laut dem Robert-Koch-Institut u.a. veränderte Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten, die höhere Anzahl an kinderlosen Frauen, der spätere Zeitpunkt der ersten Geburt sowie die Hormonersatztherapie sein (siehe *Kapitel 1.1.3*). Einen zwischenzeitlichen Anstieg der Inzidenz 2007-2010 führt das Robert-Koch-Institut auf die Einführung des gesetzlichen Screening-Programms (siehe *Kapitel 1.2.5*) zurück (1, S.36f).

Die Sterberaten sind seit 1999 für Frauen unter 70 Jahren leicht rückläufig, während bei Frauen, die 70 Jahre oder älter sind keine wesentliche Veränderung zu verzeichnen ist. Im Jahre 2013 starben 17.853 Frauen an einem Mammakarzinom. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate betrug 2013 82% (1, S.36f).

Seit dem Jahre 2005 verdoppelte sich die altersstandardisierte Inzidenz von Karzinomen, die bereits im nicht-invasiven Stadium diagnostiziert wurden von ca. 20 auf über 40 pro 100.000 Frauen (1, S.38). Eine vergleichbare Entwicklung ist weltweit zu verzeichnen. Virnig et al führen in ihrem Review eine breite Evidenz für die Hypothese auf, dass diese Inzidenzsteigerung des duktales Carcinoma in situ (DCIS) vor allem auf die Einführung von Screening-Programmen zurückzuführen ist (2). Ähnliches wird auch für die Inzidenzsteigerungen bei den Läsionen mit unklarem biologischen Potential (LUBP) vermutet, die teils als Vorstufe des Mammakarzinoms betrachtet werden können (3).

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Wie bei vielen anderen Tumorerkrankungen kann beim Mammakarzinom keine eindeutige Ursache definiert werden. Zudem handelt es sich um eine heterogene Krankheit, bei der sich die verschiedenen Typen in ihrer Morphologie und Pathophysiologie z.T. deutlich unterscheiden (siehe *Kapitel 1.4*). Jedoch konnten verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden, die Rückschlüsse auf die Ätiologie zulassen, vor allem aber für die Prävention und Behandlung relevant sind.

Besonders bei Frauen, die in jüngerem Lebensalter erkranken, spielen genetische Dispositionen eine Rolle. Die wichtigsten Risikomutationen betreffen hierbei das BRCA1- und BRCA2-Gen (Breast Cancer Gene), welche beispielsweise Antoniou et al untersuchten. Da jedoch von einem multigenetischen Geschehen auszugehen ist, kommt dem familiären Risikoprofil ebenfalls eine große Bedeutung zu. Antoniou et al erwähnen hier eine Reihe weiterer potentieller Risikomutationen wie z.B. im RAD51- oder Progesteronrezeptor-Gen. Diese sind Gegenstand aktueller Forschung (4).

Lakhani et al fassen in der aktuellen WHO-Klassifikation der Brusttumoren weitere Risikofaktoren zusammen: Den wichtigen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko neben der Genetik haben wohl hormonelle Faktoren. Frauen, die keine oder erst spät Kinder bekommen bzw. eine Hormonersatztherapie erhalten, haben ein höheres Brustkrebsrisiko. Auch für Lebensstilfaktoren wie westliche Diät, geringe physikalische Aktivität oder hohen Alkohol haben einige Studien ein erhöhtes Risiko nachgewiesen (5, S.14ff). Für DCIS gelten nach dem Review von Virnig et al im Wesentlichen die gleichen Risikofaktoren wie für das invasive Mammakarzinom. Der Häufigkeitsgipfel liegt jedoch mit 60-74 Jahren niedriger als beim invasiven Karzinom mit 75-79 Jahren (2). Auf histopathologische Faktoren wie LUBP wird in *Kapitel 1.4* eingegangen.

1.1.4 Klinik

Wichtigstes Frühsymptom sind tastbare unverschiebliche Knoten in der Brust und der Axilla. Im weiteren Verlauf kommt es durch Bindegewebsumbildungen zu Haut- und Mamilleneinziehungen, teils zu Mamillensekretion. Die Brust kann durch den Tumor größer, durch Schrumpfungsprozesse des Bindegewebes jedoch auch kleiner werden. Schreitet das Tumorwachstum weiter fort, ulzeriert der Tumor nach außen. Bei Sonderformen kommt es an der Mamille (M. Paget) oder diffus (inflammatorisches Mammakarzinom) schon früh zu Entzündungserscheinungen wie Rötung und Schmerzen (6).

Charakteristisch für die meisten Karzinome, die stereotaktisch biopsiert werden ist das Fehlen von klinischen Symptomen (siehe *Kapitel 1.3.1*). Es handelt sich hierbei meist um intraduktale Karzinome mit keinen oder sehr kleinen invasiven

Komponenten. Intraduktale Karzinome sind aufgrund ihrer Ausbreitung in den Milchgängen in der Regel nicht palpabel (5, S.90f).

1.2 Bildgebende Verfahren in der Senologie

1.2.1 BI-RADS®-Klassifikation

Vom American College of Radiology (ACR) wurde mit den BI-RADS® - Kategorien (Breast Imaging Reporting and Data System®) eine einheitliche Klassifikation zur Beurteilung von Mammografie, Ultraschall und Magnetresonanz-Tomografie (MRT) in der Senologie eingeführt. Diese ist in Form des ACR BI-RADS ® Atlas 2013 in der 5.Auflage erschienen (7). Sie verbessert die Vergleichbarkeit der Befunde verschiedener Ärztinnen und Ärzte und der jeweiligen Modalitäten und erleichtert damit die Entscheidung zu weiteren diagnostischen und therapeutischen Verfahren. Sie wird weltweit eingesetzt und ist Bestandteil der Diagnosekette der S3-Leitlinie (8). Die aktuelle Klassifikation zeigt folgende *Tabelle 1* in vereinfachter Form.

Tabelle 1: BI-RADS®-Klassifikation

BI-RADS ®-Kategorie:	Karzinomwahrscheinlichkeit:
Kategorie 0: Inkomplett	-
Kategorie 1: Negativ	De facto 0% Wahrscheinlichkeit der Malignität
Kategorie 2: Benigne	De facto 0% Wahrscheinlichkeit der Malignität
Kategorie 3: Wahrscheinlich benigne	>0%, aber ≤2% Wahrscheinlichkeit der Malignität
Kategorie 4(a-c): Verdächtig	>2%, aber <95% Wahrscheinlichkeit der Malignität
Kategorie 5: Hoch malignitätsverdächtig	≥95% Wahrscheinlichkeit der Malignität
Kategorie 6: Bioptisch bewiesene Malignität	-

BI-RADS®-Klassifikation, vereinfachte Darstellung in Anlehnung an die deutsche Version des ACR BI-RADS ® Atlas Mammografie (7, S.125).

1.2.2 Mammografie – Ablauf und technisches Verfahren

Die Mammografie ist das wichtigste diagnostische Verfahren in der Senologie, mithilfe der auch die in dieser Doktorarbeit behandelte stereotaktische Vakuumbiopsie durchgeführt wird. Es handelt sich um eine spezielle Röntgenaufnahme, bei der an hierfür konstruierten Röntgentischen in Weichstrahltechnik die komprimierte Brust der Patientinnen dargestellt wird.

Die Durchführung des Verfahrens unterliegt in Deutschland den gesetzlichen Rahmenbedingungen der Röntgenverordnung (9) sowie den von der Bundesärztekammer (10) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (11) festgelegten Qualitätsstandards. Zu den Qualitätskriterien gehören unter anderem eine vollständige Abbildung der Brust, eine ausreichende Brustkompression sowie die Darstellung des Musculus pectoralis major und der Inframammärfalte. Es werden zwei Standardeinstellungen durchgeführt: Die CC (craniocaudale)- und MLO(mediolateral-oblique)-Perspektive (10). Zu einer

besseren Beurteilbarkeit können für verdächtige Läsionen zusätzliche Projektionen wie Vergrößerungsaufnahmen erstellt werden (11).

Abbildung 1: Craniocaudale und mediolateral-oblique Mammografie-Aufnahme

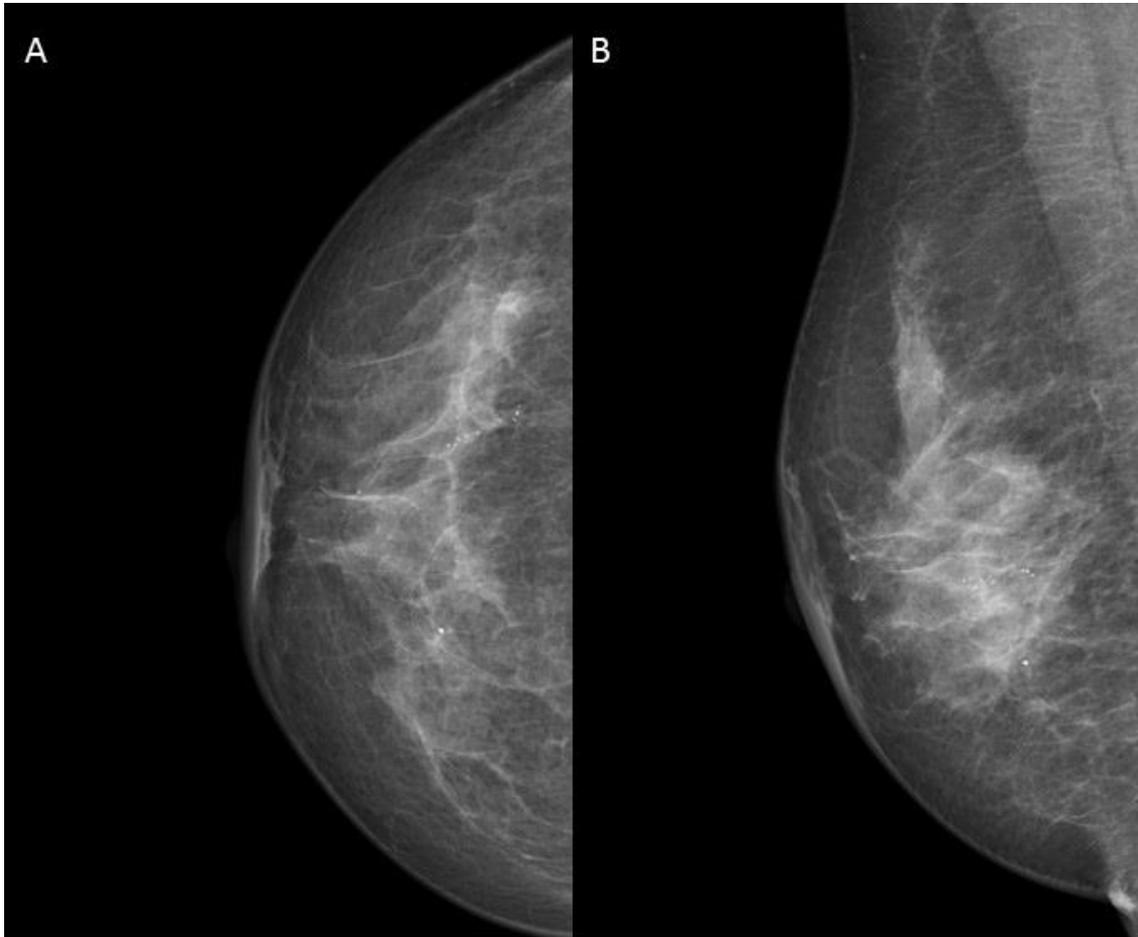


Abbildung 1: Craniocaudale (A) und mediolateral-oblique (B) Mammografie-Aufnahme. Es handelt sich um die Aufnahmen einer 56jährigen Patientin aus dem Studienkollektiv mit einem 15mm großen Mikrokalk-Areal (BI-RADS®-5) rechts und der histopathologischen Diagnose DCIS Grad 3 (duktales Carcinoma in situ).

Da es sich um die Untersuchung eines parenchymatösen Gewebes und damit geringer Absorptionsunterschiede handelt, wird für die Mammografie im Gegensatz zu anderen Röntgenaufnahmen die sogenannte Weichstrahltechnik genutzt. Mit den Anodenmaterialien Molybdän, Wolfram oder Rhodium wird unter einer Aufnahmespannung von 23-35kV eine energiearme Strahlung erzeugt. Dies ist mit einem besseren Gewebekонтраст, jedoch auch mit einer höheren Strahlenexposition verbunden (12, S.33ff, 578ff).

Durch geräte- und aufnahmetechnische Maßnahmen wie der Wahl der optimalen Strahlungsenergie, korrekten Belichtung und der Verwendung von

dosissparenden Film-Folien-Systemen und digitalen Flachbilddetektoren kann die Energiedosis aber reduziert werden (10). Sie liegt unter diesen Bedingungen bei $\leq 2\text{mGy}$ pro Aufnahme (12, S.578). Zur Reduktion von Streustrahlung ist in den Leitlinien der Bundesärztekammer ein Streustrahlenraster sowie eine Brustkompression von $\geq 10\text{kp}$ gefordert (10). Heutiges Standardverfahren ist die digitale Mammografie. Ihre diagnostische Genauigkeit kann als mindestens gleichwertig der vorher verwendeten analogen Mammografie angesehen werden (13, S.48).

1.2.3 Mammografie – Befunde und Diagnostische Genauigkeit

Bei malignen Läsionen handelt es sich in der Mammografie um eher unscharf berandete Verschattungen, die oftmals spikuliert zur Darstellung kommen. Diese können von Architekturstörungen oder Hauteinziehungen begleitet werden (13, S.398f). Ebenfalls suspekt sind gruppierte oder segmentale Mikrokalzifikationen (MK), die meist $< 0,5\text{mm}$ groß sind. Nach den ACR BI-RADS®-Richtlinien sind Mikroverkalkungen, die als amorph, grob heterogen, fein pleomorph oder fein linear beschrieben werden als malignitätsverdächtig anzusehen. Monomorphe runde oder stäbchenförmige Verkalkungen sind hingegen eher als benigne einzustufen. Zudem gibt es einige typische benigne Befunde wie z.B. popcornartige Verkalkungen beim Fibroadenom, Gefäßverkalkungen oder Randverkalkungen bei Ölzysten (7, S.35ff).

Abbildung 2: Malignitätsverdächtige Mikroverkalkungen

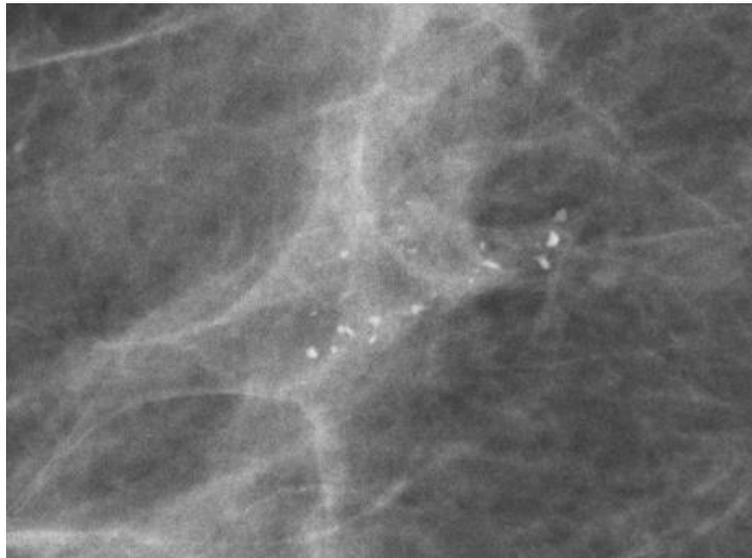


Abbildung 2: Malignitätsverdächtige Mikroverkalkungen. Es handelt sich um die vergrößerte Aufnahme des verdächtigen Areals bei einer 56jährigen Patientin aus dem Studienkollektiv mit einem 15mm großen Mikrokalk-Areal (BI-RADS®-5) rechts und der histopathologischen Diagnose DCIS Grad 3 (duktales Carcinoma in situ).

Eine exakte Aussage über die diagnostische Genauigkeit der Mammografie gestaltet sich schwierig. Sie ist nicht nur von Patientenfaktoren bzw. -selektion, (z.B. Alter, Parenchymdichte, Hormonstatus, Prävalenz von BRCA-Mutationen oder vorhergehenden Karzinomen), sondern auch von Erfahrung und individueller Schwelle der Untersucher/innen abhängig (13, S.37). So lässt sich der positive Vorhersagewert durch eine höhere Schwelle zur histologischen Abklärung zwar steigern, jedoch nur auf Kosten einer höheren Rate an falsch-negativen Befunden und umgekehrt (14).

In der aktuellen S3-Leitlinie wird für Frauen über 40 Jahren von einer Sensitivität zwischen 85 und 90% ausgegangen (8). Bei der Detektion von Mikrokalk ist die Sensitivität besonders hoch und zudem kaum von der Röntgendichte abhängig (13, S.38). Pathognomonisch ist die Mammografie allerdings nur für einige charakteristische benigne Befunde wie Ölzysten oder verkalkte Fibroadenome, sowie für sehr fortgeschrittene Karzinome. Auch die Spezifität ist in der involutierten, fettreichen Mamma höher als in Drüsen- und Bindegewebe. Bei hohem Fettanteil lassen sich Malignome mit relativ großer Sicherheit

ausschließen (13, S.38f). Daher wird bei Mammografie-Befunden zusätzlich die ACR-Parenchymdichte-Kategorie angegeben (7, S.115).

Aufgrund der hormonellen Einflüsse auf das Brustdrüsengewebe ist die Sensitivität der Mammografie für postmenopausale Frauen am höchsten. Unter anderem deshalb wurde das gesetzliche Mammografie-Screening für Frauen zwischen 50-69 Jahren eingeführt (siehe *Kapitel 1.2.5*). Doch auch für Frauen zwischen 40-49 und ab 70 Jahren wird die Mammografie für die Früherkennung und zur Abklärung von Symptomen als primäres Verfahren empfohlen (8).

1.2.4 Weitere bildgebende Verfahren in der Senologie

Neben der Mammografie sind die wichtigsten bildgebenden Verfahren in der Senologie die Sonografie und die Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie der Mamma (KM-MRT) sowie die Kontrastmittel-Mammografie und Tomosynthese (8). Sie gelten als additive Verfahren, die hauptsächlich in Kombination mit der Mammografie eingesetzt werden. Somit wird eine höhere Karzinomentdeckungsrate erreicht und die Befunde können näher charakterisiert werden (15, 16).

Der Ultraschall ist umgekehrt zur Mammografie vor der Drüseninvolution aufgrund des geringeren Fettanteils in der Brust sensitiver. Für Frauen unter 40 Jahren wird die Sonografie daher als primäres bildgebendes Verfahren empfohlen (8).

Das KM-MRT hat eine hohe Sensitivität, insbesondere auch für DCIS. Es ist zudem ebenfalls eine Untersuchung ohne Strahlenbelastung. Jedoch ist sie aufwändig und im Gegensatz zur Sonografie nicht gänzlich risikofrei. Die Verwendung eines intravenösen Kontrastmittels ist obligat (16). Es besteht somit das Risiko einer KM-Allergie oder bei eingeschränkter Nierenfunktion einer nephrogenen systemischen Fibrose (12, S.104). In den aktuellen S3-Leitlinien wird ein KM-MRT in der diagnostischen Situation sowie zum präoperativen Staging dann empfohlen, wenn nach konventioneller Diagnostik weiterhin Unklarheiten bestehen sowie bei Sonderfällen, u.a. beim lobulären Karzinom, bei prämenopausalen Patientinnen oder bei hohem genetischen Risiko (8). Außerdem kann die KM-MRT zur Beurteilung des Ansprechens auf die

neoadjuvante Chemotherapie sowie für die lokale Rezidivdiagnostik hilfreich sein (8, 17).

Mit der Tomosynthese ist ein weiteres bildgebendes Verfahren Gegenstand intensiver aktueller Forschung. Sie erlaubt durch Schichtaufnahmen mittels digitaler Mammografie eine dreidimensionale Darstellung der Brust. Für den flächendeckenden Einsatz gibt es allerdings noch zahlreiche Einwände, unter anderem bezüglich Qualitätskontrolle, Vergleichbarkeit der Ergebnisse, Datenmenge und Kosteneffektivität (8, 18).

1.2.5 Früherkennung und gesetzliches Mammografie-Screening

Maßnahmen zur Früherkennung eines Mammakarzinoms sind Bestandteil einer sowohl in der Bevölkerung als auch in der Wissenschaft kontrovers diskutierten Debatte. Nach der aktuellen S3-Leitlinie gilt die Mammografie als die „einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität“ (8). Dies ist insbesondere der Tatsache geschuldet, dass in ihr Mikrokalzifikationen sehr gut detektiert werden können, welche beim DCIS sehr häufig sind (19).

Zwischen 2005 und 2009 wurde daher bundesweit ein gesetzliches Mammografie-Screening-Programm eingeführt. Hierbei werden Frauen zwischen 50-69 Jahren alle zwei Jahre zur Mammografie eingeladen. Zusätzlich ist für Frauen ab 30 Jahren eine jährliche Tastuntersuchung der Brust und regionären Lymphknoten sowie eine Anleitung zur Selbstuntersuchung Teil der gesetzlichen Früherkennung (1, S.215ff).

Primäres Ziel eines Mammografie-Screenings ist die Mortalitätsreduktion. Deren Berechnung ist aufgrund verschiedener methodischer Ansätze schwierig und mit Limitationen verbunden (1, S.227ff). Dennoch gilt eine Mortalitätsreduktion als gesichert. Myers et al errechneten in ihrem Review von Studien zu Screening-Programmen weltweit eine Mortalitätssenkung von etwa 20% (20). Die Euroscreen Working Group gingen in ihren Berechnungen von einer Senkung von bis zu 31% (bzw. 48% für tatsächlich gescreente Frauen), die IARC (International Agency for Research on Cancer) von 23% bzw. 40% aus (21, 22). Selbst kritische Autoren wie Gøtzsche et al gaben in ihren Schätzungen eine Senkung von 10-15% an. Allerdings stellten sie dieser in ihren Berechnungen

eine Rate an Überdiagnosen von 30% entgegen. Zusammen mit dem Risiko für falsch-positive Resultate begründeten sie damit die Kritik an der Verhältnismäßigkeit des Screenings (23). Die zuvor genannten Studien stellten die Rate an Überdiagnosen jedoch als geringer dar und zeigten, dass falsch-positive Diagnosen zumeist lediglich nicht-invasive Nachuntersuchungen zur Folge hatten (20-22). Die Risiken aufgrund der Strahlenbelastung wurden gegenüber der Mortalitätsenkung ebenfalls als gering eingestuft (21, 22, 24). Als sekundäres Ziel neben der Mortalitätsreduktion ist auch die Steigerung der Lebensqualität der Patientinnen von Relevanz, die aufgrund der frühen Diagnose beispielsweise brusterhaltend operiert werden können (1, S.227ff).

Für Ergebnisse aus dem deutschen Screening-Programm zur Mortalitätsreduktion liegt die Einführung noch nicht lange genug zurück. Jedoch konnte bereits ein Absinken der Diagnose fortgeschrittener Stadien des Mammakarzinoms verzeichnet werden. Dies gilt als Surrogatparameter für ein erfolgreiches Screening-Programm (1, S.227ff). Ebenso wurde bereits ein Absinken der Mastektomie- und Lymphadenektomie-Raten festgestellt (25).

Weder die Sonografie noch die KM-MRT eignen sich aufgrund des Aufwands der Untersuchungen sowie der erhöhten Raten für Wiedereinbestellungen für die Früherkennung bei der Normalbevölkerung (8, 16). Für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko ist jedoch eine Steigerung der Karzinomdetektion von Tumoren in präinvasiven Stadien nachgewiesen und das KM-MRT daher als Screening-Verfahren empfohlen (8). Auch für andere Subgruppen, wie Frauen mit erhöhter Brustdicke wird ein erweitertes Screening erwogen, jedoch fehlen hierzu noch Studien höherer Evidenzklassen (26).

1.3 Stereotaktische Vakuumbiopsie

1.3.1 Hintergrund zur minimalinvasiven Diagnostik der Mamma

Mit der Einführung des Mammografie-Screenings stieg die Anzahl der histologisch abzuklärenden Befunde deutlich an. Eine offene Biopsie stellt für die Patientinnen unter anderem aufgrund der Vollnarkose eine große Belastung dar. Minimalinvasive Biopsien sind nebenwirkungsärmer, billiger und besser verfügbar als offene Biopsien. Zudem ist die Bildung von Narben, die zukünftige

diagnostische Maßnahmen erschweren können, deutlich geringer. Die Verhältnismäßigkeit zur Durchführung von offenen Biopsien wäre bei der Vielzahl an Abklärungen mit negativem Ergebnis nicht gegeben, weshalb minimalinvasive Verfahren zunehmend Anwendung fanden und kontinuierlich weiterentwickelt wurden (27). Gruber et al kamen in ihrer Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass durch Anwendung minimalinvasiver Verfahren 71-85% der offenen Biopsien eingespart werden können und eine deutliche Kostensenkung erreicht werden kann (28).

Zunächst wurde das klassische Verfahren der Feinnadelpunktion verwendet. Dieses wurde in den 90er-Jahren von der Stanzbiopsie abgelöst. Hier waren im Gegensatz zur Feinnadelpunktion aufgrund des größeren Volumens und intakten Zellverbänden Rezeptoranalysen möglich und es konnte zwischen invasiven und nicht-invasiven Karzinomen unterschieden werden. Noch größere Gewebevolumina der Proben können mit der Vakuumbiopsie erreicht werden, die 1995 entwickelt wurde und der heutige Standard bei stereotaktischen Biopsieverfahren ist (27). Die Überlegenheit der 11G (Gauge)-Vakuumbiopsie gegenüber der 14G-Stanzbiopsie bzgl. der Raten an falsch-positiven Biopsien und Upgrade-Raten (Begriffserklärungen siehe *Kapitel 2.5*) konnte in mehreren systematischen Reviews belegt werden (27, 29, 30).

Die meisten suspekten Läsionen der Mamma werden unter sonografischer Sichtkontrolle biopsiert, da es sich hier um die am besten verfügbare und schnellste Methode handelt und keine Röntgenstrahlung nötig ist (27). Auch palpable Läsionen sollten unter sonografischer Kontrolle biopsiert werden, da dies die Rate an falsch-negativen Ergebnissen senkt (31). Lediglich sonografisch okkulte und nicht palpable Läsionen sollen unter stereotaktischer Steuerung biopsiert werden (8, 32). Eine MRT-gesteuerte Biopsie ist bei nur in dieser Modalität darstellbarer Läsion ebenfalls möglich. Sie ist jedoch das aufwändigste minimalinvasive Verfahren und neben dem technischen Aufwand ist die Gabe von intravenösem Kontrastmittel obligat, weshalb die Indikation sorgfältig geprüft werden sollte (27).

Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen zur minimalinvasiven histologischen Sicherung für Mikroverkalkungen ohne begleitenden Herdbefund die STVB. Nur wenn eine histologische Sicherung mit diesem minimalinvasiven Verfahren nicht möglich ist, z.B. aufgrund der Lage der Läsion oder zu geringer Brustvolumen, sollte eine offene chirurgische Biopsie erwogen werden (8).

1.3.2 Ablauf und technische Informationen zur STVB

Bei der Vakuumbiopsie wird Gewebe in die Biopsiekammer einer Hohlnadel angesaugt und dann durch ein rotierendes Messer abgeschnitten. Die Position der Biopsiekammer wird zwischen den Entnahmen im Uhrzeigersinn gedreht, sodass mit einer Nadelposition ein großes und repräsentatives Gewebevolumen entnommen werden kann. Gleichzeitig kann Blut aus der Biopsiehöhle gesaugt werden, um Hämatomen vorzubeugen (27).

Die Stereotaxie ist ein spezielles Kalkulationsverfahren zur Tiefenlokalisierung eines Befundes. Hierzu sind jeweils eine mammografische Zielaufnahme in -15° , 0° und $+15^\circ$ nötig, was durch eine Kippung der Röntgenröhre erreicht wird. Mithilfe einer computerunterstützten Berechnung kann die benötigte Eindringtiefe der Nadel bestimmt und diese präzise in der Läsion platziert werden. Die Patientinnen nehmen für die Biopsie an einem Mammografiegerät mit Biopsieaufsatz Platz oder liegen in Bauchlage auf einem Stereotaxietisch. Das Mammografiegerät befindet sich hierbei unter dem Tisch, der eine Öffnung für die Brust enthält. Die Brust wird dann zwischen den Kompressionsplatten eingespannt. Diese Steuerungsmethode wird bei in der Mammografie sichtbaren Läsionen gewählt, die nicht mittels Ultraschall visualisierbar sind. Es handelt sich dabei zumeist um suspekte Mikroverkalkungen, aber in seltenen Fällen auch um Architekturstörungen oder kleine Opazitäten (27).

Im Allgemeinen stellen BI-RADS®-4 oder BI-RADS®-5-Befunde in der Bildgebung Indikationen für eine Biopsie dar. BI-RADS®-3-Befunde sollten nur in Ausnahmefällen, beispielsweise bei hohem familiären Brustkrebsrisiko oder Befunddynamik, biopsiert werden (32).

Eine relative Kontraindikation für die STVB stellen Gerinnungsstörungen dar (27). In etwa 2% der Fälle kann die STVB, zumeist aufgrund der Lokalisierung der Läsion oder unzureichender Visualisierbarkeit, nicht durchgeführt werden (33).

Trotz großem Nadeldurchmesser und entferntem Gewebenvolumen bleibt die STVB ein minimalinvasives Verfahren, welches ambulant durchgeführt werden kann, gut toleriert wird und sehr komplikationsarm ist. Die häufigsten Komplikationen sind leichte Blutungen und Hämatome (34). In der Multi-Center-Studie von Kettritz et al benötigten von 2874 Patientinnen lediglich vier eine chirurgische Intervention und zehn Patientinnen wurden nach der Biopsie stationär aufgenommen (35). In der Studie von Lourenco et al mit 1223 Biopsien gab es keine einzige interventionspflichtige Komplikation (36). Biopsiebedingte Narben in der Mammografie kommen nach einer STVB ebenfalls sehr selten vor und führen unter Kenntnis der durchgeführten Maßnahme üblicherweise zu keinen diagnostischen Problemen (35, 37).

Bei der Vakuumbiopsie besteht die Möglichkeit, einen Markierungsclip nach der Gewebeentnahme einzusetzen. Mit diesem kann die Läsion bei evtl. nachfolgenden Operation oder Nachkontrollen mittels Bildgebung leichter wieder aufgefunden werden (27). Die Clips können jedoch dislozieren, was eine häufige Komplikation darstellt (38, siehe *Kapitel 3.2.4 und 4.2.4*).

Das erste verfügbare Vakuum-Biopsiesystem war das Mammotome® (Ethicon Endo-Surgery, Inc. CN, Ohio, USA) aus dem Jahre 1995. Mittlerweile gibt es mehrere Hersteller von Biopsiesystemen und es sind Nadelgrößen zwischen 14G und 7G verfügbar (27). Die Auswirkungen der Nadelgröße sind Gegenstand dieser Doktorarbeit und werden daher im Ergebnis- und Diskussionsteil näher besprochen.

1.3.3 Diagnostische Genauigkeit der STVB

In ihrer Meta-Analyse berechnen Yu et al für die STVB eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von fast 100% (39). Jedoch werden einige der Aspekte dieser klassischen Parameter als problematisch angesehen, außerdem bilden sie nicht das gesamte Bild der diagnostischen Genauigkeit einer Biopsie ab (29). Zur differenzierteren Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der STVB haben

sich daher folgende vier Kriterien durchgesetzt: Die Rate an nicht-repräsentativen Biopsien, Upgrades bei LUBP, DCIS-Upgrades und Rate an falsch-negativen Biopsien (30). Begriffserklärungen hierzu finden sich in *Kapitel 2.5*.

Falsch-negative Biopsien werden mit etwa 1% als sehr selten angegeben, allerdings können diese nur erkannt werden, wenn sie in der radiologischen Nachbeobachtung auffallen (40). Nicht repräsentative Biopsien waren im Review von Hoorntje et al mit 1,2% ebenfalls sehr selten (30). Die Ursache bei nicht-repräsentativen Biopsien ist häufig der sogenannte „Targeting Error“. Die zu biopsierende Läsion wird hierbei verfehlt und bleibt nach der Biopsie mammografisch unverändert sichtbar. In der Folge muss die Läsion beispielsweise durch eine weitere Biopsie oder Operation gesichert werden (3).

Ein häufiges Problem stellen jedoch biologische Upgrades dar. Die Ursache für Upgrades ist der sogenannte „Sampling Error“, bei dem trotz repräsentativer Biopsie malignere Anteile einer Läsion verfehlt werden. Ein Upgrade kann zur Folge haben, dass Patientinnen zusätzliche Operationen erhalten müssen, weil die Dignität des Befundes zunächst zu gering eingeschätzt wurde (3). Die Upgrade-Raten variieren unter bestimmten Aspekten wie der Nadelgröße, histologischer Diagnose und Läsionsgröße.

Die diagnostische Genauigkeit der STVB wird unter diesen Aspekten in dieser Doktorarbeit untersucht und daher im Ergebnis- und Diskussionsteil näher besprochen.

1.4 Histopathologie der Mamma

1.4.1 B-Klassifikation

Gemäß den aktuellen Leitlinien werden die histopathologischen Befunde der Biopsien nach den Empfehlungen des United Kingdom „National Health Service Breast Screening Program“ (NHSBSP) klassifiziert (8, 17). Diese sogenannte B-Klassifikation ist in folgender *Tabelle 2* zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2: B-Klassifikation

B-Kategorie:	Befunde:
B1	Normalgewebe/nicht verwertbar
B2	Benigne Läsionen (z.B. FzM, Adenose, Fibroadenom)
B3	Läsionen unsicherem biologischen Potential (z.B. ADH, FEA, LIN1-2, PL, RN)
B4	Malignitätsverdächtige Läsionen, aber Beurteilung z.B. aus technischen Gründen eingeschränkt
B5a	Carcinoma in situ (z.B. DCIS Grad 1-3, LIN3)
B5b	Invasives Karzinom

B-Klassifikation des NHSBSP, vereinfachte Darstellung in Anlehnung an die S3-Leitlinie Mammakarzinom (8). Abkürzungen: FzM=Fibrös-zystische Mastopathie, ADH=Atypische duktale Hyperplasie, FEA=Flache epitheliale Atypie, LIN=Lobuläre intraepitheliale Hyperplasie, PL=Papilläre Läsion, RN=Radiäre Narbe oder komplexe sklerosierende Läsion, DCIS=Duktales Carcinoma in situ.

1.4.2 Benigne Befunde

Die Brustdrüse besteht aus 15-25 Einzeldrüsen, deren Ausführungsgänge zur Mamille führen. Jede besteht aus mehreren Lobuli, welche die Drüsenzazini enthalten. Der Bereich des periphersten Gangabschnitts und des Lobulus wird als terminale duktulolobuläre Einheit (TDLE) bezeichnet und spielt eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese verschiedener Mammaläsionen, insbesondere des Mammakarzinoms. Um die Einzeldrüsen befindet sich bei der geschlechtsreifen Frau ein fibröses Stroma. Nach der Menopause involutiert die Brustdrüse und wird in Fettgewebe umgebaut (41).

Gutartige Veränderungen können histopathologisch bei bis zu 90% der Frauen nachgewiesen werden. Insbesondere die sogenannte fibrozystische Mastopathie (FzM) ist so häufig, dass sie nach Ansicht einiger Autoren als physiologische Variante angesehen werden sollte (42). Jedoch sind auch gutartige nichtproliferative Veränderungen von Bedeutung für die Bildgebung, da die Unterscheidung gegenüber malignen Läsionen schwierig und die Sensitivität eingeschränkt sein kann (13, S.263f). Gutartige proliferative Veränderungen ohne Atypien wie die Adenose oder bestimmte Fibroadenome (FA) können mit einem leicht erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sein (5, S.113, 143).

1.4.3 Läsionen mit unklarem biologischen Potential (LUBP)

LUBP gelten ebenfalls als benigne Diagnosen. Dennoch werden sie als spezielle Gruppe behandelt, denn sie weisen einige Besonderheiten auf, die für das weitere Vorgehen eine wichtige Rolle spielen: Sie sind nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für Brustkrebs, sondern können teils auch als Vorläuferläsionen (Präkanzerosen) für das Mammakarzinom angesehen werden. Außerdem finden sie sich häufig in Biopsien und Resektaten assoziiert mit in-situ- oder invasiven Karzinomen. Bei den oft inhomogen zusammengesetzten Geweben kann es bei Biopsien daher zum in *Kapitel 1.3.3* beschriebenen Sampling Error kommen (3). Hinzu kommt die teils erschwerte Abgrenzung von Tumoren und Inkonsistenz in der pathologischen Befundung mancher Läsionen (43). Wird daher eine LUBP in der Biopsie gefunden, findet sich bei der anschließenden Resektion nicht selten ein Tumor (=biologisches Upgrade, siehe *Kapitel 2.5*). Saladin et al berichten in ihrer Studie mit 521 nach Vakuumbiopsie operierten B3-Läsionen von einer Upgrade-Rate von 22% (44, siehe *Kapitel 4.3.2*).

LUBP werden zumeist in einer Ultraschall- oder stereotaktischen Biopsie diagnostiziert (3). Seit einigen Jahren ist eine Steigerung ihrer Inzidenz festgestellt worden. Gründe könnten die Einführung von Screening-Programmen oder technischen Neuerungen wie der KM-MRT oder der Vakuumbiopsie sein (3, 45). Bei den LUBP handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe. Die Eigenschaften der Entitäten und deren Implikationen für die Therapie sind Gegenstand aktueller Forschung und auch dieser Doktorarbeit (siehe *Kapitel 3.3* und *4.3*).

Die flache epitheliale Hyperplasie (FEA) und atypische duktale Hyperplasie (ADH) sind die am häufigsten mit Mikrokalk assoziierten LUBP (44). Beide haben wie auch das DCIS und das invasiv-duktales Karzinom (IDC(NST)) ihren Ursprung in den Drüsenzellen der TDLE und gelten daher als nichtobligate Präkanzerosen (3). Bei der FEA handelt es sich um eine atypisch veränderte Kolumnarzellhyperplasie mit Erweiterung der Drüsenazini der TDLE (5, S.86f). Die ADH weist dagegen bereits dieselben Zelltypen wie ein DCIS Grad 1 auf und lässt sich nur durch die geringere Ausdehnung (<2mm, <1 TDLE) von diesem abgrenzen (3).

Lobuläre Neoplasien entstehen ebenfalls in den TDLE und gelten als bilateraler Risikofaktor und nichtobligate Präkanzerosen des IDC(NST) und ILC. Es handelt sich um monomorphe und nicht-kohäsive Zellen mit rundem Zellkern, deren Wachstum von den Azini ausgeht. Sie finden sich oft multizentrisch und bifokal (5, S.78ff).

Für die lobulären Neoplasien gibt es verschiedene Nomenklaturen. Die Begriffe lobuläre intraepitheliale Neoplasie 1-3 (LIN) können als äquivalent zu den Begriffen atypische lobuläre Hyperplasie (LIN1) und lobuläres Carcinoma in situ (LIN2) angesehen werden. Finden sich pleomorphe Varianten der lobulären Neoplasie, Comedo-Nekrosen oder Siegelringzellen entspricht dies der LIN3. LIN1 und LIN2 gelten als B3-Läsion, während LIN3 bereits als B5a-Läsion klassifiziert wird. LIN zeigen keine charakteristischen Eigenschaften in der Mammografie und sind häufig mit anderen histopathologischen Läsionen assoziiert (3).

Zu den LUBP gehören zudem radiäre Narben/komplexe sklerosierende Läsionen (RN) und papilläre Läsionen (PL). Sie treten häufig in Kombination mit intraepithelialen Proliferationen auf. Weitere seltene LUBP sind Phylloides-Tumoren sowie verschiedene Mischzellentitäten wie die muzinöse Läsion (3).

1.4.4 Duktales Carcinoma in situ

Das DCIS ist eine maligne Neoplasie, die sich ausgehend von den TDLE über die Milchgänge ausbreitet. Sie überschreitet hierbei jedoch nicht die Basalmembran. Es werden das DCIS Grad 1-3 unterschieden, die anhand der Zell- und Kernmorphologie voneinander abgegrenzt werden können (5, S.90ff). Durch die Ausbreitung in den Milchgängen, kommt es aufgrund eines Sekretstaus zur Ausfällung und damit zu mammografisch sichtbaren Mikrokalzifikationen. Diese sind bei 50-75% der DCIS zu finden (19).

Die Risikofaktoren für das DCIS sind mit denen des invasiven Mammakarzinoms vergleichbar. Es ist jedoch unklar, ob es sich um eine obligate Vorstufe des invasiven Karzinoms handelt. Mit Sicherheit jedoch würden viele DCIS auch ohne Exzision niemals klinisch relevant werden (2). Es existieren Studien mit geringen Fallzahlen wie die Langzeitstudie von Sanders et al, die die Progression des

DCIS zum invasiven Karzinom nachweisen (46). Da das DCIS jedoch üblicherweise entfernt wird, sind größere Studien aus ethischen Gesichtspunkten nicht möglich und die genaue Rate und Geschwindigkeit der Progression unklar (2). Den Stellenwert der Detektion von DCIS beim Mammografie-Screening konnten Duffy et al in einer aktuellen Studie zeigen. Sie wiesen nach, dass durch die Detektion invasive Intervallkarzinome vermieden werden können (47).

DCIS haben eine sehr gute Prognose. Die 10-Jahres-Mortalität nach chirurgischer Exzision beträgt unter 2% (48). Allerdings finden sich nach einer Biopsie oftmals bei der nachfolgenden Operation invasive Anteile im Bereich eines DCIS, was weitere Operationen zur Folge haben kann (49). Diese Upgrades und mögliche Prädiktoren wurden auch in dieser Doktorarbeit untersucht und daher im Ergebnis- und Diskussionsteil näher erörtert.

1.4.5 Invasives Mammakarzinom

Die invasiven Mammakarzinome werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2012 unterteilt. Das IDC(NST) ist mit 40-75% der häufigste Tumortyp. In den meisten Fällen weist es kein bestimmtes Wachstumsmuster auf und wird dann als „No Special Type“ (NST) bezeichnet. In bis zu 80% der IDC(NST) findet sich eine DCIS-Komponente. Diese weist zumeist dasselbe nukleäre Grading auf wie der invasive Tumor (5, S.34f).

Invasiv-lobuläre Mammakarzinome (ILC) sind mit 5-15% das zweithäufigste Mammakarzinom. Wie auch dessen Vorstufen ist es oft mammografisch okkult und häufig multizentrisch oder bilateral. Weitere, seltenere Subtypen des invasiven Mammakarzinoms sind u.a. das tubuläre (ITC), das medulläre und das muzinöse Mammakarzinom (IMC) (5, S.40,43,46,60).

Das Stadium des Mammakarzinoms wird mittels der TNM-Klassifikation der „Union for International Cancer Control“ (UICC) beschrieben und in vier UICC-Stadien eingeteilt (50). Die Prognose des Mammakarzinoms hängt wesentlich von diesem ab. Lokoregional begrenzte Erkrankungen (M0) können mit kurativem Ansatz therapiert werden. Sind Fernmetastasen diagnostiziert (M1), ist i.d.R. nur noch ein palliativer Ansatz möglich. Neben der TNM-Klassifikation sind der Resektionsrand und die Sicherheitsabstände nach Operation, das Alter der

Patientin, sowie das Tumorigradung und der histologische Subtyp die wichtigsten Prognosefaktoren (8). Tubuläre und medulläre Karzinome haben beispielsweise eine deutlich bessere Prognose als das IDC(NST) und das ILC (5, S.42,61).

Eine prognostische, vor allem aber klinische Bedeutung im Sinne prädiktiver Faktoren haben der Östrogen/Progesteronrezeptor-Status für die endokrine Systemtherapie und der Her2/neu-Status (ein Wachstumsfaktor-Rezeptor) für die Anti-Her2-Therapie (5, S.22f).

1.5 Vorgehen nach der minimalinvasiven Diagnostik

Wird in der Biopsie ausschließlich reines Normalgewebe (=B1) gefunden handelt es sich möglicherweise um eine nicht repräsentative Biopsie und es sollte eine Re-Evaluation erfolgen. Bei B2-Befunden wird nach 6 Monaten eine erneute bildgebende Kontrolle empfohlen (13, S.222ff).

Bei der Diagnose eines Mammakarzinoms soll die Therapie im Rahmen von interdisziplinären Tumorkonferenzen geplant werden. Bei lokoregional begrenzten Erkrankungen wird eine Operation, ggf. mit Biopsie des Sentinel-Lymphknoten SLNB (beim invasiven Karzinom), sowie in Abhängigkeit des Rezeptorstatus eine anschließende antiöstrogene Therapie durchgeführt. Bei ausgeprägten Befunden geht der Operation ggf. eine neoadjuvante Chemotherapie voran. Bei brusterhaltender Therapie erfolgt zumeist eine Bestrahlung nach der Operation, häufig darüber hinaus eine adjuvante Chemotherapie (8, 17). Während beim DCIS früher auch häufig eine Mastektomie (oftmals mit radikaler Axilla-Ausräumung) durchgeführt wurde, erhalten mittlerweile der Großteil der Patientinnen eine brusterhaltende Therapie (51). Eine SLNB soll beim DCIS nach den aktuellen S3-Leitlinien nur durchgeführt werden, wenn ein invasiver Fokus vermutet wird und eine sekundäre SLNB (beispielsweise nach Mastektomie) nicht möglich wäre. LIN3 werden hierbei ähnlich wie DCIS behandelt. Beim metastasiertem Mammakarzinom soll frühzeitig eine palliative und supportive Therapie angestrebt werden (8).

Für LUBP besteht derzeit keine klare Behandlungsstrategie oder ein fester Algorithmus. Sowohl eine chirurgische Exzision als auch eine radiologische Nachbeobachtung mit und ohne Chemoprävention sind möglich (3, 17). Gemäß

der aktuellen S3-Leitlinie sollte die Therapieplanung in interdisziplinärer Zusammenarbeit durchgeführt werden (8). In die Entscheidung sollten alle relevanten Faktoren mit einbezogen werden: Unter anderem die radiologischen Befunde, die Repräsentativität der Biopsie, histopathologische Merkmale, weitere Risikofaktoren für Brustkrebs und Begleiterkrankungen der Patientinnen (3).

1.6 Ziele dieser Doktorarbeit

Die STVB (Stereotaktische Vakuumbiopsie) ist die anerkannte Methode zur minimalinvasiven Gewebeentnahme bei suspektem Mikrokalk und anderen suspekten mammografisch erkennbaren, jedoch sonografisch okkulten und nicht palpablen Läsionen. Sie zeichnet sich durch eine hohe diagnostische Genauigkeit und eine geringe Komplikationsrate aus.

Dennoch gibt es noch einige offene und teils kontrovers diskutierte Fragen auf diesem Gebiet, von deren Klärung zukünftige Patientinnen profitieren würden. Die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführte Evaluation der hohen Anzahl von 2051 konsekutiv an einer Institution (Universitätsfrauenklinik Tübingen) durchgeführten Biopsien soll hierfür einen Beitrag leisten.

Die Arbeit gliedert sich in vier Teile auf, in denen jeweils eine Leitfrage untersucht werden soll. Am Ende dieses Kapitels findet sich hierzu ein Flussdiagramm (*Abbildung 3*) zur Übersicht.

Im ersten Ergebnisteil sollen zunächst das Studienkollektiv, das radiologische Erscheinungsbild der biopsierten Läsionen sowie die Biopsie- und OP-Ergebnisse beschrieben werden. Dieses Studienkollektiv besteht aus zwei Kohorten: Patientinnen aus dem gesetzlichen Screening (Screening-Kohorte) und Patientinnen außerhalb des gesetzlichen Screenings (kurative Kohorte). In diesem Teil wird untersucht, ob aus den strukturellen Unterschieden zwischen den Kohorten (Patientinnenalter und -hintergrund, gesetzliche Vorgaben) auch Unterschiede in den oben genannten Bereichen resultieren.

Im zweiten Ergebnisteil werden die drei verwendeten Nadelgrößen (11G, 8G, 7G) verglichen. Die Überlegenheit von 11G-Nadeln gegenüber 14G-Nadeln wurde

bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen (siehe *Kapitel 4.2*). In dieser Arbeit soll festgestellt werden, ob eine weitere Vergrößerung des Nadeldurchmessers auch zu einer weiteren Verbesserung führt, oder ob dies auch Nachteile mit sich bringt. Als Qualitätsindikatoren dienen hierbei Dauer, Komplikationsrate, Upgrade-Raten und Anteil nicht-repräsentativer Biopsien mit den jeweiligen Biopsienadeln.

Im dritten Ergebnisteil werden die Biopsien mit Läsionen unklaren biologischen Potentials (LUBP) näher untersucht. Ein bekanntes Problem stellen hierbei primär in der Biopsie nicht erkannte assoziierte Karzinome dar (3). Die verschiedenen Entitäten sollen hierbei auf Upgrades zum Karzinom in der nachfolgenden Operation oder aufgetretene Karzinome in der Nachbeobachtungszeit untersucht werden. Zudem ist das Ziel, mögliche Prädiktoren für eine erhöhte oder erniedrigte Upgrade-Rate zu identifizieren.

Im vierten Ergebnisteil soll die Vorhersagekraft der Mammografie und STVB in Bezug auf das DCIS untersucht werden. Hierzu wird die Upgrade-Rate der DCIS zum invasiven Karzinom bestimmt. Außerdem wird die mammografische Größe der MK-assoziierten DCIS mit der tatsächlichen histologischen Größe im OP-Resektat verglichen. Hierbei sollen das Ausmaß der Unterschiede und mögliche Prädiktoren für die Diskrepanzen gefunden werden.

Diese verschiedenen Untersuchungen sollen einerseits direkt zu in die Praxis umsetzbaren Erkenntnissen führen und andererseits Themenfelder für weitere Forschung ebnen. Das übergeordnete Ziel dieser Doktorarbeit ist es, das diagnostische und therapeutische Management für Patientinnen zu verbessern, die zukünftig eine STVB erhalten.

Abbildung 3: Flussdiagramm zum Aufbau der Doktorarbeit.

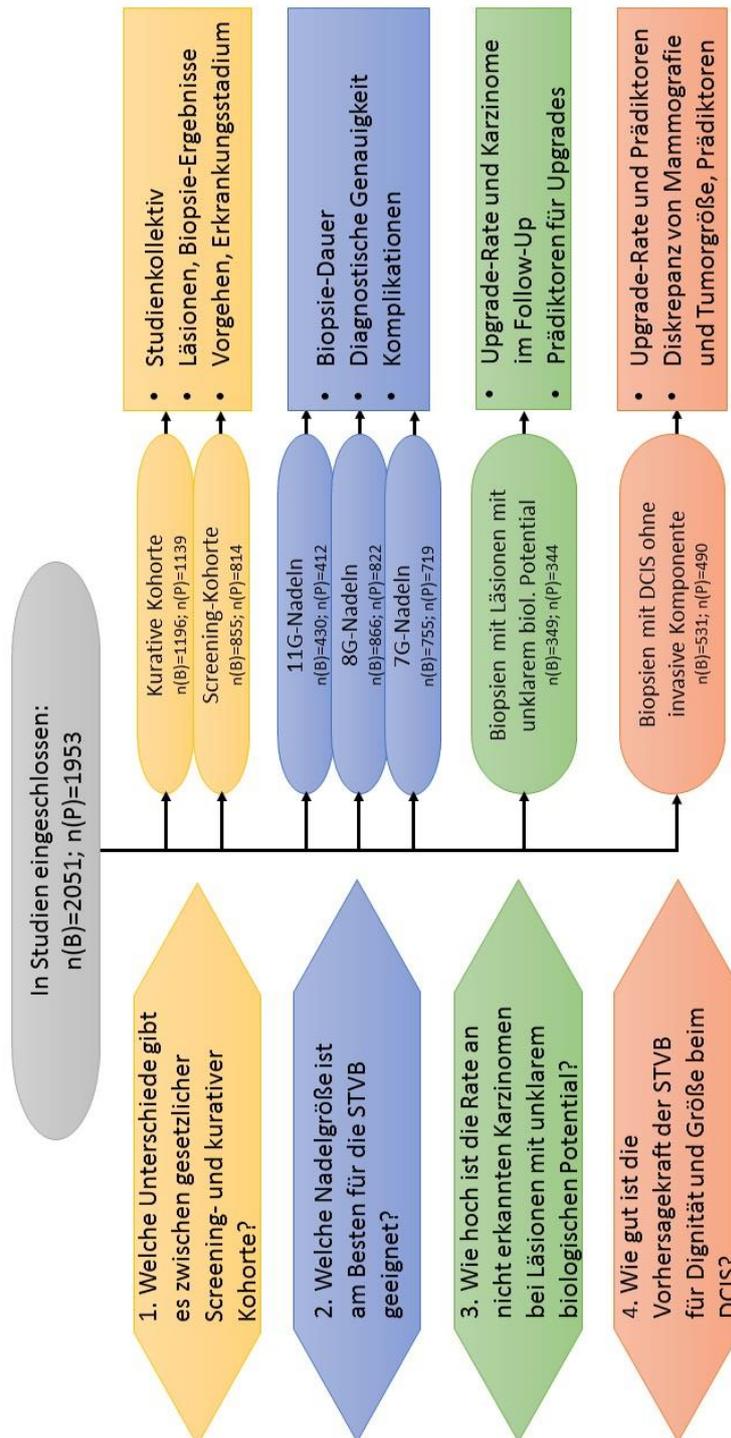


Abbildung 3: Flussdiagramm zum Aufbau der Doktorarbeit. Abkürzungen: n(B)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie; n(P)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Patientin/Fall.

2 Patientinnen, Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Grundlage der Studie sind alle stereotaktischen Vakuumbiopsien der Mamma, die im Zeitraum zwischen 01.01.2008 und dem 31.08.2015 in der Universitätsfrauenklinik Tübingen (UfK) an weiblichen Patientinnen durchgeführt wurden. Es handelte sich hierbei um 2058 konsekutiv durchgeführte Biopsien. Fälle, bei denen schon vor der Nadelinzision (beispielsweise aufgrund nicht visualisierbarer Läsion, zu geringer Brustdicke oder Kontraindikationen) die Biopsie abgebrochen wurde, wurden nicht eingeschlossen.

Fünf Biopsien wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil die Biopsien zwar nach der Nadelinzision, jedoch vor der Gewebeentnahme aufgrund eines nicht einstellbaren Zielgebietes abgebrochen wurden. Zwei Biopsien, die testweise mit einem anderen Biopsiesystem mit 10G-Nadeln und in sitzender Patientenposition durchgeführt wurden, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Somit beträgt die Anzahl der untersuchten Gewebeentnahmen abschließend 2051 Biopsien, die an 1881 Patientinnen durchgeführt wurden.

Das Studienkollektiv bestand aus zwei Kohorten, der Screening- und der kurativen Kohorte. Biopsien von Patientinnen, die im Rahmen des gesetzlichen Screening-Programmes aufgrund eines suspekten Befundes in der Mammografie eine STVB erhalten sollten, wurden der Screening-Kohorte zugeteilt. Die Zuweisung erfolgte aus dem Screening-Zentrum Tübingen (710 Biopsien) und aus dem Screening-Zentrum Lahr (145 Biopsien). Die anderen 1196 Biopsien erfolgten auf Überweisung von Fachärztinnen und Fachärzten oder der klinikinternen Brustsprechstunde. Sie wurden der kurativen Kohorte zugeteilt.

Die Studie wurde vor dem Beginn der Datenerhebung der Ethikkommission der Universität Tübingen vorgelegt. Es bestanden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

2.2 Indikation, verwendete Geräte und Ablauf der STVB

2.2.1 Indikation zur STVB

Patientinnen, bei denen im gesetzlichen Mammografie-Screening eine auffällige Läsion festgestellt wurde, erhielten entsprechend der Richtlinien einen Termin zur weiteren diagnostischen Abklärung im Screening-Zentrum. Wurde hierbei die Indikation zur STVB gestellt, erhielten diese umgehend einen Termin zur Biopsie in der UFK. Alle anderen Patientinnen erhielten zunächst einen Termin in der gynäkologischen Brustsprechstunde der UFK oder stellten sich direkt in der radiologischen Abteilung des Brustzentrums Tübingen vor. Hier fand eine Anamnese, körperliche Untersuchung und Ultraschalldiagnostik statt. Mammografie-Aufnahmen wurden entweder erstellt oder bei vorliegenden Aufnahmen im radiologischen Teil des Brustzentrums erneut beurteilt. Ggf. wurden weitere Aufnahmen, z.B. in Vergrößerungstechnik erstellt. Wenn eine minimalinvasive Abklärung nötig war wurde sie, wenn möglich, ultraschallgesteuert vorgenommen. Waren die Befunde nur in der Mammografie darstellbar und als BI-RADS®-4- und 5 klassifiziert, wurde die Indikation zur STVB gestellt. BI-RADS®-3-Befunde wurden in Ausnahmefällen ebenfalls biopsiert, beispielsweise bei Patientinnen mit hohem familiären Brustkrebsrisiko. BI-RADS®-1/2-Befunde wurden grundsätzlich nicht biopsiert.

Relative Kontraindikationen für die Biopsie waren Gerinnungsstörungen und systemische Erkrankungen wie z.B. Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Karzinom oder schwerer Herzinsuffizienz. Bestanden Zweifel an der Durchführbarkeit, z.B. aufgrund mangelnder Visualisierbarkeit, zu geringer Brustdicke oder zu oberflächlicher Läsion wurde ggf. eine ergänzende KM-MRT-Aufnahme oder eine offene Probe-Exzision erwogen.

2.2.2 Verwendete Geräte und Ablauf der STVB

Ablauf der STVB, fachliche Voraussetzungen und technische Ausstattung entsprachen den Vorgaben der Vereinbarung zu Qualitätssicherungsmaßnahmen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (32). Bei den STVB der Patientinnen mit einem auffälligen Befund im gesetzlichen Mammografie-Screening mussten zusätzliche Kriterien im Rahmen des

Bundesmantelvertrags zum Mammografie-Screening erfüllt werden (52). Die Biopsien wurden für diese Patientinnen nur von hierfür berechtigten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt.

Für prä- und postbiopische Aufnahmen sowie Präparateradiografien wurden die Mammografie-Geräte „Selenia Dimension“ von Hologic®, Senographe DMR“, „Senographe 2000D“ und „Senographe Essential“ von GE Healthcare GmbH sowie das „MD-4000™“ von Philips® verwendet.

Die Biopsien wurden in Bauchlage auf dem „Fischer MammoTest Plus/S“-Stereotaxietisch (bis 27.4.2010) bzw. „Lorad MultiCare® Platinum“-Stereotaxietisch (ab 28.4.2010) durchgeführt. Bei den 11G- und 8G-Nadeln wurde das „Mammotome® Ethicon Endo-Surgery“ sowie das „Mammotome® Revolve Dual Vacuum-assisted Biopsy System“ verwendet. Für die 7G-Nadeln wurde das „Encor Enspire® Breast Biopsy System“ genutzt.

Der zeitliche Verlauf der drei verwendeten Nadelgrößen 11G (n(B)=430), 8G (n(B)=866) und 7G (n(B)=755) ist *Abbildung 4* zu entnehmen.

Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Verwendung der drei Nadelgrößen in Quartalen

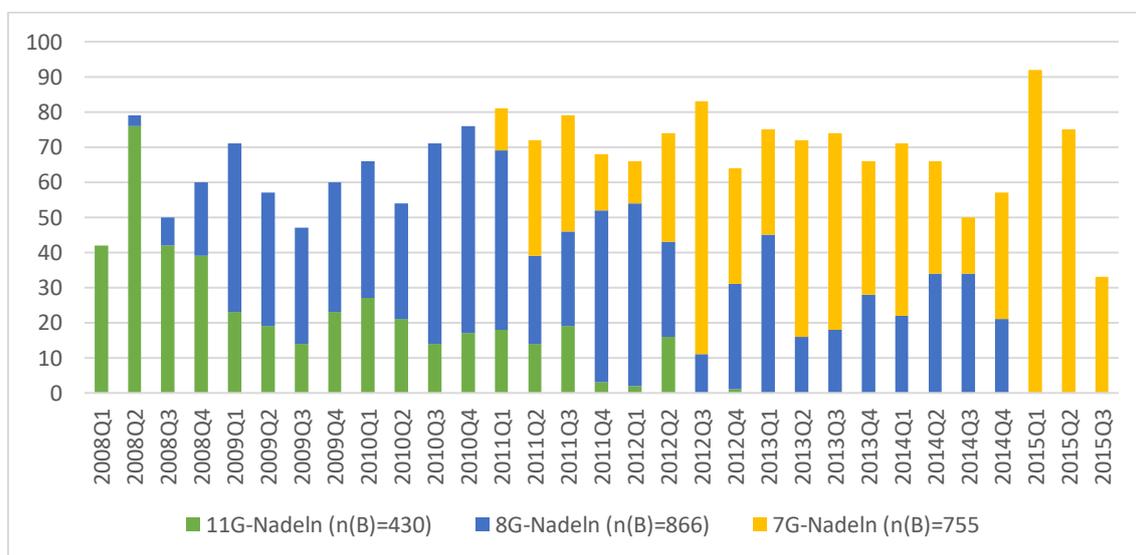


Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der Verwendung der drei Nadelgrößen in Quartalen (n(B)=2051):
Abkürzungen: n(B)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie.

In den Überlappungszeiten wurde die Nadelgröße wochenweise gewechselt. Patienten- oder läsionsabhängige Variablen spielten für die Auswahl der Nadelgröße keine Rolle.

Bei 11G-Nadeln wurden standardmäßig 24 Proben, bei 8G-Nadeln 12 Proben und bei 7G-Nadeln 8 Proben entnommen. Im Falle einer unzureichenden Entfernung der Läsion wurden weitere Proben entnommen.

Der Standard-Ablauf der STVB war wie folgt (vgl. *Abbildung 5*):

- Es mussten jeweils eine Mammografie im mediolateralen und craniocaudalen Strahlengang vorliegen. Diese wurden ggf. vor der Biopsie nachgeholt. In Kenntnis der Lokalisation der zu biopsierenden Läsion in diesen Aufnahmen wurde der beste Zugangsweg für die Biopsienadel gewählt.
- Die Patientin wurde in Bauchlage entsprechend auf dem Biopsietisch gelagert und die Brust im unter der Öffnung des Tisches gelegenen Mammografie-Gerät eingespannt und komprimiert.
- Es wurde ein Röntgenbild auf dem Biopsietisch erstellt, um die Läsion darzustellen („Scout“-Aufnahme). Ggf. waren mehrere „Scout“-Aufnahmen zur adäquaten Darstellung nötig.
- Dann erfolgten zwei 15°-Stereotaxieaufnahmen, mithilfe derer die computerunterstützte Berechnung nach dem Stereotaxie-Verfahren möglich wird. Außerdem wurde hierbei der „Stroke Margin“ berechnet, der berechnete Abstand von der Nadelspitze zur Röntgenplatte. Dieser durfte die vom Biopsie-Tisch abhängigen Mindestwerte nicht unterschreiten. War dies der Fall, wurde ein anderer Zugangsweg gewählt.
- Der Zugangsweg wurde mittels Lokalanästhesie mit Adrenalin-Zusatz betäubt und eine Schnitinzision durchgeführt.
- Dann erfolgte die Einführung der Nadel, deren Position sodann durch zwei „Pre-Fire“-Aufnahmen kontrolliert wurde. Es erfolgte außerdem nochmals eine tiefe Lokalanästhesie.

- Die Auslösung des „Pierce“-Mechanismus bewirkte einen Vorwärtssprung der Nadel in das Zentrum der Läsion. Dort wurde eine „Post-Fire“-Kontrollaufnahme durchgeführt.
- Dann begann die Gewebeentnahme, bei der die Nadel um 360° rotierte und in jedem Bereich Proben entfernt wurden.
- Der Erfolg der Biopsie wurde mit zwei „Post-Biopsy“-Aufnahmen sowie mit Röntgenaufnahmen der Proben (Präparateradiografie) kontrolliert. Ggf. wurde weiteres Gewebe entnommen und ein Clip eingelegt.
- Nach erfolgreicher Biopsie wurde die Wunde mit Steri-Strips verschlossen und die Brust 20 Minuten komprimiert und gekühlt.
- Zum Abschluss wurde zur definitiven Erfolgskontrolle jeweils eine Kontrollmammografie im ML- und CC-Strahlengang erstellt. Hier wurde zudem die Restgröße der Läsion, die Clip-Lage und Vorhandensein und Größe eines möglichen Hämatoms beurteilt.

Abbildung 5: Mammografie-Aufnahmen während der stereotaktischen Vakuumbiopsie (Auswahl)

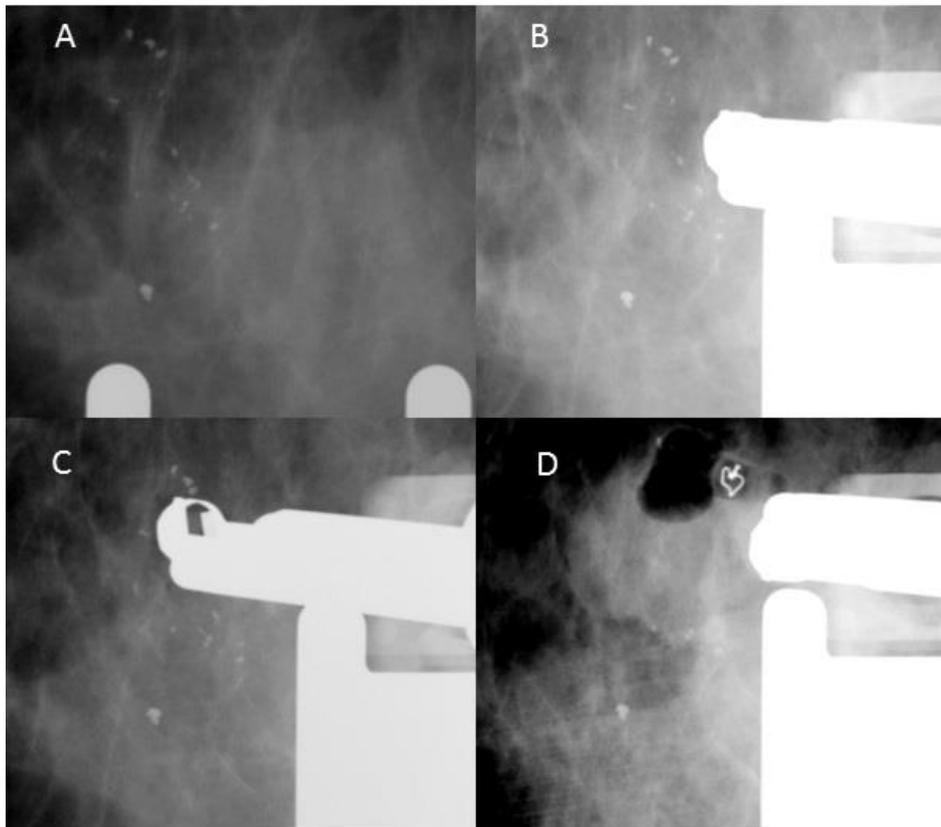


Abbildung 5: Mammografie-Aufnahmen während der stereotaktischen Vakuumbiopsie (Auswahl). Es handelt sich um die Aufnahmen einer 56jährigen Patientin aus dem Studienkollektiv mit einem 15mm großen MK-Areal (BI-RADS®-5) rechts und der histopathologischen Diagnose DCIS Grad 3. A: Scout-Aufnahme. B: Pre-Fire-Aufnahme. C: Post-Fire-Aufnahme. D: Post-Biopsy-Aufnahme mit eingesetztem Clip und Lufteinschlüssen.

Abbildung 6: Präparateradiografie

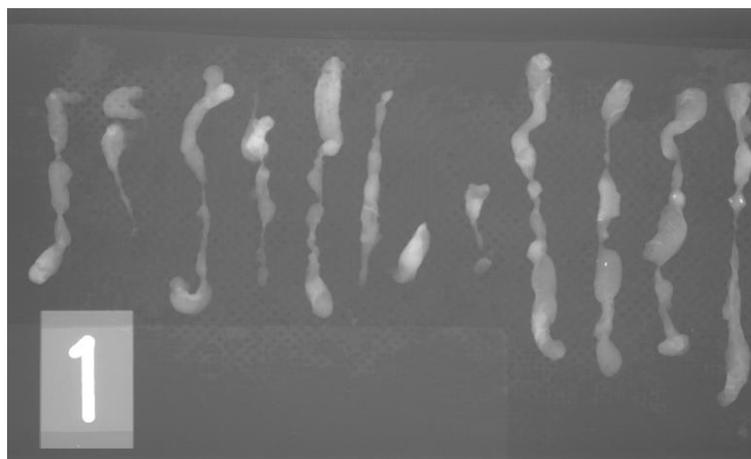


Abbildung 6: Präparateradiografie. Es handelt sich um die entnommenen Stanzen einer 56jährigen Patientin aus dem Studienkollektiv mit einem 15mm großen MK-Areal (BI-RADS®-5) rechts und der histopathologischen Diagnose DCIS Grad 3. Die Stanzen 4 und 9-12 enthalten MK.

2.3 Radiologisch-histologische Konkordanz und Therapieplanung

Die in der STVB gewonnenen Gewebe-Stanzen wurden unmittelbar nach der Biopsie mit einer Kochsalzlösung angefeuchtet. Nach erfolgter Präparateradiografie wurden sie in die Pathologie-Abteilung der UFK verbracht. Die Einbettung und Befundung fand entsprechend der etablierten Leitlinien statt (8, 17). Abschließend wurde eine histologische Diagnose gestellt und diese in die entsprechende B-Klassifikation eingeordnet.

Bei fraglich repräsentativen Biopsien wurde ein Konsensus bezüglich der radiologisch-histologischen Konkordanz durchgeführt, bei dem beschlossen wurde, ob die Biopsie als repräsentativ oder nicht repräsentativ angesehen wird.

Bei nicht repräsentativen Biopsien wurde für jeden Fall individuell im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit das weitere Vorgehen (radiologische Nachbeobachtung, Re-Biopsie, Operation) beschlossen. Bei B2-Biopsien wurde nach 6 und 24 Monaten eine mammografische Nachkontrolle durchgeführt.

Bei Läsionen mit unklarem biologischen Potential und bei malignem Biopsie-Ergebnis fand die weitere Therapieplanung in einer interdisziplinären Konferenz statt. In Zusammenschau aller diagnostischen und anamnestischen Informationen wurde eine Therapieempfehlung von den teilnehmenden Gynäkolog/innen, Patholog/innen und Radiolog/innen beschlossen. Im Falle eines Tumors wurde in einer weiteren postoperativen Konferenz dann der Erfolg der operativen Therapie bewertet und das weitere Vorgehen beschlossen. Die Therapieentscheidungen wurden unter Berücksichtigung der etablierten Leitlinien getroffen (8, 17).

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Herkunft der Daten und verwendete Software

Die Datenerhebung wurde in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Für die Erhebung der elektronisch gespeicherten Daten am Universitätsklinikum Tübingen wurden die Programme RadCentre V.4 von iSOLUTIONS Health GmbH®, SAP® ERP 6.0, Centricity® Enterprise Web V.3.0 von GE Medical Systems verwendet. Die dargestellten Röntgenaufnahmen (*Abbildung 1, 2, 5 und 6*) wurden ebenfalls aus

Centricity® Enterprise Web V.3.0 exportiert. In Papierform lagen die in den STVB-Dokumentationsordern abgehefteten Biopsie-Protokolle sowie die Zuweisung der Screening-Zentren vor.

Die Daten wurden in eine Tabelle in Microsoft® Excel 2010 bzw. 2016 eingetragen. Für jede im Zeitraum zwischen dem 01.01.2008 bis 31.08.2015 an der UFK durchgeführte STVB wurde ein Datensatz angelegt. Bei unvollständigen Daten wurden die fehlenden Informationen im Institut für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen und in den Screening-Zentren Tübingen und Lahr eingeholt.

Bei den Parametern Clipdislokation und Hämatomgröße wurde bei einigen Biopsien nur das Vorhandensein einer Clipdislokation oder eines Hämatoms dokumentiert, nicht aber dessen Ausmaß bzw. Größe. In diesen Fällen wurde diese durch die Studienärztinnen (siehe Erklärung zum Eigenanteil *Kapitel 7*) im Centricity® Enterprise Web V.3.0 nachgemessen.

Für den Parameter Biopsie-Dauer wurde die Zeit zwischen dem ersten und letzten Röntgenbild der STVB im Centricity® Enterprise Web V.3.0 berechnet.

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten pseudoanonymisiert und für die statistische Auswertung aufgearbeitet.

2.4.2 Datensätze

Die Datensätze enthielten das Alter der Patientin bei Biopsie, Kohortenzuteilung, Angaben zu klinischen Symptomen, die Daten zur STVB und ggf. weiteren Biopsien, histopathologische Befunde der Biopsie und ggf. der Operation(en) sowie bei radiologischer Nachbeobachtung die entsprechenden Befunde.

Bei den Daten zur STVB handelte es sich um technische Daten (Anzahl der entnommenen Stanzen, Anzahl der Stanzen mit Mikrokalk, Anzahl der Röntgenbilder, Komplikationen, Clipdislokation, Hämatomgröße) sowie Daten zur Charakterisierung der Läsionen in der Mammografie (Größe, Anzahl der Foci, Konfiguration, BI-RADS®-Klassifikation). Diese beziehen sich auf die dokumentierten Befunde der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der UFK.

Die B-Klassifikation und histopathologische Diagnose der STVB stammen aus den Befunden des Instituts für Pathologie und Neuropathologie der Universitätsklinik Tübingen. Bei LUBP wurde die risikobestimmende Läsion dokumentiert. Folgende Rangfolge wurde anhand der (allerdings heterogenen) Studienlage für diese Doktorarbeit festgelegt: ADH > FEA > LIN1/2 > PL > RN > Sonstige (mykozelenartige Läsion, muzinöse Metaplasie, Hämangiom). Sofern die nachfolgenden Operationen in der UFK durchgeführt wurden, wurden hieraus auch die OP-Ergebnisse (Histopathologische Diagnose, Größe der nicht-invasiven und invasiven Komponente, Multifokalität, TNM-Klassifikation, Rezidiv, Anzahl und Art der Operationen) dokumentiert. Bei extern operierten Patientinnen entstammten die Parameter aus den Arztbriefen der entsprechenden Kliniken.

Die Daten zur radiologischen Nachbeobachtung (Dauer des Follow-Ups und besondere Ereignisse) wurden für nicht-operierte B3- und B5-Läsionen eingeholt. Es standen Daten für diejenigen Patientinnen zur Verfügung, bei denen die Nachbeobachtung in der UFK oder in den Screening-Zentren durchgeführt wurde.

Bei Patientinnen, die in der UFK operiert wurden, wurde zusätzlich dokumentiert, ob eine KM-MRT oder weitere Biopsien mit anderen Modalitäten durchgeführt wurden.

2.4.3 Unvollständige Datensätze

Bei den 936 Fällen mit repräsentativen Biopsien mit benignem Ergebnis wurde kein weiteres Follow-Up erhoben und es wurden daher auch keine Berechnungen durchgeführt. Unter den anderen 1017 Fällen konnte bei 89 der weitere Verlauf nach der Biopsie (z.B. Operation, radiologisches Follow-Up) nicht in Erfahrung gebracht werden (Definition eines Falls siehe *Kapitel 2.6*). Die Lost-to-Follow-Up-Quote war somit 8,8% (Kurative Kohorte: 9,6%, Screening-Kohorte: 7,5%). Die Gründe waren heterogen und nur teilweise angegeben, z.B. Therapieverweigerung, weitere Behandlung extern ohne Informationen in UFK/Screening-Zentren, Verzicht auf OP wegen Nebendiagnosen.

Zudem gab es folgende Lücken in den Datensätzen: Bei den ersten 545 Biopsien wurden im radiologischen Dokumentations-Programm Centricity® Enterprise Web V.3.0 die Uhrzeiten der Röntgenaufnahmen im Rahmen der STVB nicht gespeichert, es konnte daher für diese Biopsien keine Biopsie-Dauer ermittelt werden. Die Dokumentation der klinischen Symptome war nicht einheitlich und möglicherweise lückenhaft. Histologische Größenangaben waren zum Teil unvollständig oder es war unklar, ob sie sich auf einzelne Läsionen oder die Gesamtausdehnung bezogen, insbesondere bei 105 Patientinnen, die nicht in der UFK, sondern in externen Krankenhäusern operiert wurden.

Bei allen Berechnungen, die von diesen Dokumentationslücken betroffen waren wurde dies im Ergebnis- und/oder Diskussionsteil angegeben und die betroffenen Patientinnen ggf. ausgeschlossen. Mögliche resultierende Limitationen wurden in der Diskussion erörtert.

2.5 Definitionen und Begriffserklärungen

Einige Begriffe bedürfen einer näheren Erläuterung und/oder die Nomenklatur ist in der publizierten Literatur nicht einheitlich. Im Folgenden finden sich die Definitionen und kurze Erklärungen zu den Begriffen, wie sie in dieser Doktorarbeit verwendet werden:

- *Falsch-negative Biopsie*: Eine Biopsie wird als falsch-negativ bezeichnet, wenn bei einer als repräsentativ eingestuften B2-Biopsie ein Tumor nicht erkannt wurde.
- *Läsionen mit unklarem biologischem Potential (LUBP)*: Als LUBP werden in dieser Doktorarbeit die Entitäten ADH, FEA, LIN1/2, PL und RN, aber auch seltenere Entitäten wie mykozelenartige und muzinöse Läsionen und Hämangiome bezeichnet, histopathologisch „B3-Läsionen“. Da einige Entitäten, (insbesondere die ADH und LIN) in bestimmten Fällen aber auch in andere B-Kategorien eingestuft werden, wird in dieser Doktorarbeit der Begriff Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (LUBP) verwendet.

- *Malignitätsrate und Rate an positiven Biopsien:* Bei der Malignitätsrate werden Biopsien mit malignem Ergebnis einberechnet. Bei der Rate an positiven Biopsien werden außerdem noch LUBP einberechnet.
- *Multifokalität/Multizentrität:* Als multifokal werden getrennte Karzinomherde in einem Quadranten, als multizentrisch in mehreren Quadranten der Brust bezeichnet.
- *Prädiktor:* Mit einem Prädiktor sind Eigenschaften der Patientinnen oder mammografischen Läsionen sowie Parameter des Biopsieverlaufs gemeint, die bereits zum Biopsiezeitpunkt auf ein erhöhtes Risiko eines Upgrades oder einer Unterschätzung hinweisen und somit für die weitere Therapieplanung hilfreich sein könnten.
- *Repräsentative Biopsie:* Eine Biopsie wird als repräsentativ bezeichnet, wenn die radiologische Läsion komplett oder anteilig durch die Biopsie entfernt wurde. Eine Biopsie ist nicht repräsentativ, wenn davon ausgegangen wird, dass die Läsion verfehlt wurde.
- *(Mammografische) Unter-/Überschätzung:* Ein Tumor gilt als unterschätzt, wenn seine Ausdehnung im OP-Resektat größer ist als in der Mammografie angegeben. Bei einer Überschätzung ist die suspekte Läsion in der Mammografie größer als der tatsächliche Tumor.
- *(Biologisches) Upgrade:* Eine Biopsie erfährt ein Upgrade, wenn in der darauffolgenden Operation ein höher maligner Befund diagnostiziert wird. Es sind zwei Fälle definiert:
 1. Die Biopsie enthält eine LUBP ohne Tumor und im OP-Resektat findet sich ein Tumor im Bereich der Biopsiestelle.
 2. Die Biopsie enthält ein nicht-invasives Karzinom und im OP-Resektat finden sich invasive Tumoranteile.

Teilweise werden auch für einzelne Entitäten innerhalb dieser beiden Gruppen Upgrade-Raten angegeben.

2.6 Statistische Auswertung

Die Diagramme und Tabellen wurden in Microsoft® Excel 2016 und Microsoft® Word 2016 erstellt. Die statistischen Tests wurden in SAS® JMP 13.0.0 (2016)

durchgeführt. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Für nominale Daten wurde der Fisher-Test oder der Pearson χ^2 -Test angewandt. Als Globaltest bei mehreren Gruppen wurde ebenfalls der Pearson χ^2 -Test verwendet. Bei stetigen Daten wurden der T-Test für gleiche oder ungleiche Varianzen angewandt. Im Falle von drei zu vergleichenden Gruppen wurde zunächst der Drei-Stichproben-Test mittels Welch-Anova als Globaltest angewandt und bei statistisch signifikantem Ausgang die o.g. Zwei-Stichproben-Tests. Bei rechtsschief verteilten Daten wurde zuvor eine logarithmische Transformation durchgeführt. Binomiale Konfidenzintervalle wurden als 95%-Konfidenzintervalle angegeben und mit Statpages „Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals“ (53) berechnet. Im Ergebnisteil wurde für jeden p-Wert der zugrundeliegende statistische Test angegeben.

Es wurden unterschiedliche Beobachtungseinheiten für die statistischen Auswertungen verwendet. Der Original-Datensatz beinhaltet die in der Anzahl größte Beobachtungseinheit „Biopsie“ ($n(B)=2051$). Bei der Verwendung der Beobachtungseinheiten mit geringerer Anzahl wurden entsprechend die sonst doppelt gewerteten Biopsien aus der Berechnung ausgeschlossen, um die Beobachtungsgleichheit zu wahren.

Berechnungen mit der Beobachtungseinheit „Läsion“ (z.B. radiologische Größe, Konfiguration, BI-RADS®-Klassifikation) beziehen sich im Falle von zwei ipsilateralen Biopsien darauf, ob im Biopsieprotokoll eine kontinuierliche mammografische Läsion oder zwei voneinander distante Läsionen angegeben wurden ($n(L)=1991$). Bei Berechnungen mit der Beobachtungseinheit „Patientin“ beziehen sich die Berechnungen (z.B. Alter, therapeutisches Vorgehen, TNM-Klassifikation) auf einen Fall. Ein Fall entspricht einer Patientin mit einer oder mehrerer ipsilateraler STVB bis zur abschließenden OP oder dem Ende des Follow-Ups. Lagen bilaterale Befunde vor oder wurde nach abschließender OP oder bei nicht durchgeführtem Follow-Up zu einem späteren Zeitpunkt erneut biopsiert, wurde dies als jeweils eigener Fall gewertet. Die Anzahl dieser Patientinnen/Fälle beträgt $n(P)=1953$. Im Ergebnisteil wurde für jede Statistik angegeben, welche Beobachtungseinheit verwendet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich von gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte

Abbildung 7: Flussdiagramm zum Vergleich von gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte

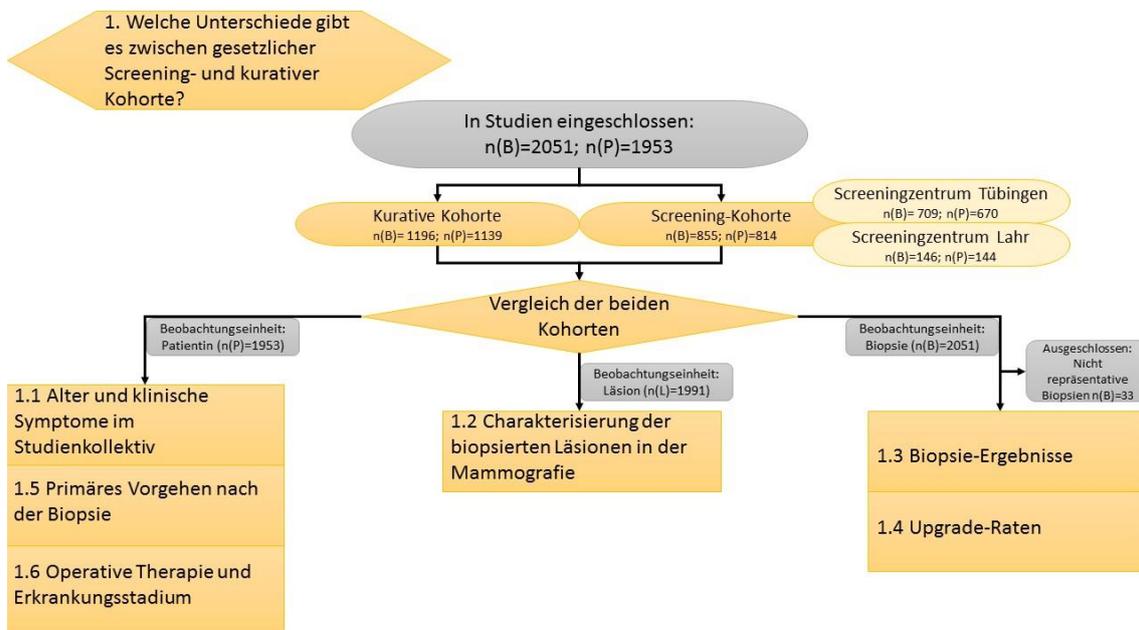


Abbildung 7: Flussdiagramm zum Vergleich von gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte. **Abkürzungen:** n(B)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie; n(L)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Läsion; n(P)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Patientin/Fall.

3.1.1 Studienkollektiv

Die Patientinnen waren im Mittel 56,9 Jahre alt (Standardabweichung SD=9,5). Die Altersverteilung der Patientinnen ist in *Abbildung 8* dargestellt. Die Mittelwerte lagen in der kurativen Kohorte bei 56,2 (SD=11,3) und in der Screening-Kohorte bei 57,8 Jahren (SD=6,0). In der kurativen Kohorte waren 564 der 1139 Patientinnen im für das gesetzliche Screening berechtigten Alter von 50-69 Jahren. 386 Patientinnen waren unter 50 Jahre, 189 Patientinnen über 69 Jahre alt. In der Screening-Kohorte lagen bis auf vier Patientinnen (70 bzw. 71 Jahre) alle im Bereich zwischen 50 und 69 Jahren.

Abbildung 8: Alter der Patientinnen bei der Biopsie

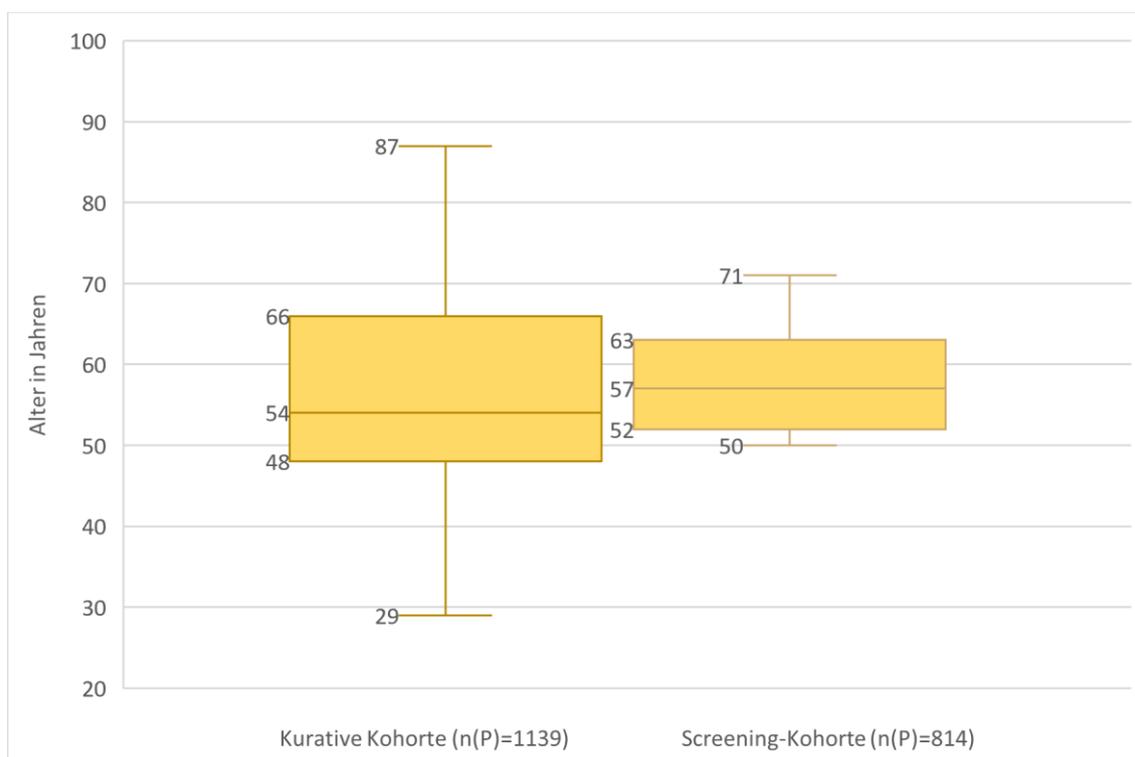


Abbildung 8: Alter der Patientinnen bei der Biopsie (n(P)=1953). Angegebene Werte von oben nach unten in Jahren: Maximum, 75%-Quantil, Median, 25%-Quantil, Minimum. Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Ausgeschlossen: -

Klinische Symptome in der ipsilateralen Brust wurden in der kurativen Kohorte bei 61 (5,4%), in der Screening-Kohorte bei 13 (1,6%) Fällen dokumentiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinische Symptome

Klinische Symptome	Alle Fälle (n(P)=1953)	Kurative Kohorte (n(P)=1139)	Screening-Kohorte (n(P)=814)
Keine (n(P), (%))	1879 (96,2)	1078 (94,6)	801 (98,4)
Vorhanden (n(P), (%))	74 (3,8)	61 (5,4)	13 (1,6)
Tastbefund (n(P))	46	37	9
Mamillensekretion (n(P))	14	12	2
Mammillenekzem (n(P))	6	6	0
Sonstige (n(P))	8	6	2

Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Ausgeschlossen: -

Innerhalb der Screening-Kohorte gab es aus dem Screening-Zentrum Tübingen 670 und aus dem Screening-Zentrum Lahr 144 Zuweisungen zur STVB. Es bestanden keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung der Patientinnen. Klinische Symptome wurden jedoch bei den Fällen aus Lahr mit 4,9% (n(P)=7) häufiger dokumentiert als aus Tübingen mit 0,9% (n(P)=6).

3.1.2 Biopsierte Läsionen in der Mammografie

Es wurden insgesamt 1991 mammografisch suspekten Läsionen biopsiert. Bei 1855 der 1953 Fälle (90,4%; Kurativ: 90,5%, Screening: 90,4%) handelte es sich um eine singuläre STVB einer Läsion in der ipsilateralen Brust. In 38 Fällen (Kurativ: n(P)=22, Screening: n(P)=16) wurden zwei ipsilaterale, jedoch mammografisch voneinander distante Läsionen biopsiert. In 60 Fällen (Kurativ: n(P)=35, Screening: n(P)=25) wurden zwei Biopsien einer mammografischen Läsion durchgeführt, z.B. jeweils eine Biopsie am mamillennahen und eine am mamillenfernen Anteil.

Bei den 1991 biopsierten Läsionen handelte es sich mit einer überwiegenden Mehrheit (n(L)=1762, 88,5% aller Läsionen) um BI-RADS®-4-Läsionen mit MK ohne begleitende Opazität. Dies galt sowohl für die kurative Kohorte (n(L)=1002, 86,3%) als auch für die Screening-Kohorte (n(L)=760, 91,6%). Weitere Informationen zu den radiologischen Läsionen finden sich in folgender *Tabelle 4*.

Tabelle 4: Charakterisierung der biopsierten Läsionen

Charakterisierung der biopsierten Läsionen		Alle biopsierten Läsionen (n(L)=1991)		Kurative Kohorte (n(L)=1161)		Screening-Kohorte (n(L)=830)	
Konfiguration		n	%	n	%	n	%
Nur MK		1858	93,32	1079	92,94	779	93,86
MK+Opazität		81	4,07	54	4,65	27	3,25
Nur Opazität		52	2,61	28	2,41	24	2,89
BI-RADS®-Klassifikation							
3		26	1,31	24	2,07	2	0,24
4		1877	94,27	1073	92,42	804	96,87
5		88	4,42	64	5,51	24	2,89
Mammo- grafische Größe		mm		mm		mm	
Median		11		11		12	
IQ		16		19		14	
25%-Quantil		7		6		7	
75%-Quantil		23		25		21	
Min.		2		2		2	
Max.		140		130		140	

Beobachtungseinheit: Mammografische Läsion. Ausgeschlossen: -

Die Unterschiede in der BI-RADS®-Klassifikation der Läsionen waren statistisch signifikant ($p < .0001$ nach χ^2 -Test). In der kurativen Kohorte wurde sowohl die

Einstufung einer Läsion in BI-RADS®-3 als auch BI-RADS®-5 statistisch signifikant häufiger vorgenommen als in der Screening-Kohorte ($p=.0004$ und $p=.005$ nach χ^2 -Test), BI-RADS®-4 dagegen seltener ($p<.0001$ nach χ^2 -Test). Konfiguration und Läsionsgröße waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p=.25$ nach χ^2 -Test bzw. $p=.41$ nach T-Test für ungleiche Varianzen nach logarithmischer Transformation).

3.1.3 Biopsie-Ergebnisse

Es wurden 2051 Biopsien durchgeführt, 1196 in der kurativen Kohorte und 855 in der Screening-Kohorte.

2018 der 2051 Biopsien (98,4%) wurden als repräsentativ eingestuft, 33 Biopsien (1,6%) waren nicht repräsentativ (Kurativ: $n(B)=23$ (1,9%); Screening: $n(B)=10$ (1,2%). Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren nicht statistisch signifikant ($p=.18$ nach χ^2 -Test).

Insgesamt waren unter den repräsentativen Biopsien 705 (34,9%) maligne Ergebnisse. Wurden neben malignen Biopsien auch B3- und B4-Ergebnisse als positive Biopsie definiert, handelte es sich bei 1056 (52,3%) Biopsien im Gesamtkollektiv um Biopsien mit positivem Ergebnis. Die Unterschiede zwischen den Kohorten sind den *Abbildung 9* und *Abbildung 10* zu entnehmen. Diese waren weder für die Malignitätsrate ($p=.21$), noch für die Rate an positiven Biopsien ($p=.52$) statistisch signifikant nach χ^2 -Test.

Abbildung 9: Malignitätsrate (=B5-Biopsien)

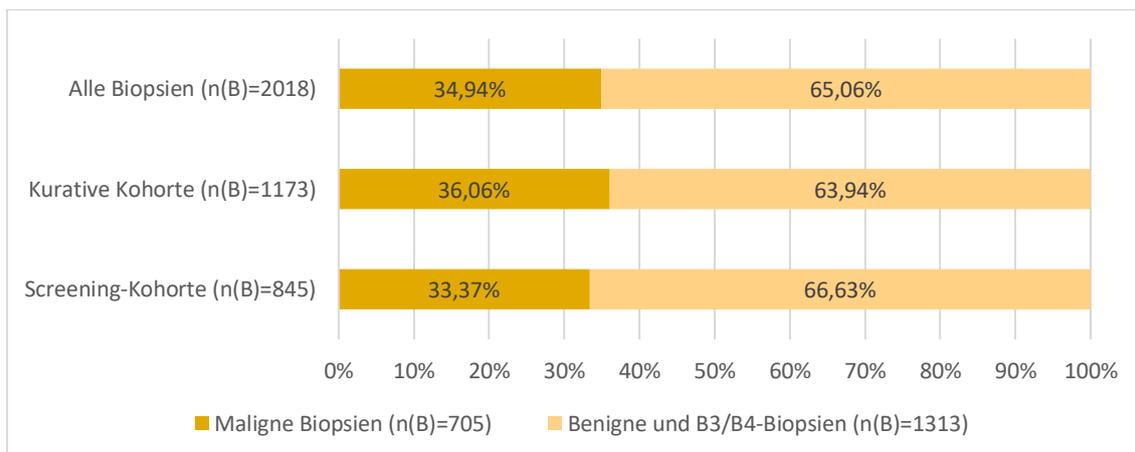


Abbildung 9: Malignitätsrate (=B5-Biopsien). Konfidenzintervalle: Gesamt: 32,9%-37,1%; Kurative Kohorte: 33,3%-38,9%; Screening-Kohorte: 30,2%-36,7%. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: Nicht repräsentative Biopsien (n(B)=33).

Abbildung 10: Rate an Biopsien mit positivem Ergebnis (=B3, B4, B5)

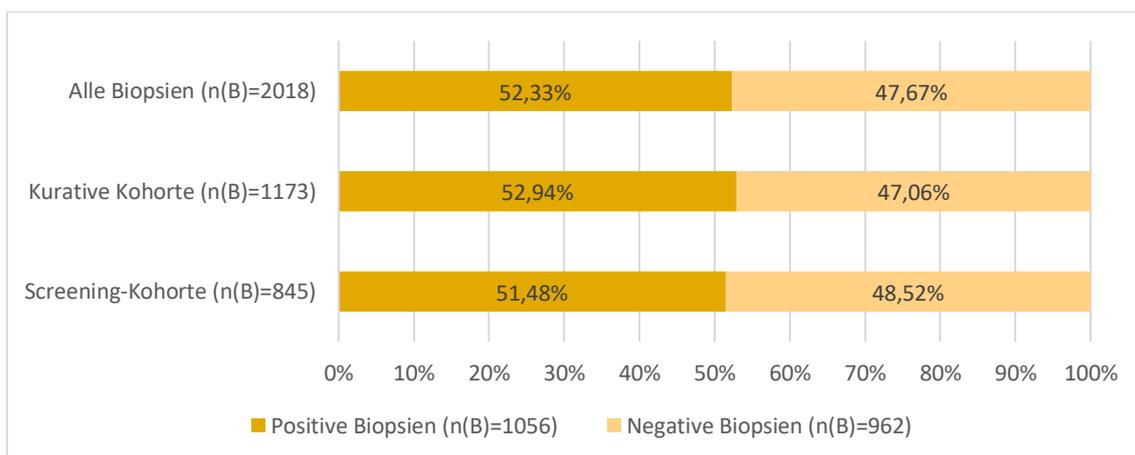


Abbildung 10: Rate an Biopsien mit positivem Ergebnis (=B3, B4, B5). Konfidenzintervalle: Gesamt: 50,1%-54,5%; Kurative Kohorte: 50,0%-55,8%; Screening-Kohorte: 48,1%-54,9%. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: Nicht repräsentative Biopsien (n(B)=33).

Die Malignitätsraten in den BI-RADS®-Kategorien sind der folgenden *Abbildung 11* zu entnehmen.

Abbildung 11: Malignitätsrate in den BI-RADS®-Kategorien

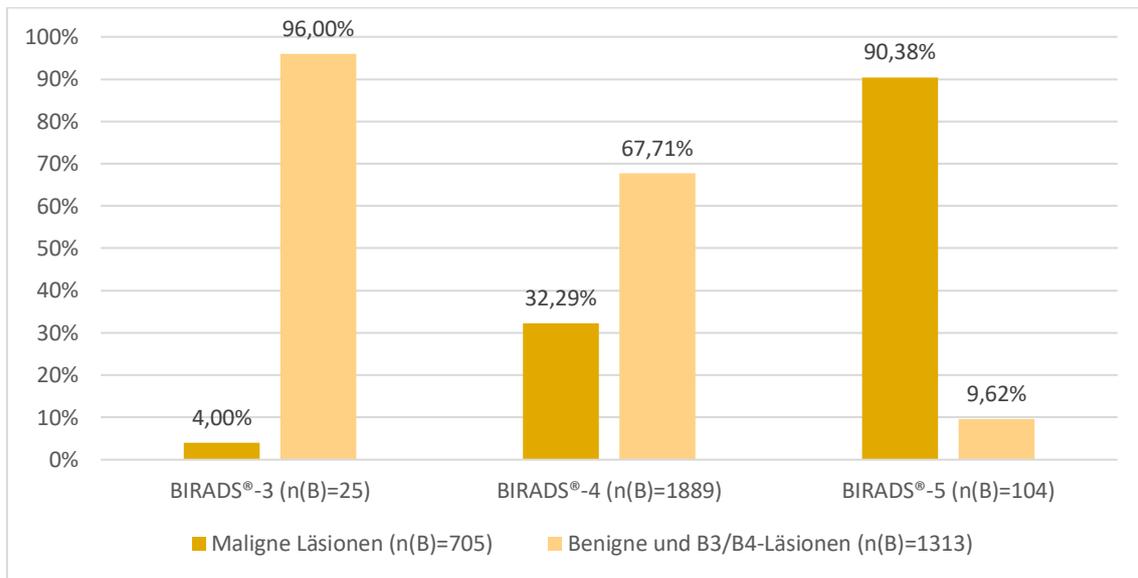


Abbildung 11: Malignitätsrate in den BI-RADS®-Kategorien (n(B)=2018). *Konfidenzintervalle: BI-RADS®-3: 0,1%-20,4%; BI-RADS®-4: 30,2%-34,5%; BI-RADS®-5: 83,0%-95,3%. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: Nicht repräsentative Biopsien (n(B)=33).*

Die Verteilung der B-Klassifikationen und histopathologischen Diagnosen der repräsentativen Biopsien (n(B)=2018) sind in der folgenden *Tabelle 5* zu finden. Die Unterschiede in der B-Klassifikation zwischen den beiden Kohorten waren nicht statistisch signifikant (=,62 nach chi²-Test).

Bei den nicht-repräsentativen Biopsien (n(B)=33) war das Ergebnis in 29 Biopsien benigne, in vier Fällen handelte es sich um LUBP (2x FEA, 1x ADH, 1x LIN1/2).

Tabelle 5: B-Kategorie und histopathologische Diagnose der repräsentativen Biopsien

B-Kategorie der repräsentativen Biopsien (n(B)=2018)				Histopathologische Diagnose		
	Gesamt (n(B), (% der repräsentativen Biopsien))	Kurative Kohorte (n(B), (% der Kohorte))	Screening-Kohorte (n(B), (% der Kohorte))		n(B)	% der B-Kategorie
Alle	2018 (100,00)	1173 (100,00)	845 (100,00)			
B1	3 (0,15)	1 (0,09)	2 (0,24)	Sonstige B1/2	3	100,00
B2	959 (47,52)	551 (46,97)	408 (48,28)	Adenose	405	42,23
				FzM	284	29,61
				FA	171	17,83
				Sonstige B1/2	97	10,1
				PL	2	0,21
B3	338 (16,75)	190 (16,20)	148 (17,51)	ADH	120	35,50
				FEA	111	32,84
				PL	42	12,43
				LIN1/2	36	10,65
				RN	23	6,80
				Sonstige B3	4	1,18
				LIN3	1	0,30
				Adenose	1	0,30
B4	13 (0,64)	8 (0,68)	5 (0,59)	ADH	10	76,92
				LIN3	2	15,38
				DCIS Grad 1	1	7,69
B5a	536 (26,56)	316 (26,94)	220 (26,04)	DCIS Grad 3	251	46,83
				DCIS Grad 2	209	38,99
				DCIS Grad 1	70	13,06
				LIN3	5	0,93
				ADH	1	0,19
B5b	169(8,37)	107 (9,12)	62 (7,34)	IDC(NST)	134	79,29
				ILC	17	10,06
				ITC	7	4,14
				IMC	6	3,55
				Gemischt	5	2,96

Sonstige B1/B2-Läsionen (alphabetisch): Floride duktale Hyperplasie, Fremdkörperreaktion, Galaktophoritis, Gewöhnliche duktale Hyperplasie (UDH), Lipomatöse Atrophie, Liponekrose, lipomatöse Stromametaplasie, Narbe, periduktale Sklerose, Zyste, Sonstige B3-Läsionen (alphabetisch): Hämangiom, muzinöse Metaplasie, Mykozelenartige Läsion. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: Nicht repräsentative Biopsien (n(B)=33).

3.1.4 Upgrade-Raten

Bei den 114 Biopsien mit einer ADH ohne Malignität und nachfolgender Resektion wurde in 34 Fällen ein Upgrade zu einem Karzinom festgestellt. (Kurativ: n(B)=20, Screening: n(B)=14). Bei den 502 Biopsien mit einem DCIS und nachfolgender Resektion wurde in 94 Fällen ein Upgrade zu einem invasiven Karzinom festgestellt (Kurativ: n(B)=58, Screening: n(B)=36). Die Upgrade-Raten sind in der *Abbildung 12* und *Abbildung 13* dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren für beide Upgrade-Raten nicht statistisch signifikant ($p=.90$ und $p=.33$ nach χ^2 -Test).

Abbildung 12: ADH-Upgrade-Rate in Screening- und kurativer Kohorte

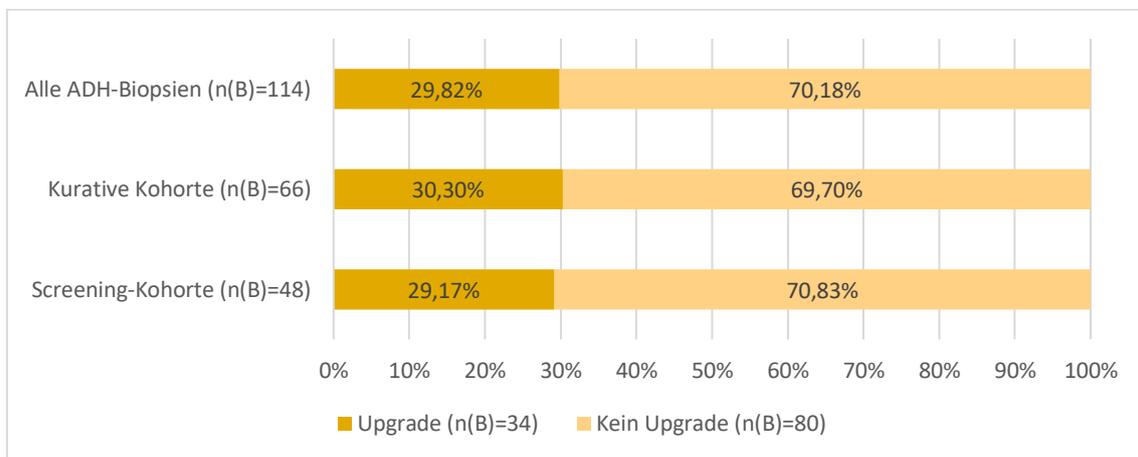


Abbildung 12: ADH-Upgrade-Rate in Screening- und kurativer Kohorte. Konfidenzintervalle: Alle ADH-Biopsien: 21,6%-39,1%; Kurative Kohorte: 19,6%-42,9%; Screening-Kohorte: 17,0%-44,1%. Beobachtungseinheit: Biopsie. Einschlusskriterien: Repräsentative Biopsien mit ADH als risikobestimmende Läsion in der B-Histologie und vorliegenden OP-Ergebnissen ohne neoadjuvante Therapie.

Abbildung 13: DCIS-Upgrade-Rate in Screening- und kurativer Kohorte

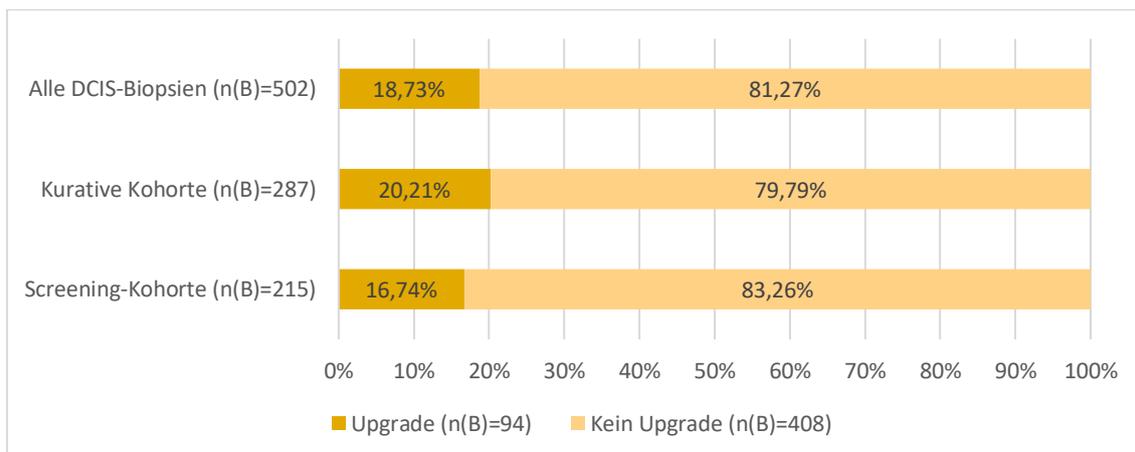


Abbildung 13: DCIS-Upgrade-Rate Screening- und kurativer Kohorte. *Konfidenzintervalle:* Alle DCIS-Biopsien: 15,4%-22,4%; Kurative Kohorte: 15,7%-25,3%; Screening-Kohorte: 12,0%-22,4%. *Beobachtungseinheit:* Biopsie. *Einschlusskriterien:* Repräsentative Biopsien mit DCIS ohne invasiver Komponente in der B-Histologie und vorliegenden OP-Ergebnissen ohne neoadjuvante Therapie.

3.1.5 Primäres Vorgehen nach der Biopsie

2018 Biopsien bei 1924 Patientinnen waren repräsentativ und das weitere Vorgehen entsprach in fast allen Fällen dem in *Kapitel 2.3* beschriebenen leitliniengerechten Vorgehen (siehe *Abbildung 14*). Die üblichen Verlaufskontrollen 6-12 Monate nach B2-Biopsien und somit die Berechnung der falsch-negativen Biopsien wurde in dieser Doktorarbeit nicht weiterverfolgt (Begründung siehe *Kapitel 4.1.4* und *4.1.5*). Für diese wurde daher auch keine Lost-to-Follow-Up-Quote berechnet. Die Lost-to-Follow-Up-Quote für Patientinnen mit repräsentativen B3/B4-Biopsien war 16,0%, für B5a-Biopsien 4,6% und für B5b-Biopsien 1,2%. Bei nicht repräsentativen Biopsien betrug sie 30,3%.

Diese Berechnungen sowie die Angaben in *Abbildung 14* beziehen sich bei Patientinnen mit zwei STVB jeweils auf das malignere Biopsie-Ergebnis. Die Unterschiede zwischen den Kohorten bei der Verteilung der primären Vorgehensweise (Benigne, Lost-to-Follow-Up, Follow-Up, Operation) waren nicht statistisch signifikant ($p=.34$ nach χ^2 -Test).

Abbildung 14: Vorgehen nach der Biopsie

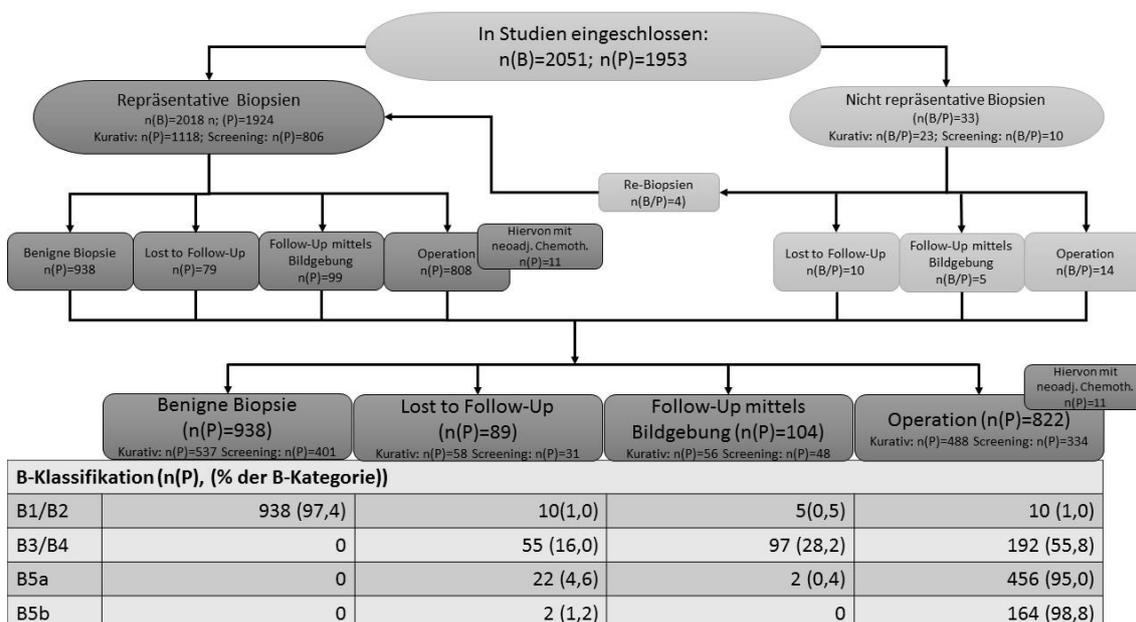


Abbildung 14: Vorgehen nach der Biopsie. n(B)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie; n(L)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Läsion; n(P)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Patientin/Fall. Bei Patientinnen mit zwei STVB beziehen sich die Angaben jeweils auf das malignere Biopsie-Ergebnis.

Das weitere Vorgehen bei den 33 nicht repräsentativen Biopsien ist ebenfalls der *Abbildung 14* zu entnehmen. Die histopathologischen Ergebnisse der Re-Biopsien (n(B)=4) waren: B5a (DCIS Grad 3), B3 (Papillomatöse Veränderungen), B2 (Adenose), B2 (FzM). Die endgültigen histopathologischen Diagnosen der Operationen nach nicht repräsentativen Biopsien (n(B/P)=14) waren: Zwei invasive Karzinome (ILC, IMC), ein nicht-invasives Karzinom (DCIS Grad 2), fünf LUBP (Zwei ADH, zwei FEA, eine LIN1/2) sowie sechs benigne OP-Ergebnisse.

Fünf Patientinnen mit nicht repräsentativen Biopsien wurden mittels Bildgebung verlaufskontrolliert. Bei zwei Patientinnen wurde im Nachbeobachtungszeitraum doch eine OP durchgeführt. Diese fand in beiden Fällen nach 6 Monaten statt. Bei einer Patientin fand sich im Bereich der Biopsiestelle ein DCIS, bei der anderen Patientin war das OP-Ergebnis benigne. Bei den drei weiteren Patientinnen wurde in der Nachbeobachtungszeit (6, 40 und 71 Monate) keine weitere Biopsie oder Operation durchgeführt.

3.1.6 Operative Therapie und Erkrankungsstadium

Insgesamt erhielten 822 Patientinnen nach STVB eine operative Therapie, hiervon wurden 717 in der UFK Tübingen operiert und 105 extern. Operiert wurden 488 Patientinnen aus der kurativen Kohorte und 334 aus der Screening-Kohorte. Elf Patientinnen erhielten vor der Operation eine neoadjuvante Chemotherapie. Diese befanden sich alle in der kurativen Kohorte.

Bei 567 der Patientinnen ohne neoadjuvante Therapie konnte eine brusterhaltende operative Therapie erreicht werden, 244 Patientinnen erhielten eine Mastektomie. *Abbildung 15* zeigt, dass in der kurativen Kohorte der Anteil der Mastektomien mit 36,7% deutlich höher war als in der Screening-Kohorte mit 19,5%. Diese Unterschiede waren für die Mastektomie-Rate gegenüber BET unter Ausschluss der Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie statistisch signifikant ($p < .0001$ nach χ^2 -Test). Innerhalb der kurativen Kohorte war die Mastektomie-Rate bei Frauen >69 Jahren mit 44,0% und bei Frauen <50 Jahren mit 41,5% nochmals deutlich höher als bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren mit 31,5%. Bei den Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie wurde in einem Fall eine BET, in zehn Fällen eine Mastektomie durchgeführt.

Abbildung 15: Operative Therapie

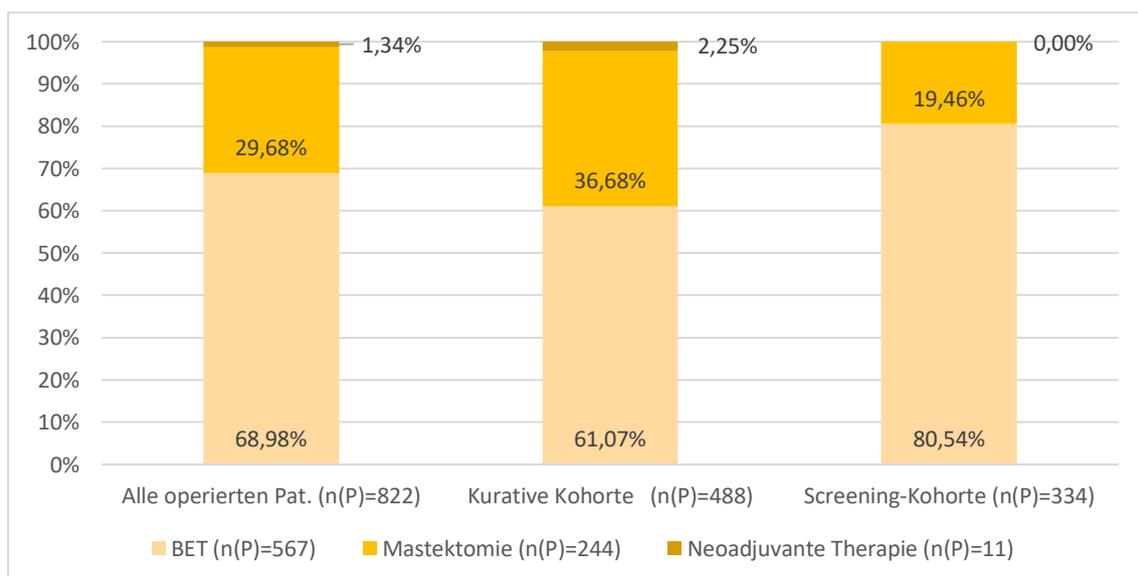


Abbildung 15: Operative Therapie. Konfidenzintervalle für die Mastektomie-Rate: Gesamt: 26,6%-32,9%; Kurative Kohorte: 32,4%-41,1%; Screening-Kohorte: 15,4%-24,1%. Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: Patientinnen mit operativer oder neoadjuvante Therapie unmittelbar nach Biopsie.

662 der 822 operierten Patientinnen (80,5%) erhielten eine abschließende TNM-Klassifikation im Pathologiebefund. Bei ihnen fand sich Tumorgewebe im OP-Resektat und/oder der vorangegangenen Biopsie in der ipsilateralen Brust. Bei 160 Patientinnen (19,5%) waren sowohl Biopsie- als auch OP-Ergebnis benigne. In der kurativen Kohorte waren dies 97 Patientinnen (19,9%), in der Screening-Kohorte 63 Patientinnen (18,9%). Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=.13$ nach χ^2 -Test).

Die detaillierten Angaben zum Erkrankungsstadium der Patientinnen mit Tumor finden sich in *Tabelle 6*. Zu beachten ist, dass sich in der kurativen Kohorte bei zwölf Patientinnen (3,1%) und in der Screening-Kohorte bei drei Patientinnen (1,1%) die malignere und damit für die TNM-Klassifikation verantwortliche Läsion distant von der mittels STVB biopsierten Läsion befand.

Der Anteil invasiver Karzinome sowie der Anteil nodal-positiver Karzinome sind der *Abbildung 16* und *Abbildung 17* zu entnehmen. Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren für den Anteil invasiver Karzinome nicht statistisch signifikant ($p=.08$ nach χ^2 -Test), für den Anteil nodal-positiver Karzinome jedoch statistisch signifikant ($p=.008$ nach χ^2 -Test). Patientinnen wurden als nodal-negativ gewertet, wenn beim Lymphknotenstaging keine Metastasen gefunden wurden (pN0), aber auch wenn kein Lymphknotenstaging durchgeführt wurde (pNX). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich in der L-Klassifikation (Lymphgefäßeinbruch/Lymphangiosis carcinomatosa): 27 Tumoren (4,08%) wurden als L1-klassifiziert, hiervon 23 (5,9%) in der kurativen Kohorte und vier (1,5%) in der Screening-Kohorte. Auch hier waren die Unterschiede statistisch signifikant ($p=.005$ nach χ^2 -Test). Fernmetastasen (cM1) wurden lediglich bei drei Patientinnen dokumentiert. Diese fanden sich alle bei Patientinnen in der kurativen Kohorte. Metastasensuspekte Befunde (cMX), zu denen keine endgültige Diagnose vorlagen, fanden sich bei fünf Patientinnen in der kurativen Kohorte und drei Patientinnen in der Screening-Kohorte.

Abbildung 16: Anteil invasiver Karzinome

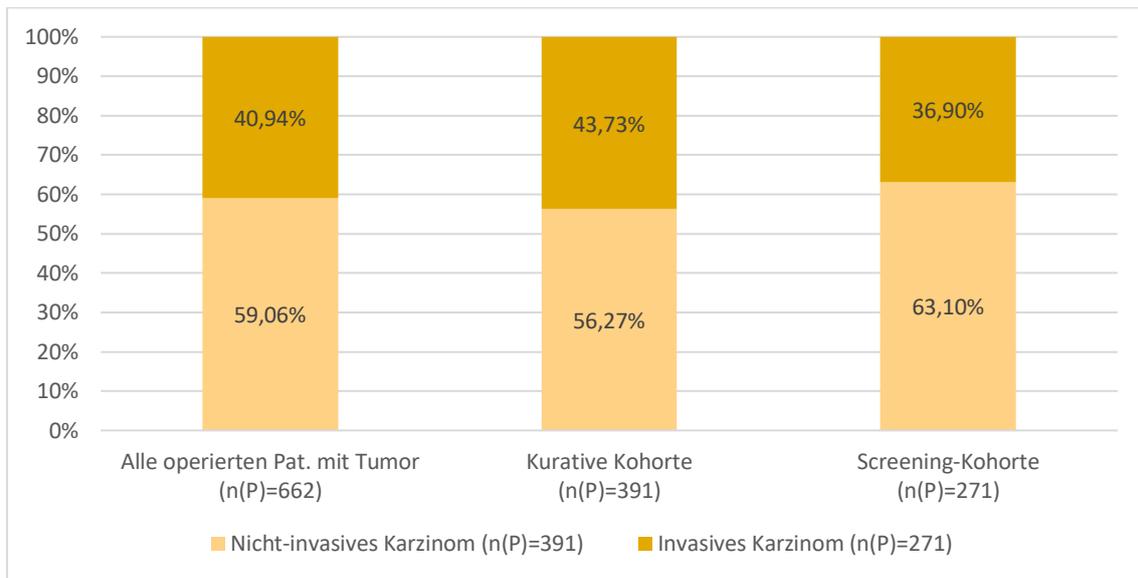


Abbildung 16: Anteil invasiver Karzinome. *Konfidenzintervalle:* Gesamt: 37,2%-44,8%; Kurative Kohorte: 38,8%-48,8%; Screening-Kohorte: 31,1%-43,0%. *Beobachtungseinheit:* Patientin/Fall. *Einschlusskriterien:* Operative oder neoadjuvante Therapie unmittelbar nach Biopsie mit TNM-Klassifikation im abschließenden Pathologie-Bericht.

Abbildung 17: Anteil nodal-positiver Karzinome

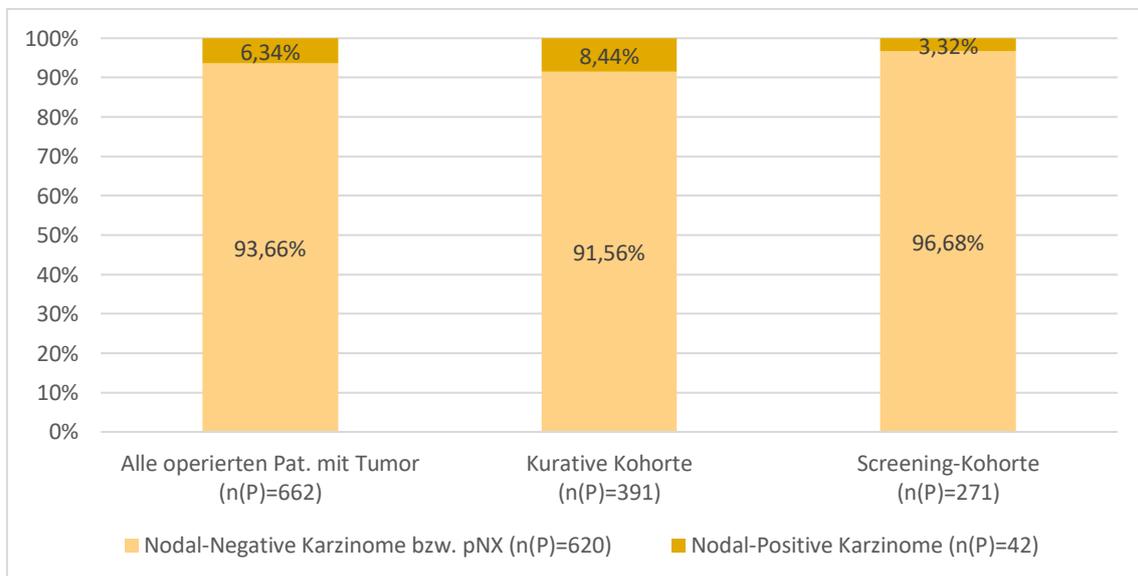


Abbildung 17: Anteil nodal-positiver Karzinome. *Konfidenzintervalle:* Gesamt: 4,6%-8,5%; Kurative Kohorte: 5,9%-11,7%; Screening-Kohorte: 1,5%-6,2%. *Beobachtungseinheit:* Patientin/Fall. *Einschlusskriterien:* Operative oder neoadjuvante Therapie unmittelbar nach Biopsie mit TNM-Klassifikation im abschließenden Pathologie-Bericht.

Insbesondere Patientinnen <50 Jahren hatten einen hohen Anteil fortgeschrittener Karzinome. Der Anteil invasiver Karzinome lag hier bei 47,9%, 14,9% der Tumore waren nodal-positiv. In dieser Gruppe fanden sich auch

jeweils etwa die Hälfte der pT2, pT3 und ypTX-Tumore, obwohl es sich nur um 18,3% der Patientinnen mit Tumor handelte.

Tabelle 6: TNM-Stadium und Rezidivstatus

pT-Kategorie		Alle operierten Pat. mit Tumor (n(P)=662)		Kurative Kohorte (n(P)=391)		Screening-Kohorte (n(P)=271)	
		n(P)	%	n(P)	%	n(P)	%
	pTis	391	59,06	220	56,27	171	63,10
	pT1mic	30	4,53	18	4,60	12	4,43
	pT1a	90	13,60	54	13,81	36	13,28
	pT1b	53	8,01	33	8,44	20	7,38
	pT1c	62	9,37	37	9,46	25	9,23
	pT2	20	3,02	16	4,09	4	1,48
	pT3	5	0,76	2	0,51	3	1,11
	ypTX	11	1,66	11	2,81	0	0,00
pN-Kategorie							
	pN0	416	62,84	248	63,43	168	61,99
	pN1	32	4,83	25	6,39	7	2,58
	pN2	8	1,21	6	1,53	2	0,74
	pN3	2	0,30	2	0,51	0	0,00
	pNX	204	30,82	110	28,13	94	34,69
pL-Kategorie							
	L0	635	95,92	368	94,12	267	98,52
	L1	27	4,08	23	5,88	4	1,48
cM-Kategorie							
	cM0	651	98,34	383	97,95	268	98,89
	cM1	3	0,45	3	0,77	0	0,00
	cMX	8	1,21	5	1,28	3	1,11
Rezidiv							
	r1	47	7,10	47	12,02	0	0,00
	r0	615	92,90	344	87,98	271	100,00

Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: Operative oder neoadjuvante Therapie unmittelbar nach Biopsie mit TNM-Klassifikation im abschließenden Pathologie-Bericht.

391 Patientinnen wurden in die Kategorie pTis eingestuft. Die histopathologischen Diagnosen finden sich in *Tabelle 7*. Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren diesbezüglich nicht statistisch signifikant ($p=0,65$ nach χ^2 -Test). Für 377 dieser Patientinnen lagen Angaben zur maximalen Größenausdehnung des Tumors im OP-Resektat vor. Die Größenkennwerte zum Vergleich der beiden Kohorten sind ebenfalls der *Tabelle 7* zu entnehmen. Die

Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=.45$ nach T-Test für ungleiche Varianzen nach logarithmischer Transformation).

Tabelle 7: Histologisches Grading und Größe der reinen nicht-invasiven Karzinome.

		Gesamt		Kurative Kohorte		Screening-Kohorte	
Dignität		n(P)=391	%	n(P)=220	%	n(P)=171	%
	LIN1-3	6	1,5	3	1,4	3	1,8
	DCIS Grad 1	45	11,5	22	10,0	23	13,5
	DCIS Grad 2	155	39,6	86	39,1	69	40,4
	DCIS Grad 3	185	47,3	109	49,5	76	44,4
Größe		n(P)=377	%	n(P)=212	mm	n(P)=165	mm
	Median		23		25		20
	IQ		33,5		37,5		29
	25%-Quantil		11		10,25		11
	75%-Quantil		44,5		47,75		40
	Min.		1		1		1
	Max.		150		150		110

Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: Operative oder neoadjuvante Therapie unmittelbar nach Biopsie mit pTis-Klassifizierung im abschließenden Pathologiebericht. Die Angaben zur Größe fehlten bei 14 Patientinnen.

3.2 Vergleich der Nadelgrößen

Abbildung 18: Flussdiagramm zum Vergleich der Nadelgrößen

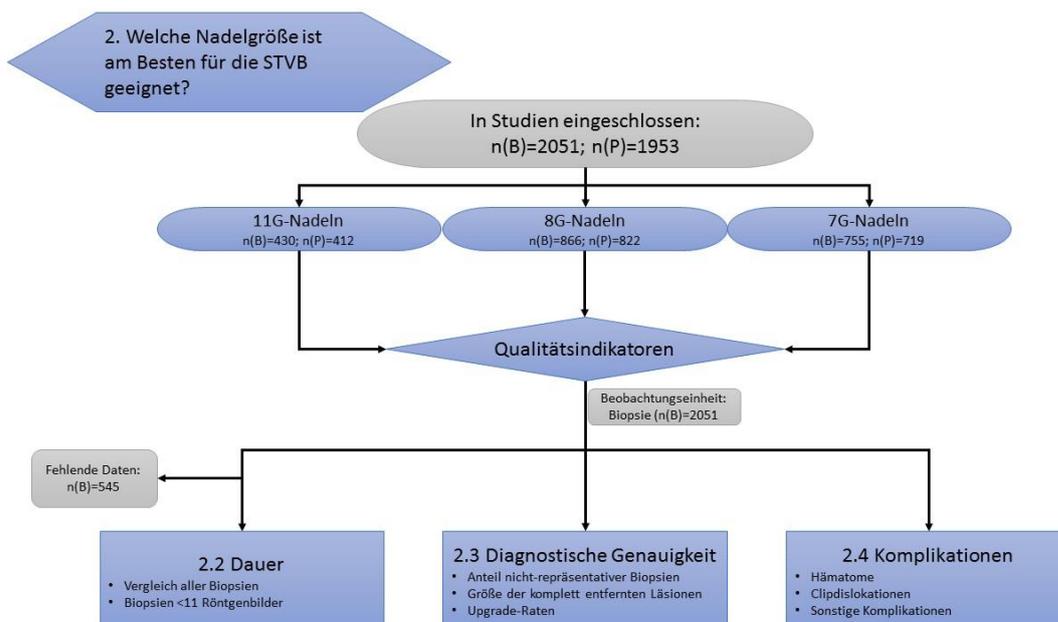


Abbildung 18: Flussdiagramm zum Vergleich der Nadelgrößen. Abkürzungen: n(B)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie; n(P)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Patientin/Fall.

3.2.1 Technische Daten und Vergleich der Gruppen

Es wurden 430 STVB mit der Nadelgröße 11G, 866 STVB mit der Größe 8G und 755 STVB mit 7G-Nadeln durchgeführt (Informationen zu Zeitraum und verwendeten Geräten siehe *Kapitel 2.2.2*).

Im Rahmen einer STVB wurden im Mittel 10,5 (SD=2,1) Röntgenbilder auf dem Stereotaxietisch erstellt. Es handelte sich um mindestens 7 bis maximal 30 Röntgenaufnahmen. Zwischen den drei Nadelgrößen gab es keine wesentlichen Unterschiede. Die Anzahl der entnommenen Stanzen und Mikrokalk-enthaltender Stanzen ist der *Tabelle 8* zu entnehmen.

Tabelle 8: Entnommene Stanzen und Anteil der Stanzen mit Mikrokalk

		11G (n(B)=430)	8G (n(B)=866)	7G (n(B)=755)
Entnommene Stanzen (n(B)=2051)	M	23,7	12,1	8,7
	SD	4,7	3,3	2,7
		11G (n(B)=428)	8G (n(B)=834)	7G (n(B)=737)
Stanzen mit Mikrokalk (Biopsien reiner Opazitäten ausgeschlossen, somit n(B)=1999)	M	7,6	5,5	4,0
	SD	3,9	2,5	2,0
	Anteil an entnommenen Stanzen im Mittel (%)	33,0	46,9	47,3

Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: -

Informationen zu Patientinnen-Alter, klinischen Symptomen, den biopsierten Läsionen und Biopsie-Ergebnissen finden sich folgender *Tabelle 9*.

Tabelle 9: Deskriptive Informationen zu den Patientinnen und Läsionen bei unterschiedlicher Größe der Biopsienadel

		11G (n(B)=430)	8G (n(B)=866)	7G (n(B)=755)
Kohorte				
	Kurative Kohorte (n(B), (%))	293(68,1)	465(53,7)	438(58,0)
	Screening-Kohorte (n(B), (%))	137(31,9)	401(46,3)	317(42,0)
Alter bei Biopsie				
	Mittelwert (Jahre)	55,6	57,3	57,2
	SD (Jahre)	9,4	9	9,9
Klinische Symptome				
	Nicht vorhanden (n(B), (%))	416(96,7)	832(96,1)	727(96,3)
	Vorhanden (n(B), (%))	14(3,3)	34(3,9)	28(3,7)
Konfiguration				
	Nur Mikrokalk (n(B), (%))	413(96,1)	802(92,6)	701(92,9)
	Mikrokalk+Opazität (n(B),(%))	15(3,5)	32(3,7)	36(4,8)
	Nur Opazität (n(B), (%))	2(0,5)	32(3,7)	18(2,4)
BI-RADS®-Kategorie				
	3 (n(B), (%))	7(1,6)	9(1,0)	10(1,3)
	4 (n(B), (%))	400(93,0)	814(94,0)	706(93,5)
	5 (n(B), (%))	23(5,4)	43(5,0)	39(5,2)
Mammografische Läsionsgröße				
	Median (mm)	10	12	12
	Interquartilsabstand (mm)	15,3	20	18
	Min. (mm)	2	2	2
	Max. (mm)	120	140	140
B-Klassifikation				
	B1 (n(B), (%))	1(0,2)	4(0,5)	4(0,5)
	B2 (n(B), (%))	210(48,8)	402(46,4)	370(49,0)
	B3 (n(B), (%))	92(21,4)	138(15,9)	112(14,8)
	B4 (n(B), (%))	3(0,7)	8(0,9)	2(0,3)
	B5a (n(B), (%))	98(22,8)	246(28,4)	192(25,4)
	B5b (n(B), (%))	26(6,1)	68(7,9)	75(9,9)

Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: -

3.2.2 Biopsie-Dauer

Die Unterschiede zwischen den Nadelgrößen bei der Dauer der Biopsie sind *Abbildung 19* zu entnehmen. Die Dauer bezieht sich auf die Zeit zwischen erstem und letztem Röntgenbild der Biopsieprozedur. Bei den ersten 545 Biopsien (hiervon 11G: n(B)=312, 8G: n(B)=233, 7G: n(B)=0) wurden die Zeiten in Centricity® nicht dokumentiert, daher wurden diese aus den Berechnungen

ausgeschlossen. Die Unterschiede waren für alle Paare statistisch signifikant ($p < .0001$ nach T-Test für gleiche Varianzen nach logarithmischer Transformation).

Abbildung 19: Biopsie-Dauer

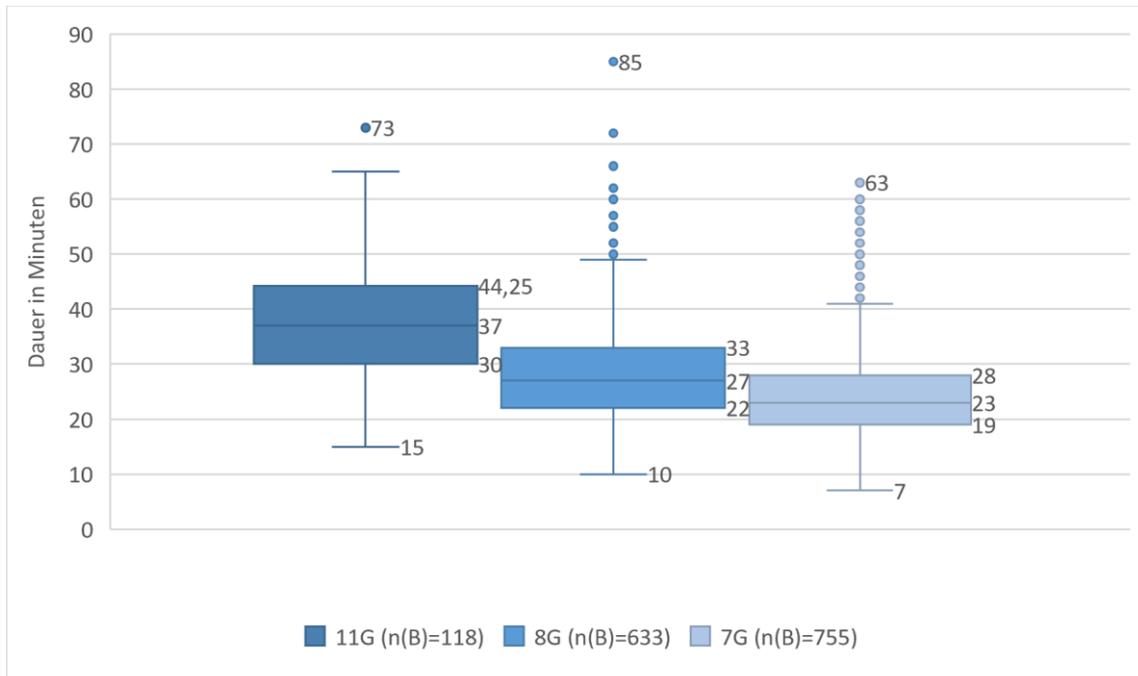


Abbildung 19: Biopsie-Dauer (n(B)=1506). Angegebene Werte von oben nach unten in Minuten: Maximum, 75%-Quantil, Median, 25%-Quantil, Minimum. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: Aufgrund nicht erfolgter Dokumentation in Centricity® fehlen die Daten der ersten 545 Biopsien.

Die Berechnung wurde zusätzlich für die Fälle durchgeführt, bei denen nicht mehr als 10 Röntgenbilder erstellt wurden (siehe *Abbildung 20*). Hier wurde davon ausgegangen, dass die Dauer dem tatsächlichen Biopsievorgang entsprach und keine größere Verzögerung durch Probleme beim Auffinden der Läsion bestanden. Auch hier waren die Unterschiede für alle Paare statistisch signifikant ($p < .0001$ nach T-Test für gleiche Varianzen nach logarithmischer Transformation).

Abbildung 20: Biopsie-Dauer bei Biopsien mit <11 Röntgen-Aufnahmen

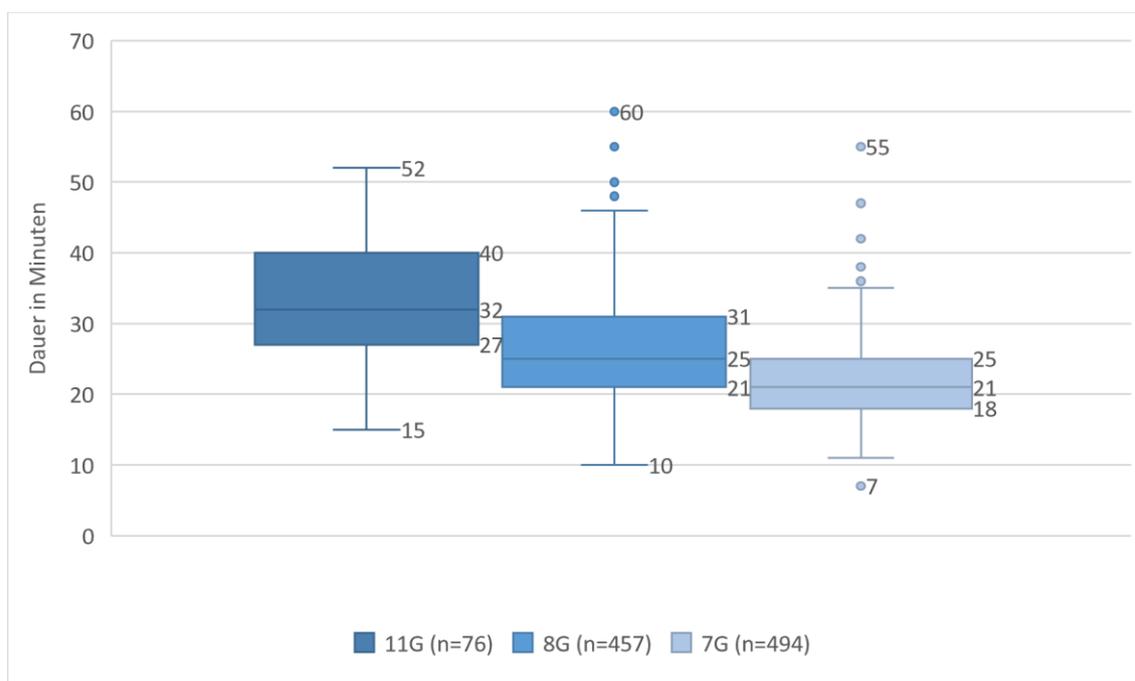


Abbildung 20: Biopsie-Dauer bei Biopsien mit <11 Röntgen-Aufnahmen (n(B)=1027). Angegebene Werte von oben nach unten in Minuten: Maximum, 75%-Quantil, Median, 25%-Quantil, Minimum. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: Aufgrund nicht erfolgter Dokumentation in Centricity® fehlen die Daten der ersten 545 Biopsien.

3.2.3 Diagnostische Genauigkeit

2018 von 2051 Biopsien (98,4%) wurden als repräsentativ eingestuft, 33 Biopsien (1,6%) waren nicht repräsentativ. Bei 732 STVB (35,7%) wurde die mammografische Läsion durch die Biopsie komplett entfernt, bei 1286 (62,7%) anteilig. Die Unterschiede zwischen den Nadelgrößen sind der *Abbildung 21* zu entnehmen. Bei den 11G-Biopsien war der Anteil komplett entfernter Läsionen am geringsten und der Anteil nicht repräsentativer Biopsien am größten. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p=.28$ nach χ^2 -Test).

Abbildung 21: Anteil kompletter, anteiliger und nicht repräsentativer Entfernung der mammografischen Läsion

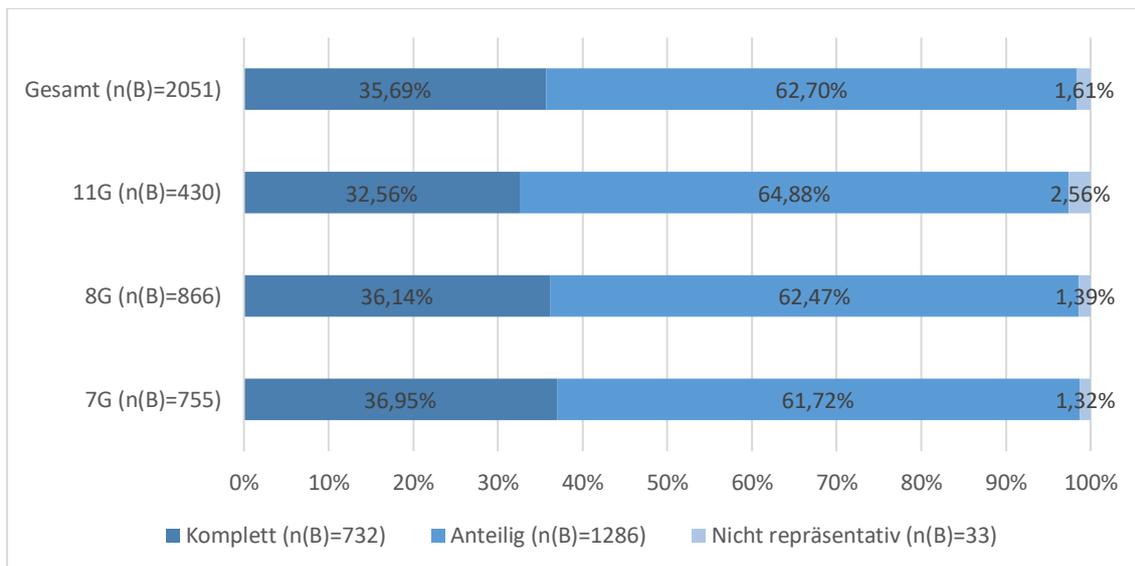


Abbildung 21: Anteil kompletter, anteiliger und nicht repräsentativer Entfernung der mammografischen Läsion. Konfidenzintervalle komplette Entfernung: Gesamt: 33,6%-37,8%; 11G: 28,2%-37,2%; 8G: 32,9%-39,4%; 7G: 33,5%-40,1%. Konfidenzintervalle nicht repräsentative Biopsie: Gesamt: 1,1%-2,3%; 11G: 1,3%-4,5%; 8G: 0,7%-2,4%; 7G: 0,6%-2,4%. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: -

In *Abbildung 22* wurde die Größe der 732 komplett biopsierten mammografischen Läsionen in die Gruppen 0-10mm, 11-20mm und >20mm eingeteilt. Bei den 11G-Biopsien war der Anteil der komplett entfernten Läsionen >10mm mit 12,9% am geringsten. Läsionen >20mm Größe konnten mit dieser Nadelgröße in keinem Fall komplett entfernt werden. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p=.19$ nach chi²-Test).

Abbildung 22: Mammografische Größe der bei der Biopsie komplett entfernten Läsionen

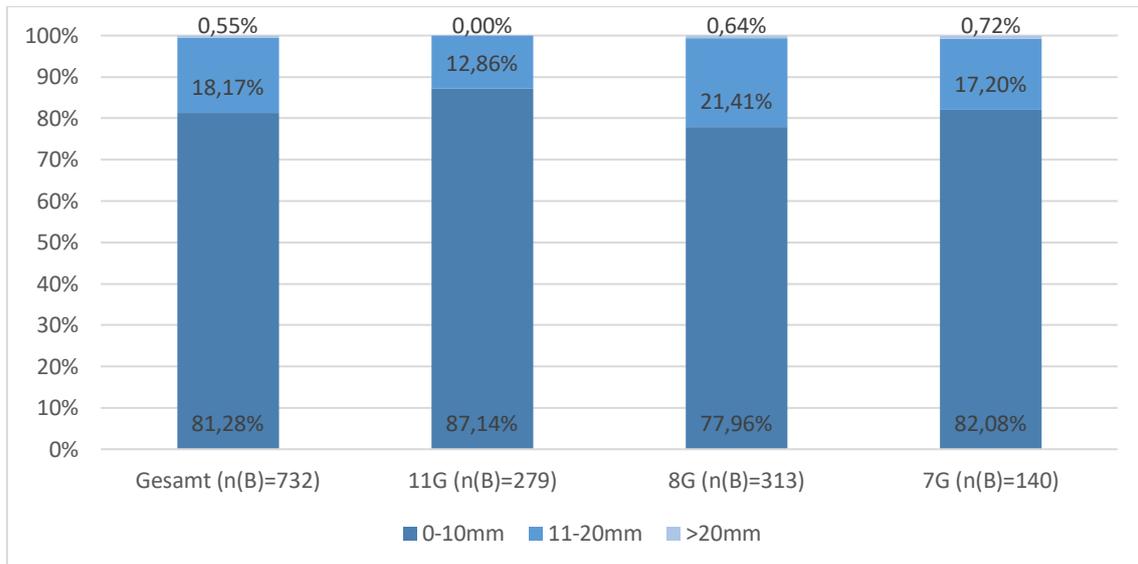


Abbildung 22: Mammografische Größe der bei der Biopsie komplett entfernten Läsionen.
Konfidenzintervalle komplett entfernte Läsionen >10mm: Gesamt: 16,0%-21,7%; 11G: 7,8%-19,6%; 8G: 17,6%- 27,1%; 7G: 13,6%-22,9%. Beobachtungseinheit: Biopsie. Einschlusskriterien: Komplette Entfernung der mammografischen Läsion durch die Biopsie.

Insgesamt gab es bei 114 ADH in der Biopsie-Histologie 34 ADH-Upgrades zu nicht-invasiven oder invasiven Karzinom (29,8%) und bei 502 reinen DCIS in der Biopsie 94 DCIS-Upgrades zum invasiven Karzinom (18,7%) (Definitionen siehe auch *Kapitel 2.5*). Die Unterschiede zwischen den Nadelgrößen finden sich in *Abbildung 23* und *Abbildung 24*. Bei beiden Upgrade-Raten waren die Unterschiede zwischen den Nadelgrößen nicht statistisch signifikant ($p=.77$ und $p=.58$ nach χ^2 -Test).

Abbildung 23: ADH-Upgrade-Rate der unterschiedlichen Nadelgrößen

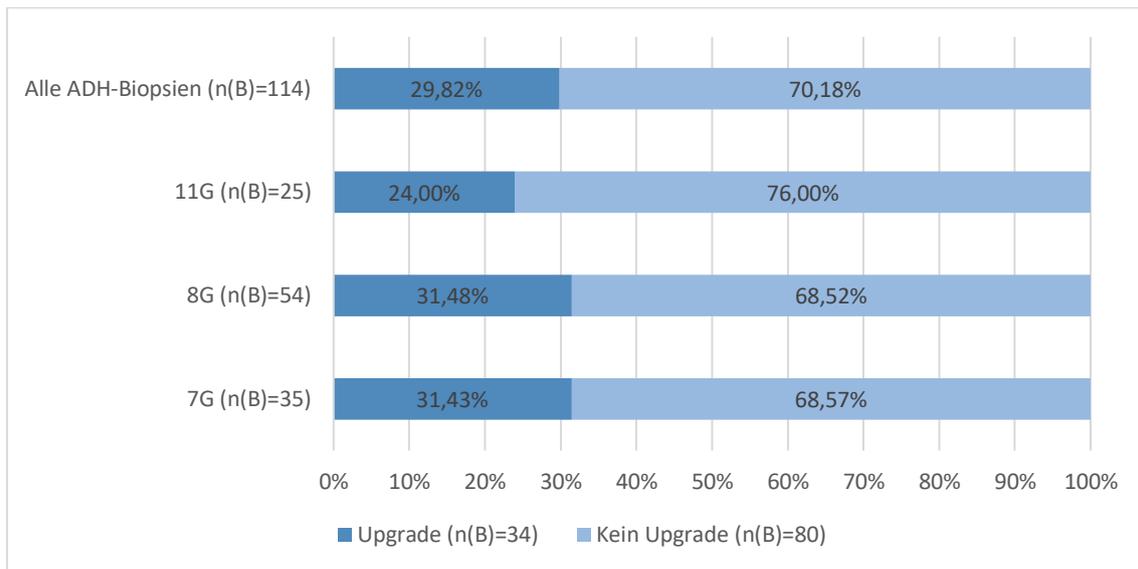


Abbildung 23: ADH-Upgrade-Rate der unterschiedlichen Nadelgrößen. *Konfidenzintervalle:* Alle ADH-Biopsien: 21,6%-39,1%; 11G: 9,4%-45,1%; 8G: 19,5%-45,6%; 7G: 16,9%-49,3% *Beobachtungseinheit:* Biopsie. *Einschlusskriterien:* Repräsentative Biopsien mit ADH als risikobestimmende Läsion in der B-Histologie und vorliegenden OP-Ergebnissen ohne neoadjuvante Therapie.

Abbildung 24: DCIS-Upgrade-Rate der unterschiedlichen Nadelgrößen

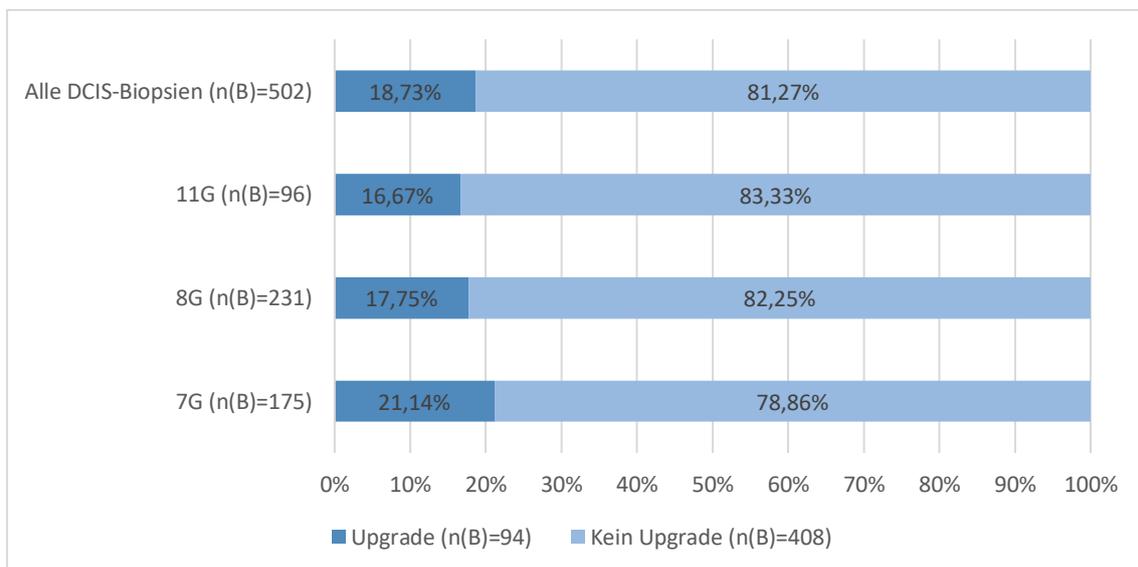


Abbildung 24: DCIS-Upgrade-Rate der unterschiedlichen Nadelgrößen. *Konfidenzintervalle:* Alle DCIS-Biopsien: 15,4%-22,4%; 11G: 9,8%-25,6%; 8G: 13,1%-23,3%; 7G: 15,4%-28,0%. *Beobachtungseinheit:* Biopsie. *Einschlusskriterien:* DCIS ohne invasiver Komponente in der B-Histologie und vorliegenden OP-Ergebnissen ohne neoadjuvante Therapie.

3.2.4 Komplikationen

1563 der 1875 eingelegten Clips (83,4%) kamen exakt an der Biopsiestelle (<=1cm entfernt) zum Liegen, 312 (16,6%) waren disloziert. Als Dislokation

wurden die Fälle gewertet, in denen die Clips entweder >1cm in der Kontrollmammografie von der Biopsiestelle entfernt oder gar nicht zu sehen waren (=extramammäre Dislokation). Letzteres war in 24 der 312 Clipdislokationen der Fall.

Die Verteilung der Clipdislokationen nach Nadelgröße ist in der *Abbildung 25* dargestellt. Biopsien mit 7G-Nadeln wiesen mit 23,3% die höchste Dislokationsrate auf. Die Unterschiede zwischen diesen und den 11G- bzw. 8G-Nadeln waren jeweils statistisch signifikant ($p=0.0002$ bzw. $p<0.0001$ nach χ^2 -Test). Die Unterschiede zwischen den 11G-Nadeln mit 13,3% und den 8G-Nadeln mit 12,2% waren nicht statistisch signifikant ($p=0.61$ nach χ^2 -Test).

Abbildung 25: Rate an Clipdislokationen

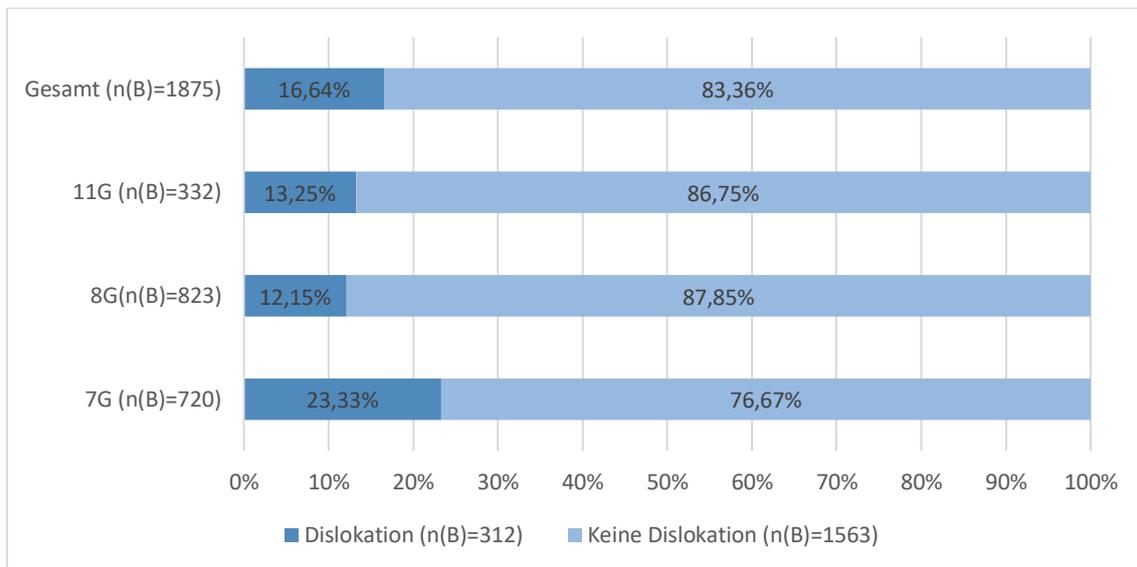


Abbildung 25: Rate an Clipdislokationen. *Konfidenzintervalle:* Gesamt: 15,0%-18,4%; 11G: 9,8%-17,4%; 8G: 10,0%-14,6%; 7G: 20,3%-26,6%. *Beobachtungseinheit:* Biopsie. *Einschlusskriterien:* Alle Biopsien, bei denen ein Clip eingelegt wurde.

Bei den 7G-Nadeln fanden sich bei den Biopsien mit Clipseinlage auch der größte Anteil nach extramammär dislozierten Clips (1,8%). Die Entfernung von der Biopsiestelle bei intramammären Clipdislokationen war jedoch vergleichbar (siehe *Tabelle 10*). Die Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant ($p=0.16$ nach χ^2 -Test bzw. $p=0.71$ nach Welch-Anova-Test).

Tabelle 10: Anzahl und Ausmaß der Clipdislokationen

Clipdislokationen insgesamt (n(B)=312)		11G (n(B)=44)	8G (n(B)=100)	7G (n(B)=168)
Nach Intramammär dislozierte Clips (n(B)=288)				
	Anzahl (n(B))	39	94	155
	Anteil an dislozierten Clips (%)	88,6	94	92,3
	Anteil an eingesetzten Clips (%)	11,8	11,4	21,5
Nach extramammär dislozierte Clips (n(B)=24)				
	Anzahl (n(B))	5	6	13
	Anteil an dislozierten Clips (%)	11,4	6	7,7
	Anteil an eingesetzten Clips (%)	1,5	0,7	1,8
Entfernung intramammär dislozierter Clips in mm (n(B)=288)				
	Median	25	22,5	25
	Interquartilsabstand	14	15,5	22
	25%-Quantil	16	16,75	18
	75%-Quantil	30	32,25	40
	Min.	12	11	11
	Max.	65	70	80

Beobachtungseinheit: Biopsie. Einschlusskriterien: Alle Biopsien, bei denen ein Clip eingelegt wurde.

Neben Clipdislokationen war die häufigste Komplikation ein Hämatom in der Kontrollmammografie. Insgesamt wurden 265 Hämatome in der Kontrollmammografie dokumentiert. Als klinisch relevante Hämatome wurden Hämatome ≥ 20 mm Größe gewertet (n=183).

In der 11G-Gruppe war der Anteil an Biopsien mit relevanten Hämatomen mit 7,7% am geringsten gegenüber 10,1% in der 8G- und 8,3% in der 7G-Gruppe (siehe *Abbildung 26*). Diese waren zudem kleiner als in der 8G- und 7G-Gruppe (siehe *Tabelle 11*). Beide Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (p=.29 nach chi²-Test und p=.058 nach Welch-Anova-Test).

Bei acht Hämatomen war eine operative Versorgung oder sonografische Punktion dokumentiert. Hierbei handelte es sich um jeweils vier Fälle in der 8G- und 7G-Gruppe. Diese Hämatome waren zwischen 46mm und 88mm groß.

Abbildung 26: Rate an relevanten postinterventionellen Hämatomen ($\geq 20\text{mm}$)

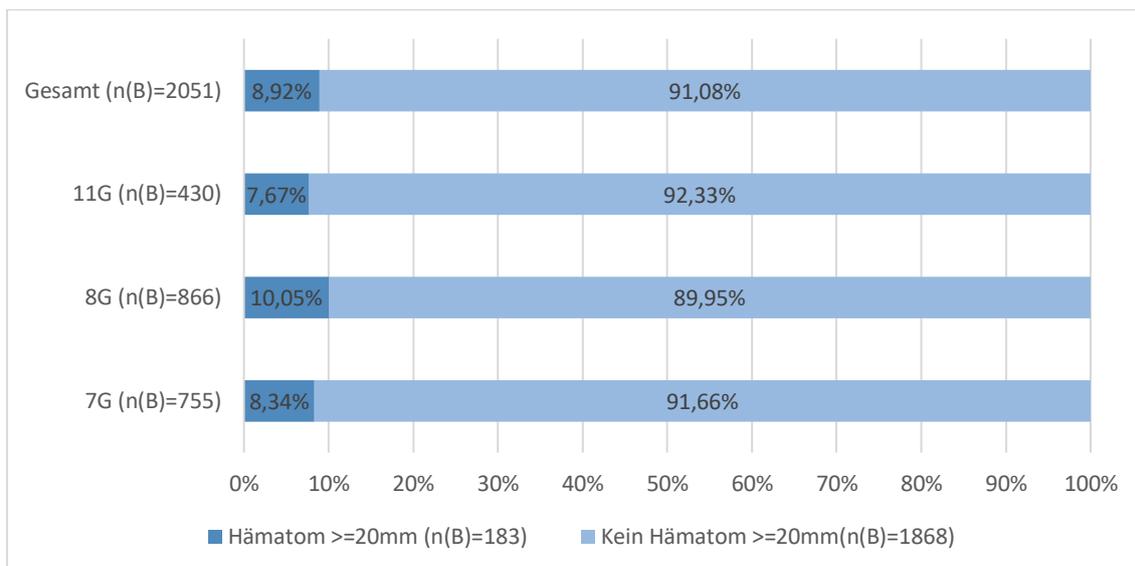


Abbildung 26: Rate an relevanten postinterventionellen Hämatomen ($\geq 20\text{mm}$). Konfidenzintervalle: Gesamt: 7,7%-10,2%; 11G: 5,3%-10,6%; 8G: 8,1%-12,2%; 7G: 6,5%-10,6%. Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: -

Tabelle 11: Größe der relevanten postinterventionellen Hämatome

Relevante postinterventionelle Hämatome (n(B)=183)	11G (n(B)=33)	8G (n(B)=87)	7G (n(B)=63)
Anteil Hämatome 20-39mm (n(B), (%))	27 (81,8)	55 (63,2)	35 (55,6)
Anteil Hämatome $\geq 40\text{mm}$ (n(B), (%))	6 (18,2)	32 (36,8)	28 (44,4)
Median (mm)	31	34	35
Interquartilsabstand (mm)	13	20	16
25%-Quantil (mm)	23	25	30
75%-Quantil (mm)	36	45	46
Min. (mm)	20	20	20
Max. (mm)	75	110	95

Beobachtungseinheit: Biopsie. Einschlusskriterien: Biopsien mit Hämatomen $\geq 20\text{mm}$.

In Tabelle 12 findet sich außerdem ein Überblick über weitere Komplikationen. Es wurden nur Komplikationen eingetragen, die negative Folgen für die Biopsie oder den postinterventionellen Verlauf für die Patientinnen hatten. Geringgradige Blutungen oder technische Defekte, die direkt behoben werden konnten, wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 12: Sonstige Komplikationen

Sonstige Komplikationen insgesamt (n(B)=43)	11G (n(B)=15)	8G (n(B)=13)	7G (n(B)=15)
Blutung mit vorzeitigem Abbruch oder nicht repräsentativer Biopsie	2	1	1
Blutung mit herausgespültem oder nicht einlegbarem Clip	2	2	4
Blutung mit stationärer Aufnahme der Patientin	0	0	1
Hautdefekt mit nachfolgender Hautnaht und/oder Antibiotikatherapie	3	3	1
Vorzeitiger Abbruch aufgrund Schmerzen	1	1	4
Technischer Defekt mit vorzeitigem Abbruch oder nicht repräsentativer Biopsie	4	3	1
Technischer Defekt mit nicht einlegbarem Clip	3	3	3

Beobachtungseinheit: Biopsie. Ausgeschlossen: -

3.3 Vergleich der Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (LUBP)

3.3.1 Studienkollektiv

Abbildung 27: Flussdiagramm zum Vergleich der Läsionen mit unklarem biologischen Potential

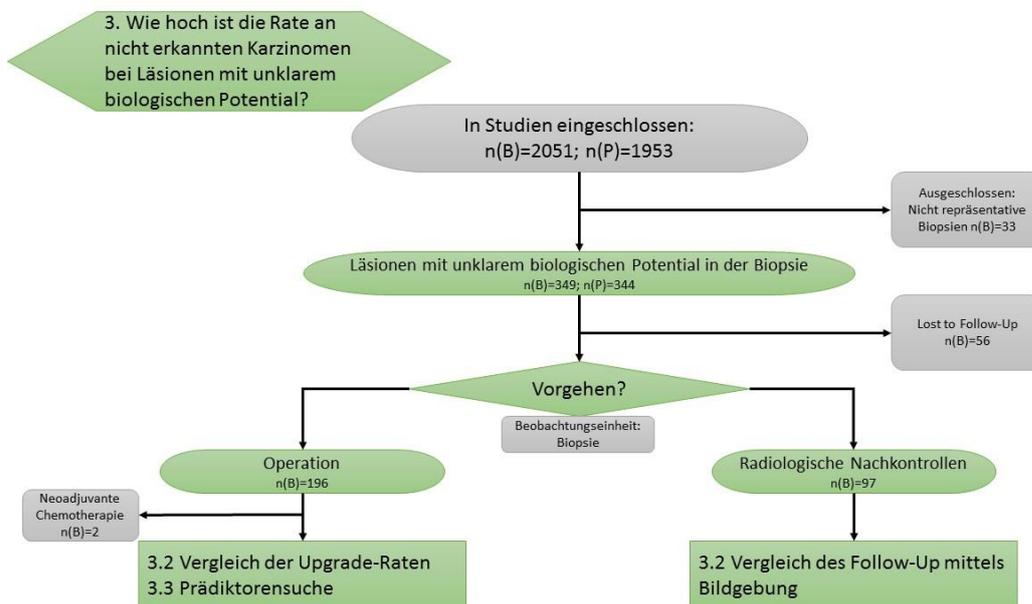


Abbildung 27: Flussdiagramm zum Vergleich der Läsionen mit unklarem biologischen Potential. Abkürzungen: n(B)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie; n(P)=Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Patientin/Fall.

Insgesamt fanden sich 349 Biopsien (17,3%) mit Läsionen unklaren biologischen Potentials (LUBP) ohne Malignität bei 344 Patientinnen in den 2018

repräsentativen Biopsien. Fünf Patientinnen erhielten somit zwei ipsilaterale Biopsien mit LUBP. Zehn Patientinnen erhielten neben der STVB mit einer LUBP eine weitere ipsilaterale STVB mit benignem Biopsie-Ergebnis. Bei acht Patientinnen wurde in einer weiteren ipsilateralen STVB ein Karzinom gefunden (3x ADH, 3x LIN1/2, 1x RN in der STVB mit LUBP). Die jeweiligen histopathologischen Diagnosen sowie das nachfolgende Vorgehen nach LUBP in der STVB sind der *Abbildung 28* zu entnehmen.

Abbildung 28: LUBP: Biopsie-Ergebnisse und therapeutisches Vorgehen

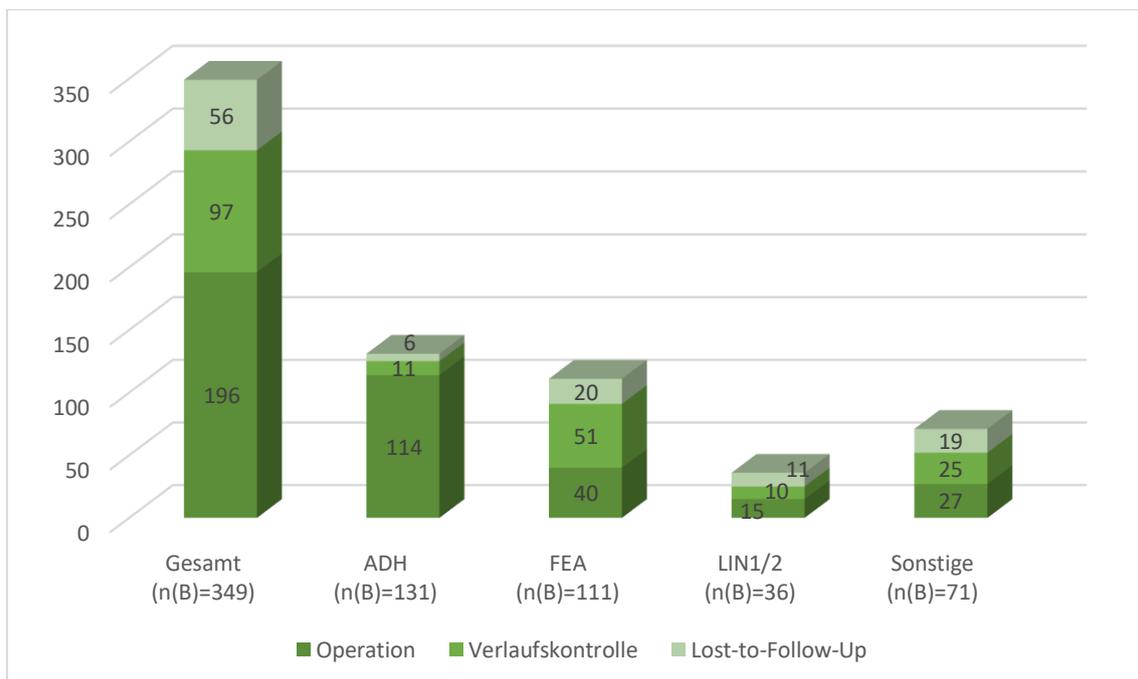


Abbildung 28: LUBP: Biopsie-Ergebnisse und therapeutisches Vorgehen. Anteil an operierten Patientinnen und Konfidenzintervalle: Gesamt: 56,2% (50,8%-61,4%); ADH: 87,0% (80,0%-92,3%); FEA: 36,0% (27,1%-45,7%); LIN1/2: 41,7% (25,5%-59,2%); Sonstige: 38,0% (26,8%-50,3%). Beobachtungseinheit: Biopsie. Eingeschlossen: Repräsentative Biopsien mit LUBP ohne maligner Komponente in der Biopsie.

Die Gruppe „Sonstige“ setzt sich folgendermaßen zusammen: Papilläre Läsionen (n(B)=44), radiäre Narben/komplexe sklerosierende Läsionen (n(B)=23), mykozelenartige Läsionen (n(B)=2), muzinöse Metaplasie (n(B)=1), Hämangiom (n(B)=1).

3.3.2 Upgrade-Raten und Karzinome im Follow-Up

191 Patientinnen wurden nach 196 Biopsien mit LUBP operiert. Hiervon erhielten zwei zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie aufgrund eines distanten Tumors

und wurden daher ausgeschlossen. Somit wurde für 194 Biopsien die Upgrade-Rate bestimmt.

Für alle operierten Läsionen unklaren biologischen Potentials lag die Upgrade-Rate bei 20,1% (KI 14,7%-26,4%). Die Unterschiede zwischen den Upgrade-Raten nach histopathologischer Diagnose befinden sich in *Abbildung 29* und *Tabelle 13*.

Bei 30 Upgrades handelte es sich um Upgrades zu einem nicht-invasiven Karzinom. Bei neun Upgrades fand sich ein invasiver Tumor im OP-Präparat (ADH: n(B)=7, FEA: n(B)=1, LIN1/2: n(B)=1).

Abbildung 29: Upgrades bei operierten LUBP

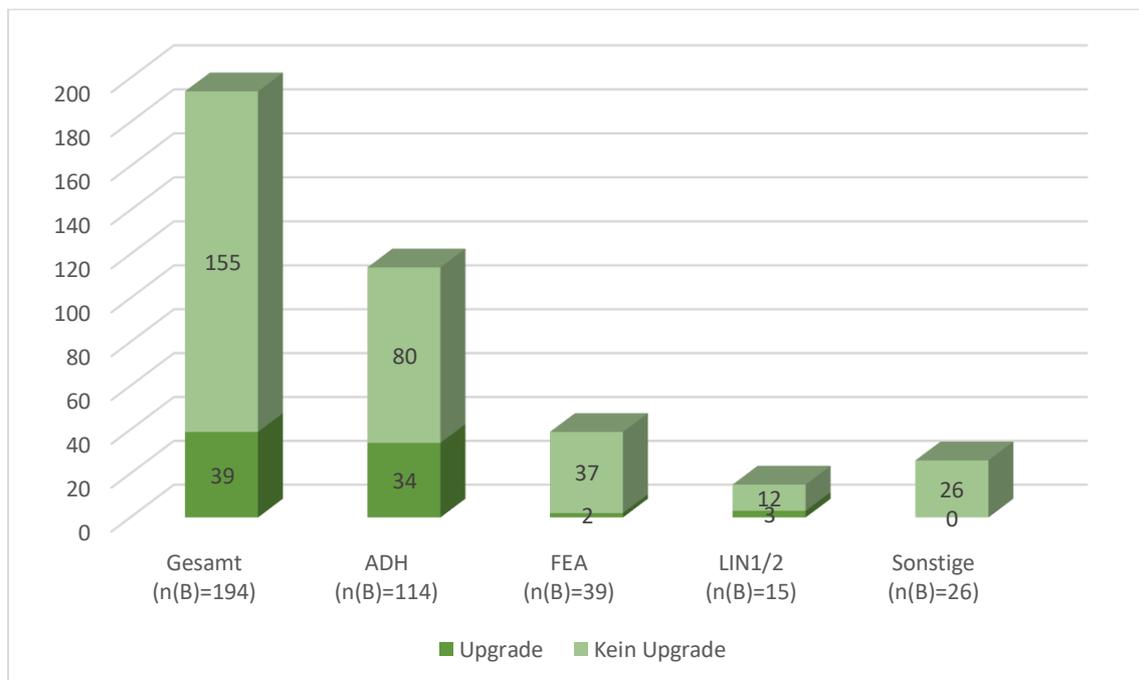


Abbildung 29: Upgrades bei operierten LUBP. %-Angaben und Konfidenzintervalle: siehe Tabelle 13. Beobachtungseinheit: Biopsie. Eingeschlossen: Repräsentative Biopsien mit LUBP in der Biopsie ohne maligne Komponente und nachfolgender Operation ohne neoadjuvante Therapie.

97 LUBP wurden bei 97 Patientinnen nach einer repräsentativen STVB mittels radiologischer Bildgebung verlaufskontrolliert. Die mediane Nachbeobachtungszeit war 18 Monate (4-93 Monate). Von den 97 Patientinnen wurden 10 (10,31%) im Nachbeobachtungszeitraum operiert. Im Median waren die Operationen 22 Monate nach der STVB, die erste OP 6 Monate, die letzte OP 62 Monate danach. Ein malignes OP-Ergebnis gab es in drei Fällen: Ein Fall mit

dem Biopsieergebnis ADH nach 9 Monaten sowie zwei Fälle von mit dem Biopsieergebnis FEA nach 8 bzw. 62 Monaten. Bei allen drei malignen OP-Ergebnissen handelte es sich um ein DCIS. Bei einer weiteren OP mit ADH in der Biopsie befand sich an anderer Stelle in der Brust ein IDC(NST), an der Biopsiestelle jedoch kein Tumor. Hinzu kamen sechs Operationen bei FEA in der Biopsie mit benignem Ergebnis. Bei allen anderen LUBP kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu keinen Operationen.

Integriert man die Ergebnisse des Follow-Ups zu den OP-Ergebnissen mit den Upgrade-Raten, erhält man den in *Abbildung 30* und *Tabelle 13* dargestellten Anteil nicht erkannter Karzinome.

Abbildung 30: Nicht erkannte Karzinome nach Operation oder Nachbeobachtung bei LUBP in der Biopsie

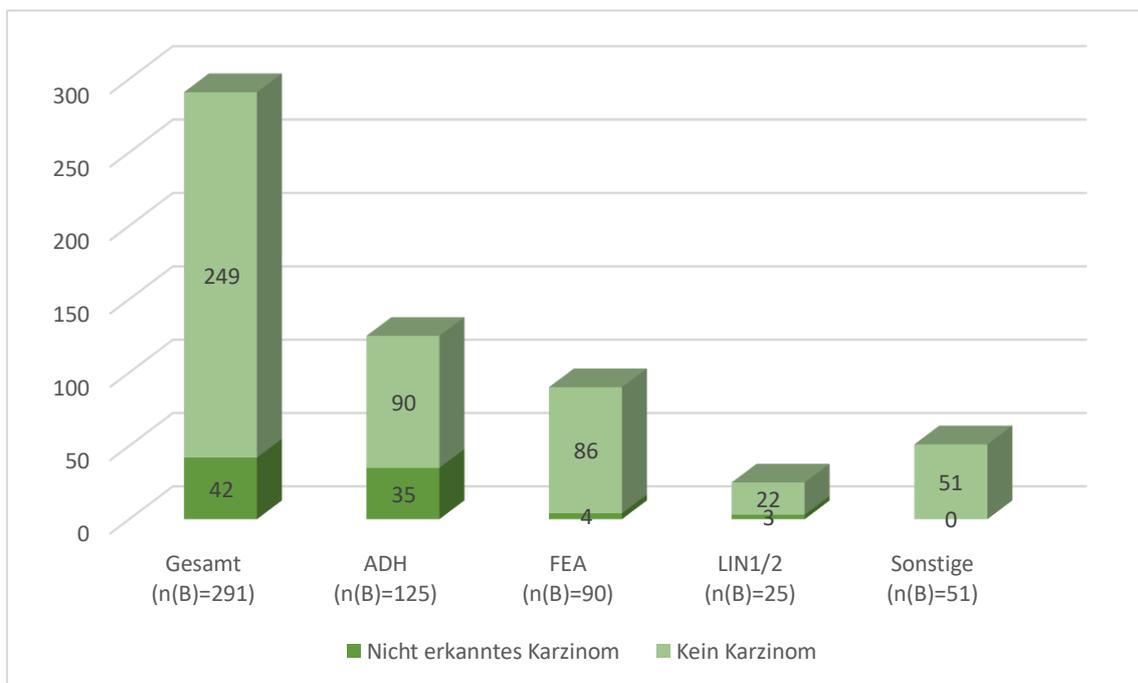


Abbildung 30: Nicht erkannte Karzinome nach Operation oder Nachbeobachtung bei LUBP in der Biopsie. Upgrades sowie im Follow-Up aufgetretene Karzinome wurden als nicht erkannte Karzinome gewertet. %-Angaben und Konfidenzintervalle: siehe Tabelle 13. Beobachtungseinheit: Biopsie. Eingeschlossen: Repräsentative Biopsien mit LUBP ohne maligne Komponente in der Biopsie und radiologischem Follow-Up oder nachfolgender Operation ohne neoadjuvante Therapie.

Tabelle 13: Nicht erkannte Karzinome nach Operation und/oder Nachbeobachtung bei LUBP in der Biopsie

Upgrades (nur operierte LUBP)		n(B)	Anteil an der jeweiligen operierten LUBP in % (n(B)=194)	Konfidenzintervalle
	Gesamt	39	20,1	14,7%-26,4%
	ADH	34	29,8	21,6%-39,1%
	FEA	2	5,1	0,6%-17,3%
	LIN1/2	3	20,0	4,3%-48,1%
	Sonstige	0	0	0%-13,2%
Nicht erkannte Karzinome (operierte und radiologisch nachbeobachtete LUBP)		n(B)	Anteil an der jeweiligen operierten oder nachbeobachteten LUBP in % (n(B)=291)	Konfidenzintervalle
	Gesamt	42	14,4	10,6%-19,0%
	ADH	35	28,0	20,3%-36,7%
	FEA	4	4,4	1,2%-11,0%
	LIN1/2	3	12,0	2,6%-31,2%
	Sonstige	0	0	0%-7,0%

Upgrades sowie im Follow-Up aufgetretene Karzinome wurden als nicht erkannte Karzinome gewertet. Beobachtungseinheit: Biopsie. Eingeschlossen: Repräsentative Biopsien mit LUBP ohne maligne Komponente in der Biopsie und radiologischem Follow-Up oder nachfolgender Operation ohne neoadjuvante Therapie.

3.3.3 Prädiktorensuche

In *Tabelle 14* sind mögliche Prädiktoren (Begriffserklärung siehe *Kapitel 2.5*) für alle LUBP gemeinsam sowie für ADH, FEA und LIN1/2 aufgetragen. Es wurden jeweils die Upgrade-Raten für Biopsien mit und ohne den Prädiktor berechnet und der p-Wert für den Unterschied mittels Fisher-Test angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei der ADH und LIN1/2 bzgl. bestimmter Größen-Cut-Offs gefunden. Auch im Median unterschieden sich Läsionen mit Upgrade (15mm) deutlich gegenüber Läsionen ohne Upgrade (10mm). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.0002$ nach T-Test für ungleiche Varianzen nach logarithmischer Transformation). Für die einzelnen Entitäten lagen die medianen Läsionsgrößen mit und ohne Upgrade in mm bei der ADH 15 gegenüber 9, bei der FEA 11 gegenüber 10 und bei der LIN1/2 43 gegenüber 12. Die mediane Größe aller 194 operierten Läsionen war 11mm. Die mediane Größe der einzelnen Entitäten in mm war 10(ADH), 10(FEA), 12(LIN1/2), 20(PL), 17(RN), 8(Sonstige).

Die als mögliche Prädiktoren verwendeten Eigenschaften bei den Karzinomen im Nachbeobachtungszeitraum waren wie folgt: Beim ADH handelte es sich um eine 33mm große BI-RADS®-4-Läsion bei einer 51jährigen Patientin, die in der STVB anteilig entfernt wurde. Die beiden anderen Tumoren im Follow-Up wurden nach der Diagnose einer FEA in der STVB festgestellt. Die Patientinnen waren 41 und 55 Jahre alt. Es handelte sich um eine 29mm große BI-RADS®-4-Läsion und eine 45mm große BI-RADS®-5-Läsion, beide wurden anteilig in der Biopsie entfernt.

Tabelle 14: Mögliche Prädiktoren für Upgrades von LUBP

Mögliche Prädiktoren	Läsionen mit unklarembiologischen Potential und Upgrades														
	Alle LUBP				ADH				FEA				LIM/2		
	STVB: n(B)=194, Upgrades: n=39	STVB: n(B)=114, Upgrades: n=34	STVB: n(B)=39, Upgrades: n(B)=2	STVB: n(B)=15, Upgrades n(B)=3	n(B)	Upgr.(n(B),%)	p-Wert	n(B)	Upgr.(n(B),%)	p-Wert	n(B)	Upgr.(n(B),%)	p-Wert	n(B)	Upgr.(n(B),%)
Alter <50 Jahre															
<50 J.	44	8 (18,2)	.83 (n.s.)	20	7 (35,0)	.60 (n.s.)	11	0 (0,0)	1,00 (n.s.)	3	1 (33,3)	.52 (n.s.)			
>50 J.	150	31 (20,7)		94	27 (28,7)		28	2 (7,1)		12	2 (20,0)				
Alter >69 Jahre															
<=69 J.	180	34 (18,9)	.16 (n.s.)	104	30 (28,9)	.48 (n.s.)	37	2 (5,4)	1,00 (n.s.)	13	2 (15,4)	.37 (n.s.)			
>69 J.	14	5 (35,7)		10	4 (40,0)		2	0 (0,0)		2	1 (50,0)				
Läsionsgröße >10mm															
<=10mm	94	11 (11,7)	.007*	61	10 (16,4)	.001*	20	1 (5,0)	1,00 (n.s.)	5	0 (0,0)	.51 (n.s.)			
>10mm	100	28 (28,0)		53	24 (45,3)		19	1 (5,3)		10	3 (30,0)				
Läsionsgröße >20mm															
<=20mm	147	24 (16,3)	.04*	89	22 (24,7)	(.046*)	30	2 (6,7)	1,00 (n.s.)	11	0 (0,0)	.009*			
>20mm	47	15 (31,9)		25	12 (48,0)		9	0 (0,0)		4	3 (75,0)				
Läsionsgröße >50mm															
<=50mm	179	30 (16,8)	.0005*	104	26 (25,0)	.0009*	38	2 (5,3)	1,00 (n.s.)	14	2 (14,3)	.20 (n.s.)			
>50mm	15	9 (60,0)		10	8 (80,0)		1	0 (0,0)		1	1 (100,0)				
Opazität															
Nur MK	178	37 (20,8)	.74 (n.s.)	109	32 (29,4)	.63 (n.s.)	36	2 (5,6)	1,00 (n.s.)	15	3 (20,0)	-			
Opazität +/- MK	16	2 (12,5)		5	2 (40,0)		3	0 (0,0)		0	0 (0,0)				
Lediglich anteilige Entfernung der Läsion in der Biopsie															
Komplet	73	10 (13,7)	.10 (n.s.)	52	9 (17,3)	.008*	12	1 (8,3)	.53 (n.s.)	4	0 (0,0)	.52 (n.s.)			
Anteilig	121	29 (24,0)		62	25 (40,3)		27	1 (3,7)		11	3 (27,3)				

P-Werte beziehen sich auf den Fisher-Test. Abkürzungen: n.s.=nicht stat. signifikant, *=stat. signifikant. Beobachtungseinheit: Biopsie. Eingeschlossen: Repräsentative Biopsien mit LUBP in der Biopsie ohne maligne Komponente und nachfolgender Operation ohne neoadjuvante Therapie.

3.4 Vergleich der duktaalen Carcinoma in situ

Abbildung 31: Flussdiagramm zum Vergleich der duktaalen Carcinoma in situ.

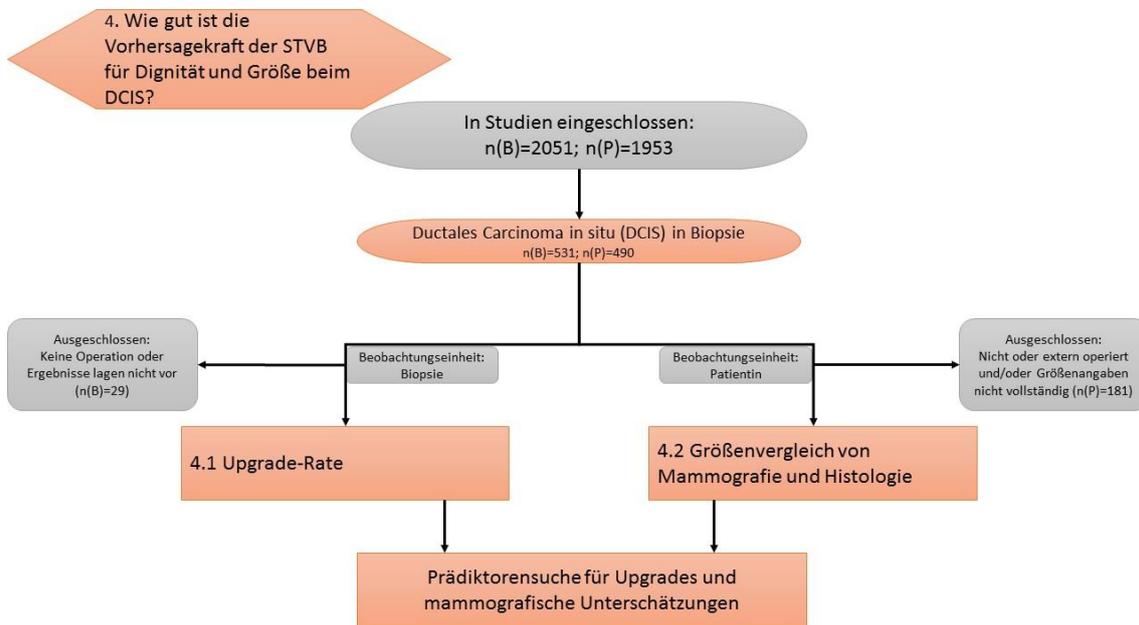


Abbildung 31: Flussdiagramm zum Vergleich der duktaalen Carcinoma in situ. $n(B)$ =Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Biopsie; $n(P)$ =Anzahl n unter der Beobachtungseinheit Patientin/Fall.

3.4.1 Upgrade-Rate und Prädiktorensuche

In 531 Biopsien fand sich ein DCIS ohne invasiven Anteil. Für 502 Biopsien (bei 462 Patientinnen mit 473 radiologischen Läsionen) lag das abschließende histopathologische Ergebnis im OP-Resektat vor.

Unter den 502 Biopsien fand bei 94 Biopsien (18,7%) bei 86 Patientinnen und 87 radiologischen Läsionen ein Upgrade zum invasiven Karzinom in der nachfolgenden Operation statt. In 85 Fällen handelte es sich hierbei um ein IDC(NST), bei jeweils vier Fällen um ein ILC oder gemischtes Karzinom und in einem Fall um ein IMC. Die Unterschiede zwischen den Upgrade-Raten nach DCIS-Grading befinden sich in *Abbildung 32*. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=.43$ nach χ^2 -Test).

Abbildung 32: DCIS-Upgrade-Rate nach Dignität

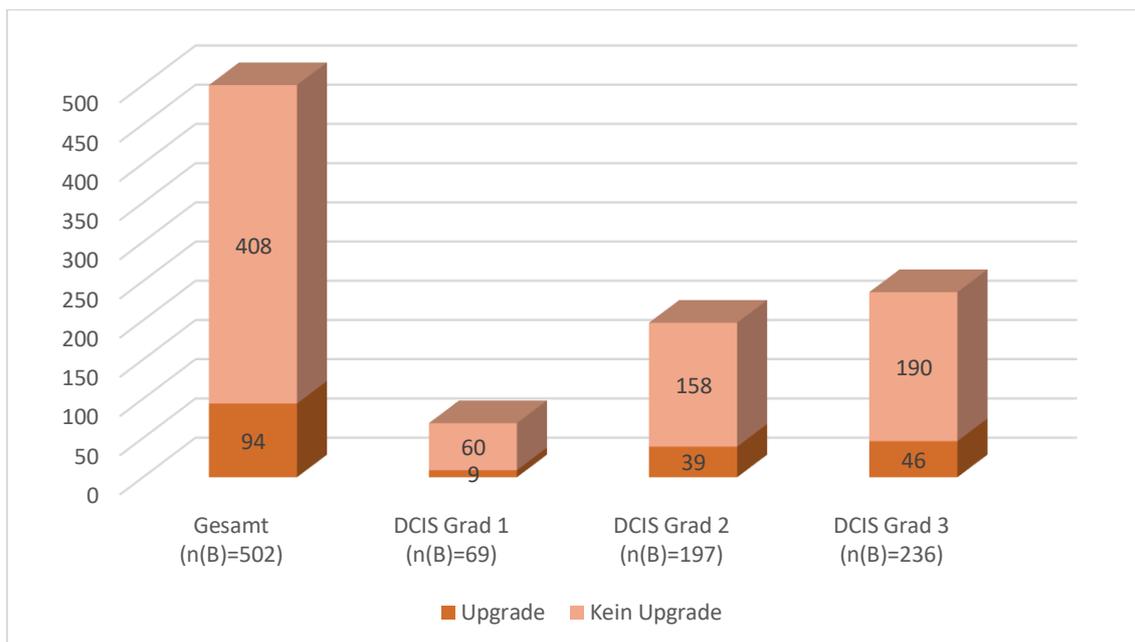


Abbildung 32: DCIS-Upgrade-Rate nach Dignität. *Anteile und Konfidenzintervalle: Gesamt: 18,7% (KI 15,4%-22,4%); DCIS Grad 1: 13,0% (KI 6,1%-23,3%); DCIS Grad 2: 19,8% (KI 14,5%-26,1%); DCIS Grad 3: 19,5% (KI 14,6%-25,1%). Beobachtungseinheit: Biopsie. Einschlusskriterien: DCIS ohne invasive Komponente in der Biopsie und vorliegenden OP-Ergebnissen ohne neoadjuvante Therapie.*

Die möglichen Prädiktoren für die Upgrades aller DCIS sowie aufgetrennt nach dem Malignitäts-Grad 1-3 sind der *Tabelle 15* zu entnehmen. Es fanden sich insbesondere für bestimmte Größen-Cut-Offs statistisch signifikante Unterschiede. Auch im Median waren die Läsionen mit Upgrade (30mm) mammografisch deutlich größer als diejenigen ohne Upgrade (16mm). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < .0001$ nach T-Test für gleiche Varianzen nach logarithmischer Transformation). Insgesamt war die mediane Größe 17,5mm. Die medianen Größen der Läsionen unterschiedlichen DCIS-Gradings in mm waren 10 (Grad 1), 16 (Grad 2) und 24 (Grad 3). Zu beachten ist, dass hier die Beobachtungseinheit Biopsie verwendet wurde und somit doppelt biopsierte Läsionen doppelt gezählt wurden.

Auch bei komplett entfernten Läsionen fanden sich statistisch signifikant weniger Upgrades (siehe *Tabelle 15*). Unter diesen 124 radiologisch komplett entfernten Läsionen waren bei 89 (71,8%, KI 63,0%-79,5%) jedoch noch Tumoranteile im Biopsiebereich vorhanden. Nur bei 35 Biopsien (28,2%, KI 20,5%-37,0%) war

somit eine radiologisch komplette Entfernung der Läsion mit einer kompletten Entfernung des Tumors gleichbedeutend.

Tabelle 15: Mögliche Prädiktoren für DCIS-Upgrades

Mögliche Prädiktoren	Duktales Carcinoma in situ mit Upgrades												
	Alle			DCIS Grad 1			DCIS Grad 2			DCIS Grad 3			
	STVB: n(B)=502, Upgrades: n(B)=94	STVB: n(B)=69, Upgrades: n(B)=9	STVB: n(B)=197, Upgrades: n(B)=39	STVB: n(B)=236, Upgrades: n(B)=46	n(B)	Upgr. (n(B), %)	p-Wert	n(B)	Upgr. (n(B), %)	p-Wert	n(B)	Upgr. (n(B), %)	p-Wert
Alter <50 Jahre													
<50 J.	88	22 (25,0)	12	4 (33,3)	38	10 (26,3)	.26 (n.s.)	38	8 (21,1)	.82 (n.s.)	38	8 (21,1)	.82 (n.s.)
>50 J.	414	72 (17,4)	57	5 (8,8)	159	29 (18,2)		198	38 (19,2)		198	38 (19,2)	
Alter >69 Jahre													
<69 J.	451	86 (19,1)	63	8 (12,7)	179	38 (21,2)	.13 (n.s.)	209	40 (19,1)	.80 (n.s.)	209	40 (19,1)	.80 (n.s.)
>69 J.	51	8 (15,7)	6	1 (16,7)	18	1 (5,6)		27	6 (22,2)		27	6 (22,2)	
Läsionsgröße >10mm													
<=10mm	164	18 (11,0)	35	4 (11,4)	72	8 (11,1)	.03*	57	6 (10,5)	.06 (n.s.)	57	6 (10,5)	.06 (n.s.)
>10mm	338	76 (22,5)	34	5 (14,7)	125	31 (24,8)		179	40 (22,4)		179	40 (22,4)	
Läsionsgröße >20mm													
<=20mm	280	34 (12,1)	47	5 (10,6)	124	17 (13,7)	.01*	109	12 (11,0)	.003*	109	12 (11,0)	.003*
>20mm	222	60 (27,0)	22	4 (18,2)	73	22 (30,1)		127	34 (26,8)		127	34 (26,8)	
Läsionsgröße >50mm													
<=50mm	401	64 (16,0)	64	7 (10,9)	156	24 (15,4)	.004*	181	33 (18,2)	.44 (n.s.)	181	33 (18,2)	.44 (n.s.)
>50mm	101	30 (29,7)	5	2 (40,0)	41	15 (36,6)		55	13 (23,6)		55	13 (23,6)	
Opazität													
Nur/MK	485	89 (18,4)	67	9 (13,4)	195	38 (19,5)	.36 (n.s.)	223	42 (18,8)	.29 (n.s.)	223	42 (18,8)	.29 (n.s.)
Opaz. +/-MK	17	5 (29,4)	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)		13	4 (30,8)		13	4 (30,8)	
Lediglich anteilige Entfernung der Läsion in der Biopsie													
Komplett	124	11 (8,9)	21	3 (14,3)	62	5 (8,1)	.01*	41	3 (7,3)	.03*	41	3 (7,3)	.03*
Anteilig	378	83 (22,0)	48	6 (12,5)	135	34 (25,2)		195	43 (22,1)		195	43 (22,1)	

P-Werte beziehen sich auf den Fisher-Test. Abkürzungen: n.s.=nicht stat. signifikant, *=stat. signifikant. Beobachtungseinheit: Biopsie. Einschlusskriterien: DCIS ohne invasive Komponente in der Biopsie und vorliegenden OP-Ergebnissen ohne neoadjuvante Therapie.

3.4.2 Vergleich der mammografischen und histologischen Größe und Prädiktorensuche für Unterschätzungen

Der Vergleich von mammografischer Gesamtausdehnung des suspekten Areals gegenüber der Tumorgröße im OP-Resektat wurde bei Patientinnen durchgeführt, die folgenden Kriterien entsprachen:

- Die Biopsie-Histologie sowie OP-Histologie zeigte ein DCIS (Grad 1-3) ohne invasive Komponente.
- Die Patientin wurde im Universitätsklinikum Tübingen operiert.
- Es lagen vollständige Angaben zur Größenausdehnung in der Mammografie und Pathologie vor.

Diesen Kriterien entsprachen 309 Patientinnen. Unter ihnen wurden 34 Patientinnen zweifach biopsiert. Fand sich in beiden Biopsien ein DCIS wurde die jeweils malignere Biopsie gewertet. Deskriptive Informationen zur untersuchten Patientinnengruppe finden sich in *Tabelle 16*.

Tabelle 16: Deskriptive Informationen zu den eingeschlossenen Patientinnen

Attribut	Werte
Kohorte (n(P))	Kurativ=197, Screening=112
Alter (Jahre)	M=57,9, SD=9,4, Min.=31, Max.=84
Konfiguration (n(P))	Mikrokalk=299, Mikrokalk+Opazität=10
BI-RADS®-Klassifikation (n(P))	BI-RADS®-3=1; BI-RADS®-4=274; BI-RADS®-5=34
Multifokalität radiologisch (n(P))	Unifokal=290; Bifokal=11; Multifokal=6; Multizentrisch=2
Multifokalität histologisch (n(P))	Unifokal=271; Bifokal=2; Multifokal=13; Multizentrisch=21
Dignität Biopsie (n(P))	DCIS Grad 1=47; DCIS Grad 2=117; DCIS Grad 3=145
Dignität OP-Histologie (n(P))	Keine weiteren Tumoranteile=46; DCIS Grad 1=23; DCIS Grad 2=96 DCIS Grad 3=144
Rezidiv (n(P))	Rezidiv=23; Kein Rezidiv=286
KM-MRT (n(P))	K.A.=4; Kein KM-MRT=189; MRT mit unklarem Befund=36 KM-MRT mit suspektem Befund=80

Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: s.o.

Es wurde sowohl bei unifokalen als auch bei multifokalen Befunden die maximale Größenausdehnung des radiologisch suspekten Areals bzw. histologischen Tumorgröße verglichen (siehe *Tabelle 17*).

Tabelle 17: Maximale mammografische und histopathologische Größenausdehnung der reinen DCIS nach Grading im OP-Resektat

	Alle (n(P)=309)	DCIS Grad 1 (n(P)=30)	DCIS Grad 2 (n(P)=116)	DCIS Grad 3 (n(P)=163)
Max. Größenausdehnung radiologisch (mm)				
Median	18	9	13,5	25
IQ	33,5	18	23	41
25%-Quantil	9	7	7	12
75%-Quantil	42,5	25	30	53
Min.	3	3	4	4
Max.	140	56	140	140
Max. Größenausdehnung histologisch (mm)				
Median	25	12	18	34
IQ	36	20,5	30,75	38
25%-Quantil	12	5,75	8	17
75%-Quantil	48	26,25	38,75	55
Min.	2	3	2	2
Max.	150	100	100	150

Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: s.o.

Die Differenz radiologisch und histologisch gemessener Größe ist *Abbildung 33* zu entnehmen. Ein negativer Wert bedeutet hierbei eine Unterschätzung der tatsächlichen Tumorgröße in der Mammografie. Bei einem positiven Wert war das als suspekt angesehene Areal in der Mammografie größer als der tatsächliche Tumor. Die Größendifferenz betrug im Median -2mm bei einem Interquartilsabstand von 17mm (-13mm bis +4mm). Die größte Unterschätzung betrug -131mm, die größte Überschätzung +73mm.

Abbildung 33: Differenz mammografischer und histologischer Größenausdehnung beim DCIS

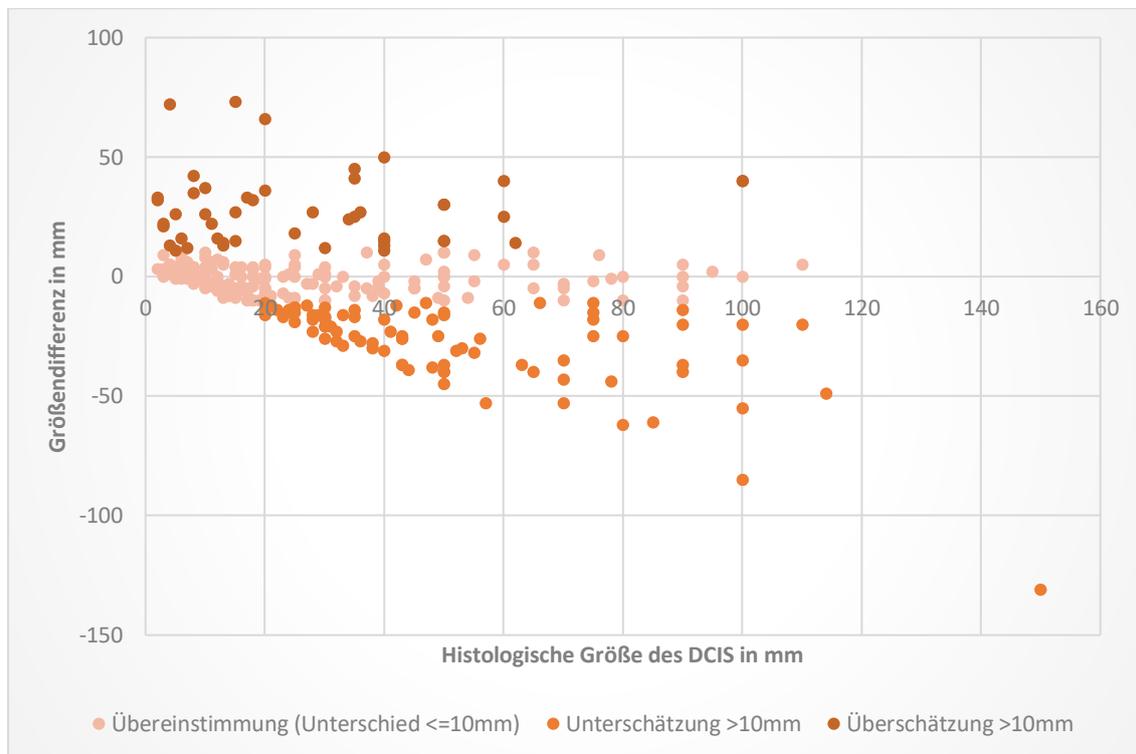


Abbildung 33: Differenz mammografischer und histologischer Größenausdehnung beim DCIS (n(P)=309). Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: s.o.

Insgesamt wurde bei 177 Fällen die Größe mammografisch im Rahmen von bis 10mm korrekt vorausgesagt (57,3%, KI 51,6%-62,9%). In 85 Fällen wurde die Größe mammografisch um mehr als 10mm unterschätzt (27,5%, KI 22,6%-32,9%). In 47 Fällen wurde die Größe mammografisch um mehr als 10mm überschätzt (15,2%, KI 11,4%-19,7%). In *Abbildung 34* sind außerdem die Unterschiede zwischen den DCIS-Graden 1-3 aufgetragen. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (p=.08 nach chi²-Test).

Abbildung 34: Diskrepanzen >10mm zwischen mammografischer Größenangabe und tatsächlicher TumorgroÙe im OP-Präparat bei reinen DCIS

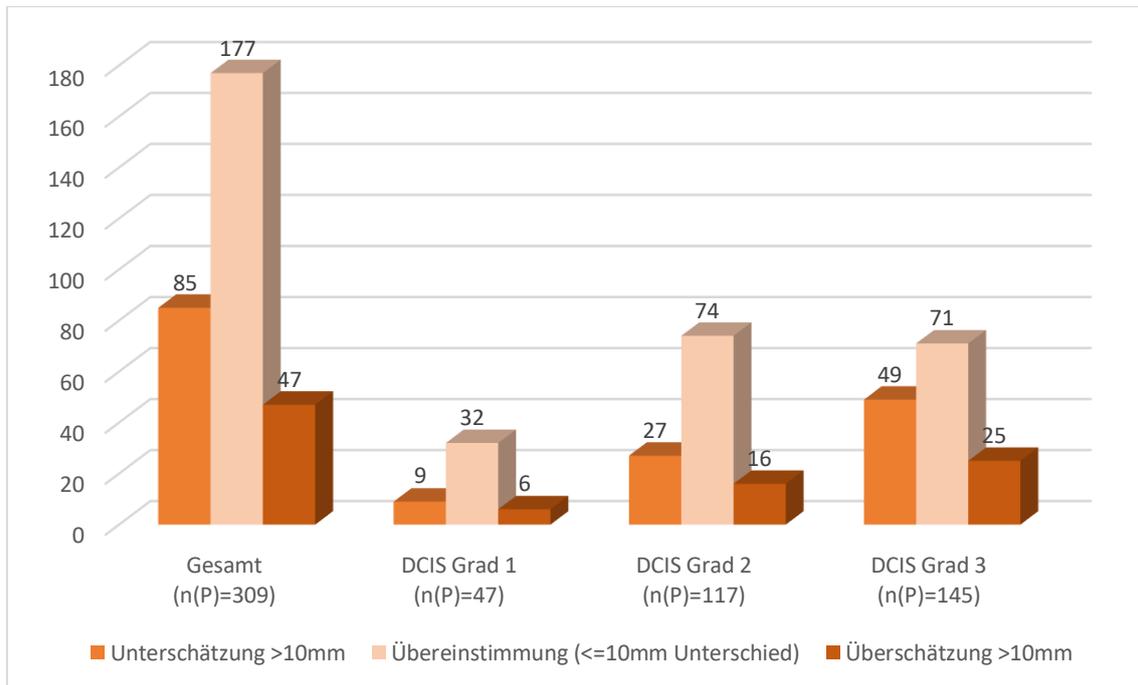


Abbildung 34: Diskrepanzen >10mm zwischen mammografischer Größenangabe und tatsächlicher TumorgroÙe im OP-Präparat bei reinen DCIS. Anteile an Diskrepanzen >10mm und Konfidenzintervalle: Gesamt: 42,7% (KI 37,1%-48,4%); DCIS Grad 1: 31,2% (KI 19,1%-47,1%); DCIS Grad 2: 36,8% (KI 28,0%-46,2%); DCIS Grad 3: 51,0% (KI 42,6%-59,4%). Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: s.o.

Der Anteil an Unterschätzungen gegenüber übereinstimmenden und überschätzten Läsionen war für das DCIS Grad 1 19,2% (KI 9,2%-33,3%), DCIS Grad 2 23,1% (KI 15,8%-31,8%) und Grad 3 33,8% (KI 26,2%-42,1%). Auch diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant ($p=0,06$ nach χ^2 -Test). Die möglichen Prädiktoren für die Unterschätzungen >10mm aller DCIS sowie aufgetrennt nach dem Grading 1-3 sind der Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Mögliche Prädiktoren für mammografische Unterschätzung der DCIS-Tumorgröße

Mögliche Prädiktoren	Duktale Carcinoma in situ mit Unterschätzungen >10mm												
	Alle			DCIS Grad 1			DCIS Grad 2			DCIS Grad 3			
	STVB: n(P)=309, Untersch.: n(P)=85	STVB: n(P)=47, Untersch.: n(P)=9	STVB: n(P)=117, Untersch.: n(P)=27	STVB: n(P)=145, Untersch.: n(P)=49	n(P)	Untersch. (n(P),%)	p-Wert	n(P)	Untersch. (n(P),%)	p-Wert	n(P)	Untersch. (n(P),%)	p-Wert
Alter < 50 Jahre													
<=50 J.	54	18 (33,3)	7	1 (14,3)	22	7 (31,8)	1,00 (n.s.)	25	10 (40,0)	.28 (n.s.)	120	39 (32,5)	.49 (n.s.)
>=50 J.	255	67 (26,3)	40	8 (20,0)	95	20 (21,1)		129	45 (34,9)		16	4 (25,0)	.58 (n.s.)
Alter > 69 Jahre													
<=69 J.	274	77 (28,1)	42	7 (16,7)	103	25 (24,3)	.24 (n.s.)	129	45 (34,9)	.52 (n.s.)	16	4 (25,0)	.58 (n.s.)
>69 J.	35	8 (22,9)	5	2 (40,0)	14	2 (14,3)		104	33 (31,4)				
Läsionsgröße >10mm													
<=10mm	123	37 (30,1)	24	5 (20,8)	58	16 (27,6)	1,00 (n.s.)	41	16 (39,0)	.28 (n.s.)	104	33 (31,4)	.44 (n.s.)
>10mm	186	48 (25,8)	23	4 (17,4)	59	11 (18,7)		75	32 (42,7)		70	17 (24,3)	.02*
Läsionsgröße >20mm													
<=20mm	194	60 (30,9)	32	6 (18,8)	87	22 (25,3)	1,00 (n.s.)	116	44 (37,9)	.29 (n.s.)	29	5 (17,2)	.047*
>20mm	115	25 (21,8)	15	3 (20,0)	30	5 (16,7)		138	48 (34,8)	1,00 (n.s.)	7	1 (14,3)	.42 (n.s.)
Läsionsgröße >50mm													
<=50mm	265	78 (29,4)	45	8 (17,8)	104	26 (25,0)	.35 (n.s.)	116	44 (37,9)	.29 (n.s.)	29	5 (17,2)	.047*
>50mm	44	7 (15,9)	2	1 (50,0)	13	1 (7,7)		138	48 (34,8)	1,00 (n.s.)	7	1 (14,3)	.42 (n.s.)
Opazität													
Nur MK	299	83 (27,8)	45	8 (17,8)	116	27 (23,3)	.35 (n.s.)	138	48 (34,8)	1,00 (n.s.)	7	1 (14,3)	.42 (n.s.)
Opaz. +/-MK	10	2 (20,0)	2	1 (50,0)	1	0 (0,0)		112	38 (33,9)				
Lediglich anteilige Entfernung der Läsion in der Biopsie													
Komplett	95	27 (28,4)	15	2 (13,3)	47	14 (29,8)	.70 (n.s.)	33	11 (33,3)	.18 (n.s.)	112	38 (33,9)	1,00 (n.s.)
Anteilig	214	58 (27,1)	32	7 (21,2)	70	13 (18,6)		112	38 (33,9)				

P-Werte beziehen sich auf den Fisher-Test. Abkürzungen: n.s.=nicht stat. signifikant, *=stat. signifikant. Beobachtungseinheit: Patientin/Fall. Einschlusskriterien: s.o.

4 Diskussion

4.1 Vergleich von gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte

Im ersten Ergebnisteil wurden Unterschiede im Studienkollektiv, den Läsionen und dem Erkrankungsstadium der Patientinnen in den beiden Kohorten exploriert. Unter Berücksichtigung dieser Parameter wurde dann die diagnostische Genauigkeit der Mammografie und der STVB untersucht. Zur diagnostischen Genauigkeit der Mammografie wurde der Anteil maligner bzw. positiver Biopsien verglichen. Zur Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der STVB wurden der Anteil an nicht-repräsentativen Biopsien und Upgrade-Raten bestimmt (Definitionen siehe *Kapitel 2.5*).

4.1.1 Studienkollektiv

Es können drei strukturelle Unterschiede zwischen den beiden Kohorten hervorgehoben werden: Zum Ersten unterschieden sie sich in der Altersverteilung. Beim Screening-Kollektiv ist das Alter gesetzlich vorgeschrieben zwischen 50-69 Jahren (die vier Fälle von 70 bzw. 71 Jahren sind auf einen verlängerten Zeitraum zwischen Indikationsstellung und Biopsie zurückzuführen). Die Spannweite war in der kurativen Kohorte mit 29-87 Jahren deutlich größer: Etwa die Hälfte der Patientinnen in der kurativen Kohorte waren nicht im Alter von 50-69 Jahren, hiervon etwa zwei Drittel jünger. Dies wirkte sich auch auf das mittlere Alter der Kohorten (56,2 Jahre Kurativ vs. 57,8 Jahre Screening) aus.

Der zweite strukturelle Unterschied bestand in der Zuweisung zur Biopsie. Im gesetzlichen Screening werden nur asymptomatische Patientinnen geröntgt und direkter Arzt-Patientinnen-Kontakt findet nur statt, wenn Auffälligkeiten entdeckt wurden. Bei 13 Patientinnen in der Screening-Kohorte wurde zwar ein Tastbefund oder andere klinische Beschwerden dokumentiert. Möglicherweise wurden diese aber erst bei der Untersuchung nach dem auffälligen Mammografiebefund artikuliert oder bemerkt.

Bei der kurativen Kohorte handelte es sich um eine heterogene Gruppe von Patientinnen, die aus unterschiedlichen Indikationen heraus ärztlich untersucht und danach der STVB zugeführt wurden. Beispielsweise handelte es sich hier

um Patientinnen, die aufgrund von Symptomen medizinische Hilfe aufsuchten, bei denen ein Befund im Rahmen der Nachsorge nach Mammakarzinom aufgefallen war oder die ein erhöhtes familiäres Risiko haben. Aber ein gewisser Teil der Frauen kam auch ohne bestimmte Risikofaktoren zur Vorsorge in die gynäkologische Brustsprechstunde. Der ursprüngliche Grund für die Arztkonsultation ließ sich im Einzelnen nicht nachvollziehen, was als Limitation dieser Analyse zu beachten ist.

Der dritte strukturelle Unterschied betrifft weitere gesetzliche Vorgaben bzgl. des gesetzlichen Screenings. Während bei den Mammografien und STVB in der kurativen Kohorte nur die Voraussetzungen der Qualitätssicherungsvereinbarungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (11, 32) erfüllt werden mussten, kamen in der Screening-Kohorte noch die Vorgaben des Bundesmantelvertrags zum Mammografie-Screening hinzu (52). Dies betrifft beispielsweise die zu verwendeten Geräte, fachlichen Voraussetzungen der biopsierenden Ärztinnen und Ärzte und Vorgaben zur Befundung (siehe hierzu *Kapitel 2.2.1* und *2.2.2*).

Studien, die systematisch STVB unter gleichen Voraussetzungen in einer Screening- und einer kurativen Kohorte verglichen, konnten in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden. Die meisten größeren Studien zur diagnostischen Genauigkeit der STVB differenzierten nicht zwischen gesetzlichem Screening- und anderen Kollektiven bzw. gaben keine Informationen hierzu an (30, 35, 36, 40, 54). Bei den vorliegenden Meta-Analysen zur diagnostischen Genauigkeit der STVB wurden reine Screening-Kollektive untersucht (29, 39).

Bzgl. des mittleren Alters lagen die vergleichbaren Studien soweit angegeben mit einem mittleren bzw. medianen Alter von 52-58 Jahren in einem ähnlichen Bereich wie in dieser Doktorarbeit (30, 36, 40, 54). Klinische Symptome waren in dieser Doktorarbeit mit 3,8% selten angegeben, allerdings war hier die Dokumentation in den zugrundeliegenden Protokollen heterogen und möglicherweise lückenhaft. Von einer deutlich höheren Rate ist jedoch nicht auszugehen, denn normalerweise werden palpable Befunde ultraschallgesteuert

biopsiert (siehe *Kapitel 1.3.1*). Die meisten Studien schlossen daher auch nur nicht palpable Läsionen ein oder machten keine Angaben hierzu (30, 35, 54). Jackman et al machten lediglich Angaben für maligne Läsionen: Hier waren 6,5% der Läsionen palpabel (40). Auch bzgl. anderer Risikofaktoren wurden laut den beiden Meta-Analysen in den eingeschlossenen Studien üblicherweise keine Angaben gemacht (29, 39).

4.1.2 Biopsierte Läsionen in der Mammografie

In dieser Doktorarbeit handelte es sich bei der überwiegenden Mehrheit (89%) der Läsionen um BI-RADS®-4-Mikrokalk ohne begleitende Opazität mit einer medianen Größe von 11mm. Trotz der unterschiedlichen strukturellen Voraussetzungen ließen sich bei den biopsierten Läsionen zwischen den Kohorten keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Diese Ergebnisse sind im Wesentlichen vergleichbar mit anderen Studien mit Fallzahlen über 1000 Biopsien:

Bei der deutschen Multi-Center-Studie von Kettritz et al mit 2874 STVB wurden die Läsionen sehr ähnlich charakterisiert. Auch hier wurden zu 85% BI-RADS®-4-Läsionen biopsiert und über die Hälfte der Läsionen waren <10mm groß. Lediglich der Anteil der MK-enthaltenden Läsionen war mit 79% geringer als in dieser Doktorarbeit mit 97% (35). Dieser Anteil war bei Jackman et al ebenfalls geringer bei 65%. Es waren jedoch auch hier etwa die Hälfte der Läsionen <11mm groß und 74% BI-RADS®-4-Läsionen. Informationen wurden in dieser Studie allerdings nur für die 508 malignen Biopsien bereitgestellt (40). Bei Lourenco et al war in der Studie mit 1223 STVB die mediane Läsionsgröße 12mm bzw. 9mm und der MK-Anteil 82% bzw. 87% für STVB, getrennt in zwei Nadelgröße-Gruppen (36). In der Studie von Penco et al mit 4086 STVB wurden zwar nur MK-Läsionen eingeschlossen, die mediane Größe war jedoch ebenfalls 12mm (54).

Unabhängig von der Studie und dem Hintergrund der Patientinnen ergab sich also aus der einheitlichen Indikation für die STVB (siehe *Kapitel 1.3.1*) auch ein vergleichbares Bild bei der Charakterisierung der Läsionen. Insofern erscheint

ein Vergleich der beiden Kohorten sowie der Studien in Bezug auf die folgenden Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit gerechtfertigt.

4.1.3 Diagnostische Genauigkeit der Mammografie

Das Verhältnis von benignen zu malignen Biopsien stellt ein wichtiges Qualitätsmerkmal dar und muss daher von den Screening-Zentren angegeben werden (52). So kann auch die Malignitätsrate bei der STVB als Parameter zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der Mammografie für die oben charakterisierten Läsionen herangezogen werden. Der Anteil an malignen Biopsien war in dieser Doktorarbeit (35%) sowohl in der kurativen Kohorte (36%) als auch in der Screening-Kohorte (33%) recht hoch.

Kettritz et al berichteten über eine Malignitätsrate von 27%, abzüglich der mit einberechneten ADH von lediglich 22% (35). In der Meta-Analyse von Fahrbach et al, die jedoch die Studie von Kettritz et al mit einbezog, wurde ein Wert von 26% ermittelt (29). In der Studie von Penco et al wurden 29% erreicht (54). Mögliche Erklärungen für die höhere Malignitätsrate in dieser Doktorarbeit wäre der größere Anteil an Läsionen mit Mikrokalk oder die Verbesserung der Mammografie- und Befundungsqualität in den letzten Jahren. Bei einer ebenfalls aus im Jahr 2003 stammenden Studie von Siegmann et al zu STVB in der Universitätsfrauenklinik Tübingen lag die Malignitätsrate lediglich bei 23% bei vergleichbar vielen MK-enthaltenden Läsionen (99%) wie in dieser Doktorarbeit (34). Allerdings erreichen auch einige andere Studien höhere Werte wie Jackman et al mit 38% (40).

Die von der ACR geforderten Kriterien für die BI-RADS®-Kategorien wurden zwar für die BI-RADS®-3-Kategorie mit 4% und BI-RADS®-5-Kategorie mit 90% knapp nicht eingehalten. Dies ist jedoch auch in den meisten anderen Studien der Fall. Michel et al berichten sogar über eine Malignitätsrate von 8% in der BI-RADS®-3-Kategorie (55). Bei Kettritz et al war die Malignitätsrate 3% bei BI-RADS®-3-Läsionen und 85% bei BI-RADS®-5. Sie gaben zudem zu bedenken, dass die Diskrepanz bei der BI-RADS®-3-Kategorie nicht relevant sei, da die meisten BI-RADS®-3-Läsionen gar nicht biopsiert werden und somit nur ein geringer Teil in die Berechnung mit einfließe (35).

Es gilt insgesamt, dass die hier vorliegenden Aussagen über die Malignitätsrate nicht mit einer klassischen Studie zur diagnostischen Genauigkeit (Sensitivität, Spezifität, PPV etc.) verwechselt werden dürfen. Es handelt sich hier um präselektionierte Läsionen. Doch für die spezielle Subgruppe der Läsionen, die nach derzeitigem Stand mittels STVB biopsiert werden lassen sich diese Aussagen bewerten: Berücksichtigt man die Eigenschaften der Läsionen (geringe Größe, symptomlos, in anderen Modalitäten okkult) ist eine Malignitätsrate von ca. einem Drittel d. F. ein sehr guter Wert. Diese Patientinnen haben aufgrund des zumeist frühen, präinvasiven Krebsstadiums (siehe *Kapitel 1.4.4*) eine sehr gute Heilungschance. In den anderen zwei Drittel d. F. können invasivere offene Biopsien durch die Abklärung mittels der STVB als minimalinvasives Verfahren verhindert werden.

Der Begriff des positiv prädiktiven Wertes (PPV) der Mammografie wurde in dieser Doktorarbeit auch noch aus einem anderen Grund vermieden: Da auch LUBP in der Biopsie therapeutische Konsequenzen haben können (siehe *Kapitel 4.3*), sollten diese eigentlich mit einberechnet werden. Verfolgt man diesen Ansatz, so betrug der Anteil der positiven Biopsien in dieser Studie sogar 52% (Kurativ 53%, Screening 51%).

4.1.4 Diagnostische Genauigkeit der Biopsie

Für die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit einer Mamma-Biopsie werden zumeist folgende vier Kriterien angewandt: Die Rate an nicht-repräsentativen Biopsien, ADH-Upgrade-Rate bzw. LUBP-Upgrade-Rate, DCIS-Upgrade-Rate und Rate an falsch-negativen Biopsien (30). Die Definitionen hierzu finden sich in *Kapitel 2.5*.

In 98,4% Fällen konnte in dieser Studie die Läsion erfolgreich biopsiert werden (Kurativ: 98,1%, Screening: 98,8%). Lediglich 33 Fälle (1,6%) waren somit nicht repräsentativ. Dies liegt damit im Bereich der publizierten Literatur. Im Review von Hoorntje et al kamen nicht-repräsentative Biopsien in 0,5%-9% der Fälle bei einem Median von 1,2% vor (30).

Hierbei gilt es zu beachten, dass eine gewisse Anzahl von Biopsien schon vor Beginn abgebrochen wird, weil sie aus technischen Gründen nicht durchführbar

ist. Diese Fälle wurden in dieser Doktorarbeit nicht erfasst. Jackman et al gaben in ihrer Studie zur Durchführbarkeit von STVB ab, dass von 1851 zu biopsierenden Läsionen 34 Biopsien (2%) im Vorhinein abgelehnt wurden. Die häufigsten Gründe waren eine unzureichende Visualisierung der Läsion und eine zu geringe Brustdicke (33).

Die ADH-Upgrade-Rate lag in dieser Doktorarbeit bei 30% und die DCIS-Upgrade-Rate bei 19%. Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren nur gering und nicht statistisch signifikant. Dies war auch zu erwarten, da Upgrades zumeist auf den in *Kapitel 1.3.3* beschriebenen Sampling Error zurückzuführen sind. Und für diesen liegen die wesentlichen Einflussfaktoren unter anderem bei der Größe der radiologischen Läsion, der verwendeten Nadelgröße und der Dignität der Läsion in der Biopsie. In allen diesen Bereichen gab es zwischen den Kohorten keine wesentlichen Unterschiede. Diese Einflussfaktoren werden in den *Kapiteln 4.2.3, 4.3.3 und 4.4.1* diskutiert.

Insgesamt lagen die Upgrade-Raten im Bereich der publizierten Literatur. Fahrbach et al gaben in ihrer Meta-Analyse eine ADH-Upgrade-Rate von 29% und eine DCIS-Upgrade-Rate von 14% an (29). In der Studie von Penco et al war die ADH-Upgrade-Rate 28% und die DCIS-Upgrade-Rate 18% (54), bei Lourenco et al 28%/30% und 29%/23% für STVB mit 11G- bzw. 9G-Nadeln. Studien mit deutlich niedrigeren Upgrade-Raten hatten oftmals nur sehr kleine Fallzahlen wie die Studie von Lee et al mit einer ADH-Upgrade-Rate von 6% bei lediglich 32 untersuchten Läsionen (56). Weitere Ausführungen zu den Upgrade-Raten finden sich in den *Kapiteln 4.3.2 und 4.4.1*.

Die Rate an falsch-negativen Biopsien wurde in dieser Studie nicht angegeben. Ihre Berechnung ist umstritten (57), unter anderem weil üblicherweise für maligne Biopsien die OP-Histologie als Goldstandard, für benigne Biopsien jedoch die radiologische Nachsorge verwendet wird (39). Zudem sind die Lost-to-Follow-Up-Raten meistens sehr hoch (30). Insgesamt ist jedoch von einer geringen Rate an falsch-negativen Biopsien im Bereich von etwa 1% auszugehen, wie Jackman et al in ihrer Studie und dazugehörigem Review diesbezüglich zeigten (40).

4.1.5 Primäres Vorgehen nach der Biopsie

In den meisten Fällen entsprach das weitere Vorgehen dem für das histologische Ergebnis vorgesehenen Procedere (siehe *Kapitel 3.1.5*). Die Nachbeobachtung der B2-Biopsien wurde in dieser Doktorarbeit nicht evaluiert, da die Rate an falsch-negativen Biopsien der STVB wie oben erwähnt sich in anderen Studien als äußerst gering dargestellt hat.

Das Vorgehen bei LUPB ist Gegenstand aktueller Diskussionen und wird in *Kapitel 4.3* näher besprochen. Unter diesen war die Lost-to-Follow-Up-Quote mit 16% relativ hoch. Dies war vermutlich der Tatsache geschuldet, dass viele Patientinnen keine Operation wünschten und die radiologische Nachbeobachtung andernorts weitergeführt wurde. Bei der vergleichbaren Studie von Houssami et al konnten in 12% d. F. keine Angaben zum weiteren Verlauf nach Biopsie mit LUBP gemacht werden (58).

Bei Biopsien mit malignem Ergebnis wurde in fast allen Fällen eine Operation durchgeführt. Bei den zwei Patientinnen mit B5a-Biopsien, die lediglich radiologisch nachbeobachtet wurden handelte es sich um sehr kleine (6 und 7mm), mit der Biopsie komplett entfernte DCIS Grad 1. Das OP-Ergebnis der anderen Patientinnen konnte in den meisten Fällen in Erfahrung gebracht werden, auch dann, wenn die Patientinnen in einem anderen Krankenhaus operiert wurden. Die Lost-to-Follow-Up-Quoten waren daher mit 4,6% bei nicht-invasiven Karzinomen und 1,2% bei invasiven Karzinomen gering.

4.1.6 Operative Therapie und Erkrankungsstadium

Bei mammografisch detektierten, nicht palpablen und sonografisch okkulten malignen Läsionen handelt es sich, insbesondere wenn sie MK enthalten, zumeist um DCIS (35, 54). Dies konnte auch in dieser Doktorarbeit bestätigt werden. Die meisten Tumoren waren nicht-invasiv (59%). Auch wenn eine invasive Komponente vorhanden war, fand sich diese zumeist kombiniert mit einem DCIS. Invasive Tumore ≥ 2 cm waren sehr selten (5%), meistens handelte es sich um mikroinvasive oder pT1-Tumoren (36%). Nodal-positive Tumoren waren mit 6% ebenfalls selten, Fernmetastasen kamen lediglich in drei Fällen vor.

Dieses Bild traf prinzipiell sowohl für die kurative als auch für Screening-Kohorte zu. Jedoch war der Anteil der Patientinnen mit invasiven und nodal-positiven Tumoren in der kurativen Kohorte größer, letzteres statistisch signifikant. Auch war die Mastektomie-Rate in der kurativen Kohorte mit 37% deutlich und statistisch signifikant höher als in der Screening-Kohorte mit 20% (siehe *Kapitel 3.1.6*).

Diese Unterschiede sind vorsichtig zu bewerten, da einige Faktoren hier Einfluss nehmen, die im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht evaluiert werden konnten. Es ist beispielsweise zu beachten, dass nicht alle Tumoren mit der STVB diagnostiziert wurden, sondern einige bereits mittels sonografischer oder MRT-gesteuerter Punktion gesichert wurden. Eine STVB wurde dann durchgeführt, um weitere Informationen wie die genaue Größenausdehnung zu erhalten. Dies führt zu einem Selektionsbias, da der die TNM-Klassifikation bestimmende Tumor dann nicht den üblichen Kriterien für eine STVB entsprach. Es ist zu erwarten, dass dies in der kurativen Kohorte u.a. aufgrund mehr symptomatischer Befunde häufiger der Fall war und könnte daher zu den gefundenen Unterschieden beigetragen haben.

Wenn man davon ausginge, dass die fortgeschrittenen Tumoren in der kurativen Kohorte tatsächlich verspätet diagnostiziert wurden wäre eine Hypothese, dass diese im Rahmen eines früher einsetzenden gesetzlichen Screenings aufgefallen wären. Diese Hypothese wird dadurch bestärkt, dass die oben genannten Unterschiede vor allem die Patientinnen der Altersgruppen betrafen, die nicht fürs gesetzliche Screening vorgesehen waren. Die Patientinnen unter 50 Jahren hatten den höchsten Anteil invasiver und fortgeschrittener Karzinome (siehe *Kapitel 3.1.6*). Sowohl Patientinnen unter 50 als auch über 69 Jahren wiesen zudem eine deutlich höhere Mastektomie-Rate (42% bzw. 44%) auf als die Patientinnen zwischen 50-69 Jahren (32% in kurativer Kohorte und 20% in Screening-Kohorte).

Jedoch lassen sich auch hierfür andere Erklärungen heranziehen, wie beispielsweise der oben erwähnte Selektionsbias. Bei den jüngeren Patientinnen handelte es sich zudem zum Teil um Patientinnen mit erhöhtem familiären

Brustkrebsrisiko, bei denen die Indikation zur Mastektomie großzügiger gestellt wurde. Ältere Patientinnen entscheiden sich möglicherweise ebenfalls häufiger für eine Mastektomie, aufgrund eines erhöhten Sicherheitsbedürfnisses oder zur Vermeidung von mehreren Operationen.

Ob die Tendenz zu fortgeschrittenen Erkrankungsstadien in der kurativen Kohorte auf eine verspätete Diagnose zurückzuführen ist, oder aus den strukturellen Unterschieden der beiden Gruppen resultiert, kann also mit den vorliegenden Informationen nicht abschließend geklärt werden. Aufgrund der sehr guten Prognose des DCIS (48) sollte jedoch die erste Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Möglicherweise ließe sich im Rahmen weiterer Studien mit detaillierten Hintergrundinformationen zu Erkrankungsstadien nach STVB ein Beitrag zur Diskussion über das Altersspektrum für das gesetzliche Screening leisten. Sowohl die aktuelle S3- als auch die AGO-Leitlinie sprechen u.a. unter Berufung auf die Ergebnisse der IARC eine Empfehlung zur Mammografie-Früherkennung für Frauen über 70 Jahren und in eingeschränktem Maße auch im Alter von 40-49 Jahren aus, wobei weiterer Forschungsbedarf eingeräumt wird (8, 17, 22). In anderen europäischen Ländern wurde oder wird das untere bzw. obere Alterslimit für die gesetzlichen Screening-Programme bereits auf 47 Jahre bzw. 75 Jahre erweitert (21). Wie kontrovers die Debatte um das Mammografie-Screening jedoch weiterhin geführt wird zeigt das Beispiel der Schweiz. Hier riet der von der Regierung beauftragte Fachbericht des Medical Swiss Boards generell von der Einführung bzw. Beibehaltung von Mammografie-Screening-Programmen ab (59).

4.1.7 Zusammenfassung

Im ersten Ergebnisteil dieser Doktorarbeit konnte die hohe diagnostische Genauigkeit der STVB an einer großen Anzahl an Biopsien und für beide Kohorten erneut reproduziert werden. Dies gilt für die Stellung der Indikation zur Biopsie mittels Mammografie (repräsentiert durch die Malignitätsrate von 35%) als auch für die Durchführung der Biopsie selbst (repräsentiert durch die niedrige Rate an nicht-repräsentativen Biopsien von 1,6%).

Trotz der strukturellen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten wurden keine wesentlichen Unterschiede in den mammografischen Läsionen oder Biopsie-Ergebnissen festgestellt. Lediglich bei der operativen Versorgung und dem Erkrankungsstadium zeigte sich, dass in der kurativen Kohorte und insbesondere bei Patientinnen <50 Jahren der Anteil fortgeschrittener Karzinome und invasiveren Therapien statistisch signifikant höher war. Diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu beurteilen, da hier weitere, nicht in dieser Doktorarbeit erfasste Faktoren eine Rolle spielen könnten. Jedoch lässt sich aus diesen Ergebnissen die Hypothese aufstellen, dass die Patientinnen <50 Jahren möglicherweise durch eine frühere Detektion vor den fortgeschrittenen Karzinomstadien und damit invasiveren Therapien hätten geschützt werden können. Weitere Studien sollten diesen Aspekt im Hinblick auf Empfehlungen zur individuellen Früherkennung sowie einer Erweiterung der Altersgrenzen des gesetzlichen Screenings näher untersuchen.

4.2 Vergleich der Nadelgrößen

Es konnte bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass sich die diagnostische Genauigkeit von 11G-Nadeln gegenüber denen mit einer Nadelgröße von 14G verbessert. Jackman et al zeigten beispielsweise in ihrer Studie, dass mit 11G-Nadeln seltener falsch-negative Ergebnisse auftraten (40), Darling et al wiesen eine geringere Upgrade-Rate nach (60). Lourenco et al leiteten aus diesen Ergebnissen die Hypothese ab, dass beim Einsatz von 9G-Nadeln eine noch höhere diagnostische Genauigkeit zu erwarten sei (36, siehe *Kapitel 4.2.3*).

Im zweiten Ergebnisteil dieser Doktorarbeit wurde nun untersucht, ob Nadeln mit noch größerem Nadeldurchmesser (8G und 7G) eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit oder umgekehrt vermehrte Komplikationen mit sich bringen. Hierzu wurden als Qualitätsindikatoren die Biopsie-Dauer, diagnostische Genauigkeit und Komplikationen verglichen.

4.2.1 Technische Daten und Vergleich der Gruppen

Die Gruppen unterschieden sich in den patientinnenbezogenen und läsionsbezogenen Faktoren kaum (siehe *Kapitel 3.2.1*). Die für die folgenden

Berechnungen wesentlichsten Unterschiede betrafen in erster Linie die 11G-Gruppe gegenüber der 8G- und 7G-Gruppe. Hier waren die Läsionen im Median (10mm gegenüber 12mm und 12mm) etwas kleiner, der Anteil an Opazitäten geringer (4,0% gegenüber 7,4% und 7,2%) und das Biopsie-Ergebnis war hier seltener maligne (29% gegenüber 36% und 35%). Zudem wurden mit den drei Nadelgrößen jeweils eine unterschiedliche mittlere Anzahl von Stanzen (24 gegenüber 12 und 9) entnommen. Letzteres sowie die Unterschiede in der Läsionsgröße spielen insbesondere für die Interpretation der Upgrade-Raten eine Rolle und sind in *Kapitel 4.2.3* näher erläutert.

4.2.2 Biopsie-Dauer

Die Unterschiede bei der Biopsie-Dauer waren deutlich und statistisch signifikant. Die 7G-Nadeln schnitten mit einer Dauer im Median von 23min am besten ab. Mit den 8G-Nadeln dauerte eine Biopsie im Mittel 27min, mit den 11G-Nadeln 37min (siehe *Abbildung 19*). Mit der Definition der Biopsie-Dauer als Zeit von der ersten „Scout“-Aufnahme bis zur letzten „Post-Biopsy“-Aufnahme konnten Störfaktoren wie die Verzögerung bei der Lagerung sowie heterogene Dokumentationen umgangen werden. Allerdings lagen die Zeitangaben für die ersten 545 Biopsien dadurch nicht vor, was vor allem 11G-Biopsien betraf. Dennoch waren die Ergebnisse statistisch signifikant. Mit der zusätzlichen Berechnung zu Biopsien <11 Röntgenbildern wurde eine weitere Störvariable, die Suche nach schwierig aufzufindenden Läsionen minimiert. Auch hier bestätigten sich die oben genannten Ergebnisse (siehe *Abbildung 20*).

Der Unterschied zwischen den 11G- und 8G-Nadeln ist in der Literatur bereits bekannt: Diebold et al beschrieben eine mittlere Dauer mit 11G-Mammotome®-Biopsien von 40min gegenüber 8G mit einer mittleren Dauer von 28min. (61, 62). Lee et al berichteten ebenfalls von einem stat. signifikanten Unterschied bei einer mittleren Dauer von 35min. gegenüber 22min (56). Diese Ergebnisse wurden in dieser Doktorarbeit anhand eindeutig definierter Messzeitpunkte für Biopsiebeginn und -ende bestätigt.

Eine weitere Verkürzung der Biopsie-Dauer mit 7G-Nadeln war aufgrund der noch geringeren Stanzen-Anzahl bereits erwartet worden (63). Hierzu konnte im

STVB-Setting bisher noch keine publizierte Studie gefunden werden. Sie wurde nun in dieser Doktorarbeit in einem großen Kollektiv nachgewiesen. Es ist jedoch zu beachten, dass dabei auch Unterschiede im Biopsiesystem eine Rolle spielen könnten, beispielsweise in der Vakuum-Saugkraft oder durch die (semi-) automatische Gewebeentnahme (27). Mariscotti et al verglichen die Entnahmedauer einzelner Stenzen zwischen dem Mammotome®-System und Encor®-System. Bei letzterem war diese mit 63s gegenüber 80s etwas kürzer, allerdings handelte es sich auch hier um größere (10G gegenüber 11G) Nadeln (64). So bleibt unklar, ob der kürzeren Biopsie-Dauer vor allem die geringere Stenzenanzahl oder technische Unterschiede zugrunde liegen.

4.2.3 Diagnostische Genauigkeit

Zum Vergleich der diagnostischen Genauigkeit wurden wie in *Kapitel 4.1.4* beschrieben in dieser Doktorarbeit die Anzahl der nicht-repräsentativen Biopsien sowie die Upgrade-Raten als Kriterien herangezogen. Zusätzlich wurde verglichen, wie viele Läsionen radiologisch komplett entfernt werden konnten und wie groß diese waren.

In keinem der Kriterien gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Nadelgrößen. Bei den 11G-Nadeln war die Rate an nicht-repräsentativen Biopsien mit 2,6% allerdings etwa doppelt so hoch wie mit den anderen beiden Nadeln. Auch der Anteil der komplett entfernten Läsionen war mit den 11G-Nadeln mit 33% gegenüber 36% (8G) und 37% (7G) geringer. Zudem waren diese komplett entfernten Läsionen deutlich seltener größer als 10mm (13% gegenüber 22% und 18%).

Eine gegenläufige Tendenz gab es bei den Upgrade-Raten. Es wäre zu erwarten gewesen, dass auch die Upgrade-Raten mit der Vergrößerung des Nadeldurchmessers abnehmen. Das Gegenteil war in dieser Doktorarbeit der Fall: Die Upgrade-Rate für ADH lag bei den 11G-Biopsien bei 24% gegenüber 32% (8G) und 31% (7G), für DCIS bei 17% gegenüber 18% und 21%.

Hierbei ist erstens zu beachten, dass mit den Nadeln niederer Gauge-Zahl auch weniger Stenzen entnommen wurden. Nach den Berechnungen von Preibsch et al entsprechen dem Volumen von 24 11G-Stenzen elf 8G-Stenzen und sechs

7G-Stanzen (63). Da in den Biopsien dieser Doktorarbeit mit den 8G-Nadeln im Mittel zwölf und mit den 7G-Nadeln neun Stanzen entnommen wurden, ist davon auszugehen, dass bei den Nadeln niederer Gauge-Zahl nur unwesentlich mehr Gewebe als mit den 11G-Nadeln entnommen wurde.

Zweitens waren die in der 11G-Gruppe biopsierten Läsionen auch im Median 2mm kleiner. Insbesondere gab es in der 11G-Gruppe deutlich weniger Läsionen >50mm: Bei der ADH 3,6% gegenüber 7,9% (8G) und 9,8% (7G), beim DCIS 10% gegenüber 23% und 22%. Bei diesen Läsionen sind Upgrades wiederum viel häufiger (siehe *Kapitel 3.3.3* und *3.4.1*). Diese Verteilung der Läsionsgrößen könnten also die unterschiedlichen Ergebnisse bzgl. der Upgrade-Raten möglicherweise hinreichend erklären. Da diese zudem nicht statistisch signifikant waren ist von einer vergleichbaren Upgrade-Rate bei den unterschiedlichen Nadelgrößen auszugehen.

Auch in der publizierten Literatur gibt es bislang keine eindeutige Evidenz zur verbesserten diagnostischen Genauigkeit von Nadelgrößen mit niederer Gauge-Zahl als 11G. Die Studie von Heller et al mit 1861 Biopsien konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Nadelgröße und Rate an nicht-repräsentativen Biopsien feststellen. Die Rate war für 9G-Nadeln lediglich leicht erniedrigt gegenüber dem 11G-Nadeln (65). In den beiden Studien von Diebold et al zu den Mammotome® 11G- und 8G-Nadeln war die Rate an nicht-repräsentativen Biopsien mit 5,1% beim 8G- sogar deutlich höher als bei den 11G-Nadeln mit 1,3%, allerdings ebenfalls nicht statistisch signifikant. Als mögliche Ursache nannten sie bei 7G-Nadeln häufiger beobachteten Fälle eines Displacements der Läsion durch die Nadel zwischen Pre- und Post-Fire-Bild (61, 62).

Die meisten Studien zur diagnostischen Genauigkeit verschiedener Nadelgrößen verglichen in erster Linie die Upgrade-Raten. Zu 7G-Nadeln konnten auch hier keine publizierten Studien gefunden werden. Jedoch wurden eine Reihe von Studien publiziert, die Mammotome® 11G gegenüber Mammotome® 8G-Nadeln oder ATEC® 9G-Nadeln verglichen. ADH-Upgrade-Rate und DCIS-Upgrade-Rate varrierten hierbei mit 6%-30% bzw. 8%-29% zwischen den Studien

vermutlich aufgrund teils niedriger Fallzahlen und unterschiedlicher Selektions- und Ausschlusskriterien sowie lokaler Besonderheiten erheblich. In keiner der Studien konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Nadelgrößen festgestellt werden (36, 56, 61, 62, 66). Trotzdem postulieren einige Autoren eine verbesserte diagnostische Genauigkeit von Nadeln mit niedrigerer Gauge-Zahl. Venkatamaran et al konnten beispielsweise deutlich geringere Upgrade-Raten der Mammotome® 8G- gegenüber 11G-Nadeln in ihrer Studie mit 828 Biopsien nachweisen (High-Risk-Läsionen: 11G: 15%; 8G: 11%. DCIS: 11G: 16%; 8G: 9%). Auch diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant (67).

4.2.4 Komplikationen

Schwerwiegende Komplikationen kommen bei der STVB so gut wie nie vor. Leichtere Komplikationen wie postinterventionelle Hämatome und Clipdislokationen sind jedoch recht häufig (siehe *Kapitel 1.3.2*). In dieser Doktorarbeit wurde untersucht, ob die Nadeln mit größerem Durchmesser aufgrund der größeren Biopsiehöhle und des größeren Stanzkanals mehr und größere Hämatome verursachen, und ob die Clips häufiger dislozieren.

Letzteres bestätigte sich für die 7G-Nadeln. Die Dislokationsrate war mit 23% deutlich und statistisch signifikant höher als bei den beiden anderen Nadeln (11G: 13%, 8G: 12%). Zudem war die Entfernung der intramammär dislozierten Clips zur Läsion hier am größten und die Rate an nach extramammär dislozierten Clips war ebenfalls am höchsten (siehe *Kapitel 3.2.4*).

Andere Studien, die mehrere Nadelgrößen bzgl. der Clipdislokationen verglichen, konnten nicht gefunden werden. Die meisten in der Literatur berichteten Clipdislokationsraten >1cm bezogen sich auf Mammotome®-11G Nadeln und lagen bei 5-28% (38, 68-70). Bei einer Studie wurden Hologic Eviva®-9G-Nadeln genutzt. Hier lag die Dislokationsrate >1cm bei 24% (71).

Abgesehen von der Nadelgröße gibt es auch andere mögliche Faktoren für Clipdislokationen. In der Studie von Uematsu et al zeigten sich bei niedriger Brustdicke Clipdislokationen in größerem Ausmaß, wohingegen die Parenchymdichte keine nachweisbaren Auswirkungen auf die Dislokationsrate

hatte (68). Außerdem könnten Unterschiede im Ablauf, im technischen Verfahren der Biopsiesysteme oder bei den verwendeten Clips ursächlich sein. Chaveron et al empfehlen beispielsweise eine MLO-Kompression und einen lateralen Zugangsweg, um Clipdislokationen zu vermeiden (38). Die verwendeten Clips wurden in dieser Doktorarbeit nicht erfasst. Eine aktuelle prospektive Studie von Pinkney et al kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die gängigen Clips vergleichbar gut sind (71).

Für die postinterventionellen Hämatome waren die Ergebnisse weniger eindeutig und auch nicht statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Relevanz kleiner Hämatome und möglicher Dokumentationslücken wurden lediglich Hämatome über 20mm in die Berechnungen einbezogen. Hierbei war die Tendenz zu erkennen, dass die Nadeln mit geringerer Gauge-Zahl mehr und größere Hämatome zur Folge haben. Bei den 8G-Nadeln gab es mit 10,1% die höchste Rate an relevanten Hämatomen (11G: 7,7%, 7G: 8,3%). Bei den 7G-Nadeln waren die Hämatome mit einem Median von 35mm am größten (11G: 31mm, 8G: 34mm).

Insgesamt lösten die Nadeln niederer Gauge-Zahl zwar nicht unbedingt mehr, jedoch gravierendere Hämatome und Blutungskomplikationen aus. Unter den relevanten Hämatomen waren bei 7G-Nadeln 44% ≥ 40 mm, bei 8G-Nadeln 37%, bei 11G-Nadeln hingegen nur 18%. Zudem wurden bei den 8G- und 7G-Nadeln jeweils vier Fälle dokumentiert, bei denen nachfolgend eine Intervention nötig war. Bei 11G-Nadeln wurde dies in keinem Fall dokumentiert.

Die Studie von Schaefer et al konnte ebenfalls zeigen, dass bei Nadeln größeren Nadeldurchmessers Hämatome häufiger waren: Hier wurden Hämatome >15 mm als relevant angesehen und waren bei Mammotome® 8G-Nadeln mit 6,5% gegenüber dem Mammotome® 11G-Nadeln mit 1,2% deutlich häufiger. Die höhere Rate an Hämatomen und Blutungskomplikationen insgesamt war hierbei statistisch signifikant (37). Andere Studien, die die Hämatomraten und insbesondere auch die Hämatomgrößen nach Biopsien verschiedener Nadelgrößen direkt verglichen konnten nicht gefunden werden. Lediglich Diebold

et al berichten über eine leicht erhöhte Rate an relevanten Hämatomen (hier >30mm) bei 8G-Nadeln gegenüber 11G-Nadeln (61).

Andere relevante Komplikationen waren so selten und heterogen, dass in dieser Doktorarbeit keine allgemeine Komplikationsrate angegeben wurde.

4.2.5 Zusammenfassung

Im zweiten Ergebnisteil dieser Doktorarbeit konnte für Nadeln mit größerem Durchmesser eine deutlich reduzierte Biopsie-Dauer nachgewiesen werden. Im Median betrug diese bei den 7G-Nadeln 23min., bei den 8G-Nadeln 27min. und bei den 11G-Nadeln 37min. Durch eine kürzere Biopsie-Dauer ist eine Verminderung der psychischen Belastung und lagerungsabhängiger Schmerzen für die Patientinnen, sowie eine Erhöhung des Kosten-Nutzen-Faktors für die STVB zu erwarten.

Die erwartete Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch die Nadeln mit größerem Durchmesser gegenüber den 11G-Nadeln konnte jedoch auch in dieser Doktorarbeit nicht nachgewiesen werden. Zwar gab es weniger nicht-repräsentative Biopsien und es wurden mehr Läsionen komplett entfernt. Die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant, zudem waren die Upgrade-Raten bei den größeren Nadeln sogar höher.

Ein Nachteil der Nadeln mit größerem Durchmesser zeigte sich bei den Komplikationen. Schwerere Komplikationen mit nachfolgender chirurgischer Intervention oder stationärem Aufenthalt kamen sehr selten, jedoch nur bei den größeren 7G- und 8G-Nadeln (jeweils vier Mal) vor. Es war zudem eine Tendenz zu häufigeren und ausgeprägteren Hämatomen bei den beiden Nadeln niedrigerer Gauge-Zahl zu verzeichnen. Eindeutig und statistisch signifikant war die erhöhte Clipdislokationsrate >1cm bei den 7G-Nadeln mit 23% gegenüber den 8G- und 11G-Nadeln (12% und 13%).

4.3 Vergleich der Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (LUBP)

Wie in *Kapitel 1.5* erläutert wurde existieren für LUBP derzeit keine festen Behandlungsstrategien. Stattdessen soll für jede Patientin eine individuelle Therapieentscheidung im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit

getroffen werden (8). Um eine Verbesserung der Datengrundlage für diese Entscheidungen oder zukünftige Behandlungsschemata zu erreichen, wurden die biopsierten LUBP im dritten Ergebnisteil dieser Doktorarbeit untersucht. Jede Entität wurde unter zwei Aspekten analysiert: Bei operierten Patientinnen wurde die Upgrade-Rate erhoben, bei radiologisch nachbeobachteten Patientinnen die aufgetretenen Karzinome im Follow-Up.

Zur differenzierten Analyse wurden die Ergebnisse jeweils getrennt füreinander, sowie zusammengefasst untersucht. Beide Betrachtungsweisen haben Limitationen: Eine ausschließliche Betrachtung der Upgrade-Raten der operierten Läsionen stellt eine Verzerrung dar, da vor allem die Läsionen mit einem hohen Upgrade-Risiko operiert werden (44). Eine Integration der Follow-Up-Daten kann jedoch ebenfalls problematisch sein, da ein unauffälliges radiologisches Follow-Up im Gegensatz zu einem benignen OP-Ergebnis kein sicherer Beweis für das Fehlen von Malignität ist. Ebenfalls zu beachten ist die Lost-to-Follow-Up-Quote von 16%, da einige Patientinnen keine Behandlung oder weitere Kontrollen wünschten oder diese andernorts durchführten. Diese Limitationen sind bei diesem Studiendesign nicht zu vermeiden und sind auch bei den nachfolgend zitierten Studien zu beachten.

4.3.1 Studienkollektiv

Die LUBP machten mit 349 Biopsien 17% der Gesamtheit aller repräsentativen Biopsien aus. Die häufigsten LUBP waren zu jeweils etwa einem Drittel die ADH (n(B)=131 bzw. 38%) und FEA (n(B)=111 bzw. 32%). Alle anderen LUBP machten zusammengenommen ebenfalls etwa ein Drittel aus (n(B)=108 bzw. 31%). Die Operationsrate betrug 56%. Die ADH wurde mehr als doppelt so häufig (87%) operiert wie die anderen LUBP. Bei der ADH und FEA waren die Lost-to-Follow-Up-Quoten deutlich geringer als bei den anderen LUBP (siehe *Abbildung 28*).

Diese Doktorarbeit stellt eine repräsentative Untersuchung der STVB-biopsierten LUBP dar. Die vergleichbaren vorliegenden Studien zu B3-Läsionen aller Entitäten schlossen auch ultraschall- und MRT-gesteuerte Biopsien mit ein (44, 58, 72). Diese machten zwar beispielsweise bei Saladin et al mit etwa einem

Drittel den deutlich kleineren Teil gegenüber den STVB aus, nichtsdestotrotz handelt es sich hierbei um einen wichtigen strukturellen Unterschied. Bei deren aktueller Studie handelt es sich mit 1532 biopsierten B3-Läsionen um das größte Patientinnenkollektiv der vorliegenden Studien. Der Anteil von LUBP an der Gesamtheit aller Biopsien lag wie in dieser Doktorarbeit bei 17% (44). Ein Review von Heywang-Köbrunner et al gab für Studien zwischen 2003 und 2008 noch einen Anteil von 3-10% an. Deren eigene Studie aus dem Jahre 2010 ermittelte einen Anteil von 15% bei STVB (3). Diese Daten bestätigen den in *Kapitel 1.4.3* erwähnten Trend zum Anstieg der Inzidenz der LUBP.

Die ADH war auch in den anderen vorliegenden Studien die häufigste LUBP (3, 44, 58, 72). Der Anteil der anderen histopathologischen Entitäten und entsprechend der Anteil operierter Läsionen in anderen Studien war sehr variabel. Mögliche Gründe hierfür sind vielfältig. Die FEA und LIN1/2 treten zumeist assoziiert mit anderen und häufig dann risikobestimmenden Läsionen auf (3). Da oftmals wie in dieser Doktorarbeit jeweils die risikobestimmende Läsion untersucht wird fällt sie somit häufig aus den Berechnungen heraus. Als risikobestimmende Läsion war die FEA in dieser Doktorarbeit allerdings mit 5% aller Biopsien bzw. 32% der LUBP trotzdem fast so häufig wie die ADH. Auch in anderen Studien war dies der Fall, wie bei Villa et al mit 6% aller Biopsien (73) oder bei Saladin et al mit 23% der B3-Läsionen (44). LIN1/2 waren jedoch mit 1,8% sehr selten. In einer großen Studie zu LIN in Mamma-Biopsien von Brem et al lag die Rate der LIN unter allen Biopsien bei 0,9%. Es wurde außerdem darauf hingewiesen, dass sowohl zwischen den Institutionen als auch verschiedenen Studien unterschiedliche Interpretationen der pathologischen Ergebnisse bzgl. LIN herrschen. Dies ist auch bei den nachfolgenden Untersuchungen zu beachten (74). Wie in *Kapitel 1.4.3* und *1.5* beschrieben wurden in dieser Doktorarbeit nur LIN1/2 als LUBP untersucht, da LIN3 bereits in die Kategorie B5a eingeteilt und ähnlich wie DCIS behandelt werden (8).

Ein weiterer wichtiger Grund für die variablen Anteile der histopathologischen Entitäten und somit auch Operationsraten sind die unterschiedlichen Selektionskriterien. Dies gilt insbesondere für Studien, bei denen Biopsien anderer Modalitäten eingeschlossen sind. Beispielsweise war in der Studie von

Saladin et al der Anteil von papillären Läsionen mit 25% deutlich höher und die Operationsrate mit 37% deutlich niedriger als in dieser Doktorarbeit (44). Ein Zusammenhang kann hier gesehen werden, da papilläre Läsionen häufig ultraschallgesteuert biopsiert werden und bei kompletter Entfernung schon die Biopsie als therapeutisch angesehen wird und demnach keine Operation nachfolgt (3).

In den Studien werden die Entitäten jedoch üblicherweise einzeln analysiert, sodass deren Vergleich bzgl. Upgrade-Raten und nachbeobachteten Läsionen in den folgenden Kapiteln dennoch möglich ist.

4.3.2 Upgrade-Raten und Karzinome im Follow-Up

Die Upgrade-Rate bei operierten Patientinnen war bei der ADH mit knapp 30% deutlich höher als bei der FEA mit 5%. In jeweils einem Fall wurde bei nicht-operierten Patientinnen in den radiologischen Nachkontrollen nach relativ kurzer Zeit (9 bzw. 8 Monate) ein DCIS im Bereich der STVB festgestellt. Hier handelte es sich aufgrund des kurzen Zeitintervalls vermutlich um einen Sampling Error. Bei dem DCIS 62 Monate nach einer FEA in der STVB erscheint dies ebenfalls möglich, jedoch könnte man aufgrund der langen Dauer auch von einem Progress der Erkrankung ausgehen. Forgeard et al werteten einen ähnlichen Fall in ihrer Studie ebenso (75). Auch das distante IDC(NST) nach der Biopsie des ADH ist vermutlich weniger als Upgrade, sondern als Ausdruck der allgemeinen Risikoerhöhung für ein Mammakarzinom beim ADH zu sehen.

Fasst man unter den in *Kapitel 4.3.1* genannten Limitationen diese Ergebnisse für ADH und FEA zusammen, wurden bei der ADH in 28% d. F. und bei der FEA in 4% d. F. vorliegende Karzinome bei der Biopsie nicht diagnostiziert. Bei der LIN1/2 lag dieser Anteil bei 12% bei jedoch sehr geringer Fallzahl. Bei den anderen LUBP kam es in keinem Fall zu Upgrades oder nicht erkannten Karzinomen im Follow-Up.

Die in der Literatur angegebenen Upgrade-Raten der ADH variieren zwar im Bereich von 6%-45% deutlich, waren für die jeweilige Studie aber (fast) immer die höchste im Vergleich zu den anderen LUBP (29, 36, 44, 56, 58, 60, 66, 72, 75-77). Entsprechend dieses hohen Risikos für Malignität wurde auch in den

meisten Fällen in diesen Studien eine Operation nach der minimalinvasiven Diagnostik durchgeführt. Dadurch ist für diese Entität der Selektions- und Verifikationsbias vergleichsweise gering.

Die hohe Upgrade-Rate der ADH im Allgemeinen hat verschiedene Ursachen. Durch das gemeinsame Auftreten mit DCIS und die lediglich quantitative und nicht qualitative Abgrenzung in der histopathologischen Diagnose ist das Risiko eines Sampling Errors hoch (36). Dies resultiert in einer hohen Interobserver-Variabilität, insbesondere bei grenzwertigen Befunden (43, 78). Mögliche Gründe für die hohe Upgrade-Rate der ADH speziell in dieser Doktorarbeit könnten außerdem in den Ausschlusskriterien anderer Studien liegen. Teilweise wurden dort Patientinnen mit vordiagnostiziertem Brustkrebs (76) oder mit einer nachfolgenden Mastektomie (66, 77) ausgeschlossen. Zudem waren die Läsionen in dieser Doktorarbeit oftmals größer als in anderen Studien (60, 77).

Zur FEA und dessen Upgrade-Rate fanden sich deutlich weniger publizierte Studien. Die Upgrade-Rate für reine FEA lag in anderen Studien bei 0-21% (44, 72, 73, 79, 80). In der Studie von Uzoaru et al wurden bei 55 Patientinnen mit reiner FEA in der Biopsie im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren keine Karzinome festgestellt (81).

Die Fallzahlen zu den anderen LUBP sind in dieser Doktorarbeit relativ gering und die Aussagekraft daher eingeschränkt. Da jedoch bei größeren Studien zu diesen Läsionen wie oben erwähnt auch ultraschall-gesteuerte Biopsien eingeschlossen sind, ist die Aussage dieser Doktorarbeit für die Untergruppe der STVB-biopsierten und daher zumeist ausschließlich mammografisch sichtbaren möglicherweise klinisch relevant. In der Literatur wurden Upgrade-Raten von 3%-23% für PL und 11%-27% für RN festgestellt (44, 58, 72, 82). In dieser Doktorarbeit dagegen kam kein Upgrade oder Tumor im Follow-Up vor. Möglicherweise ist für die Gruppe der STVB-biopsierten PL oder RN das Upgrade-Risiko geringer als für ultraschallgesteuerte Biopsien, welche in den o.g. Studien miteingeschlossen wurden. Wen et al differenzierten zwischen STVB von PL und ultraschallgesteuerten Biopsien. Die Upgrade-Rate lag hier für die STVB bei 6% gegenüber 11%. Diese Hypothese sollte daher in weiteren

Studien überprüft werden. Als wichtigster Faktor für Upgrades wurde in dieser Meta-Analyse zudem der Nachweis von Atypien identifiziert (82).

Über LIN1/2 ist bekannt, dass sie normalerweise keine alleinige Ursache von Mikrokalk sind und sehr häufig mit anderen, dann risikobestimmenden Läsionen vorkommen. Findet sich die LIN1/2 also als risikobestimmende Läsion in der Biopsie, ist es fraglich ob sie die wahre Ursache für die radiologische Läsion darstellt (3). Bei radiologisch-histopathologischer Konkordanz kann nach den aktuellen Leitlinien aber auf die Exzision verzichtet werden (8, 17). Das Upgrade-Risiko wird in der AGO-Leitlinie auf 0-10% geschätzt (17). In dieser Doktorarbeit lag das Upgrade-Risiko mit 20% deutlich höher. Der große Unterschied in den medianen Läsionsgrößen beim LIN1/2 mit Upgrade (43mm gegenüber 12mm ohne Upgrade) legt nahe, dass in den Fällen eines Upgrades eine radiologisch-histopathologische Diskordanz bestand. Hätte man diese Fälle aus der Berechnung ausgeschlossen, wäre die Upgrade-Rate also niedriger. Allerdings weisen auch einige andere größere Studien höhere Upgrade-Raten zwischen 23-29% auf. (44, 72, 74). Houssami et al berichteten sogar über eine Upgrade-Rate von 61%, bei integrierten Fällen mit radiologischer Nachbeobachtung einer Rate von 58% an nicht-entdeckten Karzinomen (58). Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass die Beurteilung und Gradeinteilung bei der LIN kontrovers diskutiert wird und aus den bereitgestellten Informationen der o.g. Studien keine exakten Vergleiche mit dieser Doktorarbeit gemacht werden können.

4.3.3 Prädiktorensuche

Es wurden verschiedene zum Biopsie-Zeitpunkt vorliegende patientinnenbezogene oder radiologische Faktoren auf ein erhöhtes Risiko für ein Upgrade untersucht (siehe *Tabelle 14*).

Für die ADH konnte gezeigt werden, dass mammografisch größere Läsionen eine statistisch signifikant höhere Upgrade-Rate aufwiesen. ADH >50mm hatten eine Upgrade-Rate von 80%. Bei ADH ≤10mm war diese lediglich 16%. Bei Jackman et al lag sie bei <10mm ebenfalls deutlich niedriger mit 13% gegenüber 35% für Läsionen ≥10mm (77). Auch eine komplette Entfernung der Läsion durch die STVB war bei der ADH mit einer statistisch signifikant geringeren

Upgrade-Rate gegenüber anteilig entfernten Läsionen (17% vs. 40%) verbunden. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, die ähnliche Unterschiede nachweisen konnten wie Penco et al mit 7% vs. 39% (54) oder Villa et al mit 0% vs. 20% (83). Bei letzterer Studie waren die Fallzahlen allerdings gering. Somit scheint zwar gesichert, dass kleinere und komplett entfernte Läsionen deutlich seltener Upgrades enthalten, jedoch ist das Risiko immer noch hoch. Ein einzelner Prädiktor, der ein sehr geringes Risiko beispielsweise analog zur BI-RADS®-3-Kategorie von $\leq 2\%$ voraussagt, konnte in dieser Doktorarbeit nicht gefunden werden. Auch in anderen Studien konnten weder einzelne noch kombinierte radiologische und/oder histopathologische Kriterien diesbezüglich verlässlich reproduziert werden (8, 76, 77).

Prädiktoren für ein erhöhtes Upgrade-Risiko bei der FEA konnten in dieser Doktorarbeit nicht identifiziert werden. Eines der Upgrades bei der FEA war eine mit 9mm recht kleine Läsion, bei der der MK durch die Biopsie komplett entfernt wurde. Dies relativiert das Ergebnis der Studien von David et al und Villa et al, bei denen unter diesen Prädiktoren kein Upgrade auftrat (73, 80). Allerdings handelte es sich im OP-Resektat lediglich um ein 3mm großes DCIS Grad 1. Von einem sehr geringen Risiko, insbesondere für größere Karzinome, ist also dennoch auszugehen. Einen sicheren Prädiktor für den Ausschluss von unentdeckten Tumoren bei einer FEA in der Biopsie ist jedoch auch eine komplette Entfernung oder kleine Läsion nicht. Wie in *Kapitel 4.4.1* beschrieben, kann auch bei einer radiologisch komplett entfernten Läsion nicht von einer histologischen kompletten Exzision ausgegangen werden.

Für die LIN1/2 waren große Läsionen mit einer erhöhten Upgrade-Rate assoziiert, bei jedoch geringen Fallzahlen. Eindeutige Prädiktoren konnten nicht gefunden werden. Dies war auch in der großen Studie von Brem et al der Fall, bei der sowohl histologische als auch radiologische Faktoren untersucht wurden (74). Hinzu kommt der Status der LIN als ein nicht-obligater Vorläufer und Risikofaktor eines ILC (3), sodass in allen Fällen von einem gewissen Risiko für ipsilaterale als auch kontralaterale Tumoren auszugehen ist.

4.3.4 Zusammenfassung

Im dritten Ergebnisteil dieser Doktorarbeit konnte erneut bestätigt werden, dass Upgrades bzw. primär nicht erkannte Karzinome bei LUBP als Biopsie-Ergebnis ein bislang ungelöstes Problem darstellen. Da bei LUBP individuelle Empfehlungen für die Patientinnen getroffen werden sollen ist eine breite Datengrundlage hierfür sehr wichtig. Insbesondere die Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie hat große klinische Relevanz. Die Ergebnisse zu den verschiedenen Entitäten in dieser Doktorarbeit waren wie folgt:

Bei der ADH war die Upgrade-Rate mit fast 30% wie aus der Literatur bereits bekannt am höchsten. Es konnte gezeigt werden, dass die radiologische Größe einen sehr wichtigen Faktor für das Upgrade-Risiko darstellt. Bei Läsionen, die ≤ 10 mm groß waren und/oder komplett biopsiert wurden, kamen Upgrades statistisch signifikant seltener vor (16% bzw. 17%). Läsionen >10 mm hatten Upgrade-Raten von 45%, >50 mm von 80%. Ein Prädiktor, mit dem das Risiko für ein Upgrade beispielsweise analog der BI-RADS®-3-Kategorie von $\leq 2\%$ angegeben werden kann, konnte jedoch nicht identifiziert werden.

Bei der FEA waren primär unentdeckte Karzinome mit 4% selten, kamen jedoch unabhängig von der Größe vor. Bei LIN1/2 wurde in 12% der Fälle ein Karzinom nicht erkannt, bei allerdings sehr geringen Fallzahlen. Bei RN und PL wurden keine nicht entdeckten Karzinome festgestellt.

Eindeutige Empfehlungen lassen sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten. Der Umgang mit LUBP sollte weiterhin in interdisziplinärer Zusammenarbeit und individuell mit jeder Patientin besprochen werden. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit können in Zusammenschau mit anderen Studien eine Hilfe bei der Entscheidung darstellen, ob eine operative Entfernung der Läsion nötig oder die radiologische Nachbeobachtung vertretbar ist. Nicht nur das Upgrade-Risiko, sondern auch mögliche Gefahren der Übertherapie sollten in diese Entscheidung mit einfließen.

4.4 Vergleich der duktaalen Carcinoma in situ

Wie in *Kapitel 1.4.4, 1.4.5* und *1.5* beschrieben unterscheidet sich die Behandlung des DCIS und des invasiven Karzinoms. Bei einem nicht

unerheblichen Anteil der mittels STVB diagnostizierten DCIS kommt es bei der endgültigen Diagnose im OP-Resektat zu einem Upgrade zum invasiven Karzinom. Da jedoch teils Therapieentscheidungen schon vor der Operation getroffen werden müssen ist eine Abschätzung des Upgrade-Risikos sehr wichtig. Insbesondere die Durchführung eines Lymphknotenstagings mittels SLNB hängt hiervon ab. Dies wird beim invasiven Mammakarzinom grundsätzlich, beim DCIS jedoch nur durchgeführt, wenn eine invasive Komponente vermutet wird und eine sekundäre SLNB nicht möglich wäre, z.B. bei einer geplanten Mastektomie (8).

Ein zweiter wichtiger Punkt ist die Planung der Operation und Schnittführung selbst. Mittels STVB biopsierte Läsionen sind in aller Regel nicht palpabel, sonografisch okkult und ein präoperatives MRT-Staging ist nach den aktuellen S3-Leitlinien nur in bestimmten Situationen empfohlen (8). Daher wird eine möglichst genaue Aussage der mammografischen Größenausdehnung benötigt, insbesondere wenn eine BET angestrebt wird. Weil ausreichend tumorfreie Resektionsränder erforderlich sind führen Größendiskrepanzen zwischen mammografischer und histologischer Größe zu einer erhöhten Rate an Folge-Operationen (84-86). Dies kommt bei Patientinnen mit (zumeist nicht tastbarer) DCIS-Komponente im Tumor doppelt so häufig vor wie beim reinen invasiven Mammakarzinom (87).

Im vierten Ergebnisteil dieser Doktorarbeit wurden daher die DCIS bzgl. Upgrade-Rate und Konkordanz der mammografischen und histologischen Größe untersucht. Mögliche Prädiktoren für ein erhöhtes Upgrade-Risiko oder einer mammografischen Unterschätzung der Tumorgöße wurden exploriert.

4.4.1 Upgrade-Rate und Prädiktorensuche

Die DCIS-Upgrade-Rate betrug in diesem Kollektiv knapp 19%. Wichtigster Faktor war hierbei die Läsionsgröße. Bei Läsionen >20mm war das Upgrade-Risiko mit 27% mehr als doppelt so hoch wie bei Läsionen ≤20mm mit 12%. Wurden die radiologisch sichtbaren Läsionen komplett entfernt, lag die Upgrade-Rate lediglich bei 9% gegenüber 22%. Das Alter der Patientinnen spielte

ebenfalls eine Rolle: Die Upgrade-Rate war bei Frauen <50 Jahren höher (25% vs. 17%), beim DCIS Grad 1 auch statistisch signifikant (siehe *Tabelle 15*).

Für das DCIS-Grading selbst konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Upgrade-Rate nachgewiesen werden (siehe *Abbildung 32*). Die Upgrade-Raten des DCIS 2. und 3. Grades waren etwas höher als die des DCIS Grad 1 (jeweils knapp 20% gegenüber 13% beim DCIS Grad 1). Dies ist aber möglicherweise auch auf die Unterschiede in den radiologischen Läsionsgrößen zurückzuführen. Die DCIS höherer Malignität waren mammografisch mit 16mm (Grad 2) bzw. 24mm (Grad 3) größer als die DCIS Grad 1 (10mm). Dieser Effekt könnte durch eine weitere Verzerrung verstärkt worden sein: Große Läsionen wurden teils zur Bestimmung der Größenausdehnung doppelt biopsiert. Da diese zweiten Biopsien oft am Rande der Läsion (wo sich i.d.R. seltener invasiven Anteile befinden) gemacht wurden ist hier möglicherweise die Upgrade-Rate für diese Biopsie noch höher

Eine Meta-Analyse und mehrere aktuelle Studien versuchten ebenfalls Prädiktoren für eine erhöhte DCIS-Upgrade-Rate zu finden. Die Upgrade-Raten in diesen Studien lagen zwischen 11% und 43% (49, 88-93). Die Studie von Houssami et al war hierbei jedoch die einzige, die ausschließlich STVB untersuchte (92). Bei den anderen Studien wurden teils ultraschall-gesteuerte Biopsien und/oder Stanzbiopsien eingeschlossen. Dies könnte die teils deutlich höheren Upgrade-Raten erklären.

Die Läsionsgröße wurde von vielen Autoren als der wichtigste Prädiktor genannt (49, 88, 91). Brennan et al berechneten mit einer Sensitivitätsanalyse, dass der Cut-Off-Point von 20mm den stärksten statistischen Effekt hatte, zudem sei er am sinnvollsten, da viele DCIS zwischen 10-25mm groß sind (49). Jackman et al berechneten zudem den Effekt der STVB gegenüber der Stanzbiopsie in Abhängigkeit der Läsionsgröße. Die Verwendung der STVB konnte bei Läsionen <20mm gegenüber der Stanzbiopsie die Upgrade-Rate deutlich senken, ab 21mm war der Effekt jedoch nicht mehr statistisch signifikant (91). Es ist also davon auszugehen, dass ab einer bestimmten Größe ein höheres Upgrade-Risiko auch mit der Entnahme von mehr Gewebe nicht zu verhindern ist.

Bei komplett entfernten radiologischen Läsionen war die Upgrade-Rate in dieser Doktorarbeit mit 9% sehr gering. Eine mammografisch komplette Entfernung darf aber nicht mit einer kompletten histologischen Entfernung des Tumors gleichgesetzt werden. In 72% der Fälle wurden in dieser Doktorarbeit im OP-Resektat trotz radiologisch kompletter Entfernung noch Tumoranteile gefunden. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der Studie von Liberman et al mit 80% residualen Tumoranteilen (94). Eine Ursache hierfür ist, dass oftmals nicht das gesamte DCIS MK aufweist (86). Es gilt also nach wie vor, dass die STVB keine therapeutische Maßnahme darstellt (54).

Bzgl. des Alters kamen wie auch in dieser Doktorarbeit in der Studie von Yen et al statistisch signifikant häufiger Upgrades bei jüngeren Patientinnen (dort ≤ 55 Jahre) vor (93). Da die Hintergründe dieses Zusammenhangs jedoch unklar sind, sollte dies in zukünftigen Studien näher untersucht werden. Mögliche Ursachen könnten in den Unterschieden in Grading und Größe sowie in der besonderen Wachstumsdynamik des Mammakarzinoms bei jüngeren Frauen zu finden sein.

Diebstraten et al konnten in ihrer Studie mit 348 DCIS wie in dieser Doktorarbeit zwar keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen DCIS-Grading und Upgrade-Rate finden. Jedoch war auch hier eine Tendenz zu höheren Upgrade-Raten beim DCIS Grad 3 mit 32% gegenüber Grad 2 (25%) und Grad 1 (27%) zu erkennen (88). In der Meta-Analyse von Brennan et al wurde eine statistisch signifikant höhere Upgrade-Rate (32%) von DCIS Grad 3 gegenüber einer zusammengefassten DCIS Grad 1/2-Gruppe (21%) nachgewiesen. Über die Läsionsgrößen dieser Gruppen wurden aber keine Angaben gemacht (49). Eine mögliche Verzerrung diesbezüglich kann daher nicht beurteilt werden. Insgesamt scheint das DCIS-Grading einen überschaubaren Einfluss auf die Upgrade-Rate zu haben. In Kombination der Faktoren Größe ($>50\text{mm}$) und Grading (DCIS Grad 3) konnten Houssami et al jedoch in ihrem Model zur Voraussage von invasiven Anteilen einen PPV von $\geq 50\%$ erreichen (92). In dieser Doktorarbeit konnte dieser PPV nicht bestätigt werden. Die Upgrade-Rate für diese Gruppe betrug 24% (siehe *Tabelle 15*).

Mehrere weitere auf uni- und multivariaten Analysen beruhende Modelle wurden erstellt, die eine Voraussage bzgl. der Upgrade-Raten insbesondere im Hinblick auf die Durchführung einer SLNB treffen sollten. Diepstraten et al kamen dabei zu dem Schluss, dass aktuell verfügbare Prädiktoren nicht ausreichten, um dieses Ziel zu erreichen (88).

4.4.2 Vergleich der mammografischen und histologischen Größe und Prädiktorensuche für Unterschätzungen

In *Kapitel 3.4.2* wurden die mammografische und histologische Größenausdehnung der mittels STVB biopsierten reinen DCIS verglichen. Als klinisch relevante Unter- bzw. Überschätzungen wurden wie in anderen Studien (85, 86) Differenzen von >10mm angesehen. Solche klinisch relevanten Unterschätzungen der Mammografie fanden sich in 28% der Fälle, Überschätzungen in 15%. Eine adäquate Größenangabe mit ≤ 10 mm Differenz konnte somit in 57% der Fälle gegeben werden.

Dieser Anteil war bei einer vergleichbaren Studie von Chakrabarti et al mit 73% höher. Jedoch waren die Tumoren dort im Mittel 18mm groß und damit deutlich kleiner als in der Studienpopulation dieser Doktorarbeit (25mm im Median). Bei relevanten Differenzen >10mm handelte es sich auch bei Chakrabarti et al häufiger um Unterschätzungen (17%) der Mammografie als um Überschätzungen (10%). Unterschätzungen >10mm resultierten statistisch signifikant häufiger in Folge-Operationen (85).

In der Studie von Hayward et al wurden 144 Patientinnen mit reinem DCIS Grad 3 untersucht. Hier waren lediglich bei 46% der Läsionen die Unterschiede zwischen radiologischer und histopathologischer Größe ≤ 10 mm, und auch hier war eine Unterschätzung häufiger als eine Überschätzung. Die Autoren nennen hier als mögliche Ursache, dass speziell beim DCIS Grad 3 Anteile des DCIS nicht kalzifiziert und damit mammografisch okkult sein könnten. In 39% der Fälle, bei denen primär eine BET durchgeführt wurde, wurden eine oder mehrere Folge-Operationen benötigt (86).

Thomas et al berechneten die Größendifferenzen zwischen mammografischer und histologischer Größenausdehnung bezogen auf das gemeinsame Mittel,

kamen jedoch zum einem ähnlichen Ergebnis: Bei 30% der Patientinnen, bei denen ein DCIS mittels BET operiert werden sollten wurde die Tumorgöße relevant unterschätzt. Die Konsequenz waren eine oder mehrere benötigte Folge-Operationen (84).

Folgerichtig wird daher auch nach weiteren bildgebenden Verfahren gesucht, welche die präoperative Einschätzung der Größenausdehnung verbessern. Für die KM-MRT wurden hier bereits vielversprechende Ergebnisse präsentiert (95). In der Meta-Analyse von Houssami et al konnten allerdings keine positiven Effekte wie die Verringerung von Sekundär-Operationen nachgewiesen werden, obwohl die operative Therapie radikaler war (96). Dem widersprechen die Ergebnisse einer neuen Studie aus derselben Institution wie diese Doktorarbeit. Hier wurde u.a. eine Erhöhung der Detektion kontralateraler Karzinome und die Senkung der Nachresektions-Raten durch eine präoperative KM-MRT bei gleichbleibender Mastektomie-Rate festgestellt (97).

Bislang ist die präoperative KM-MRT laut der aktuellen S3-Leitlinie jedoch nur in bestimmten Fällen empfohlen (8). Aus diesem Grund wurden in dieser Doktorarbeit wie in *Kapitel 3.3.3* und *3.4.1* für Upgrades in *Kapitel 3.4.2* auch die Größendiskrepanzen auf mögliche Prädiktoren untersucht. Da die Unterschätzungen die wichtigsten klinischen Implikationen für die Therapie haben wurden Prädiktoren für Unterschätzungen >10mm gesucht (siehe *Tabelle 18*). Beim DCIS-Grading ließ sich eine Tendenz erkennen: Der Anteil an Unterschätzungen beim DCIS Grad 3 war mit 34% deutlich höher als beim DCIS Grad 1 und DCIS Grad 2 (19% und 23%), jedoch nicht statistisch signifikant (siehe *Abbildung 34*). Die Grad 3-Tumoren waren insgesamt allerdings auch etwas größer, was zu diesem Unterschied beigetragen haben könnte.

Hierzu sollte folgendes beachtet werden: Als Grundlage der Berechnungen wurde die angegebene Gesamtausdehnung des suspekten Areals in der Mammografie bzw. des Tumors im OP-Resektat verwendet. Voneinander distante Läsionen wurden also als eine große Läsion gewertet. Dies ist darin begründet, dass gezeigt konnte, dass obgleich viele DCIS in der Mammografie und bei der zweidimensionalen histologischen Schnittführung zwar multifokal

erscheinen, tatsächlich aber in den meisten Fällen kontinuierlich wachsen (98). Somit seien auch voneinander distante Foci in der Mammografie als ein Tumor anzusehen und die Resektion entsprechend zu planen (85).

Das gemeinsame Auftreten der erhöhten Unterschätzungsrate und großen Tumoren beim DCIS Grad 3 könnten dafür sprechen, dass hier besonders häufig mammografisch okkulte Anteile bestehen.

Auch in anderen Studien wurde nach Prädiktoren für Diskrepanzen in der Größenkorrelation gesucht. Chakrabati et al und Thomas et al berichteten über ausgeprägtere Diskrepanzen mit zunehmender Größe der radiologischen Läsion (84, 85). De Roos et al zeigten, dass DCIS, die sich als Verschattungen zeigten eine schlechtere Übereinstimmung aufwiesen als DCIS mit Mikrokalk (99). Hayward et al konnten nachweisen, dass östrogenrezeptor-negative DCIS Grad 3 statistisch signifikant häufiger Tumoranteile im Resektionsrand enthielten und auch häufiger re-operiert werden mussten. Dies könnte auf eine häufigere Unterschätzung in diesen Fällen zurückzuführen sein (86).

Als Limitation dieses Teils der Doktorarbeit sollten mögliche Selektionsbias genannt werden. Zum einen wurden nicht alle DCIS eingeschlossen, sondern nur diejenigen, die mittels STVB biopsiert wurden. Mit großer Wahrscheinlichkeit war dies jedoch beim Großteil der DCIS der Fall. Zum zweiten wurden nur in der UFK selbst operierte Patientinnen eingeschlossen. Da es sich um ein großes Brustkrebszentrum handelt wurden möglicherweise die komplizierteren Fälle hier behandelt. Kleinere Karzinome wurden also evtl. häufiger extern operiert, was die relativ hohe Durchschnittsgröße der Tumoren mit bedingt haben könnte.

Für alle Studien gilt, dass die Größenangabe eines DCIS in der Histologie schwierig ist und auch hier durchaus Diskrepanzen zwischen untersuchenden Pathologen bestehen (43). Eine Verzerrung entsteht möglicherweise dadurch, dass die Pathologen die histologische Größe in Kenntnis der radiologischen Größe angeben. Zudem wird die Bestimmung durch die vorangegangene Biopsie (insbesondere STVB mit hohen Gewebevolumina) (30) sowie durch die operative Entfernung in Form von mehreren Exzidaten erschwert (13, S.88).

4.4.3 Zusammenfassung

Im vierten Ergebnisteil dieser Doktorarbeit konnte erneut gezeigt werden, dass sowohl Upgrades als auch die mammografische Unterschätzung der Tumorgröße ein Problem bei STVB mit DCIS in der Biopsie darstellen. DCIS-Upgrades kamen in 19%, Größendiskrepanzen >10mm in 43% der Fälle vor.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Doktorarbeit und vergleichbarer Studien erscheint aus radiologischer Sicht weiterhin die Läsionsgröße als der wichtigste Einflussfaktor für ein DCIS-Upgrade. Bei Läsionen >20mm war das Upgrade-Risiko mehr als doppelt so hoch wie bei Läsionen ≤20mm (27% gegenüber 12%). War die Läsion nach der STVB mammografisch nicht mehr sichtbar lag die Upgrade-Rate bei lediglich 9%. Das DCIS-Grading spielte für die Upgrade-Rate eine untergeordnete Rolle. Eine Tendenz zu häufigeren Upgrades beim DCIS Grad 3 war jedoch zu erkennen. Bei einigen anderen Faktoren, z.B. Patientinnenalter <50 Jahre wurden in dieser Doktorarbeit oder in anderen Studien zwar ebenfalls erhöhte Upgrade-Raten festgestellt. Ein überzeugendes Modell zur Vorhersage des Upgrade-Risikos konnte bisher jedoch nicht gefunden werden.

Bzgl. der Größendiskrepanzen zeigten sich zwar keine eindeutigen Prädiktoren. Die Tumoren waren beim DCIS Grad 3 jedoch histologisch am größten und wurden mit 34% am häufigsten unterschätzt. Es erscheint daher wahrscheinlich, dass hier oftmals mammografisch okkulte Anteile vorkamen. Bei einem DCIS Grad 1 in der STVB waren die Läsionen am kleinsten und sie wurden mit 19% am seltensten unterschätzt.

Bei therapeutischen Entscheidungen, die in Abhängigkeit der Befunde der Mammografie und STVB getroffen werden, sollten also insbesondere Läsionsgröße und DCIS-Grading berücksichtigt werden. Dies betrifft z.B. die Wahl des operativen Verfahrens oder die Durchführung der SLNB. Neben dem Einsatz weiterer bildgebender Verfahren sollte die Untersuchung klinischer, radiologischer und pathologischer Einflussfaktoren auf das Risiko von Upgrades oder Größendiskrepanzen Inhalt zukünftiger interdisziplinärer Forschung sein.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Doktorarbeit war es, mit der retrospektiven Evaluation von 2051 konsekutiv durchgeführten stereotaktischen Vakuumbiopsien zur Klärung von vier klinisch relevanten Fragen beizutragen.

Erstens wurde exploriert, ob sich aus den strukturellen Unterschieden (Patientinnenalter und -hintergrund, gesetzliche Vorgaben) zwischen gesetzlicher Screening- und kurativer Kohorte auch Unterschiede in radiologischen Läsionen, Biopsie-Ergebnissen und im Erkrankungsstadium ergaben. Es konnte gezeigt werden, dass dies für die ersten beiden Punkte nicht der Fall war. Mit einer Malignitätsrate von 36% (kurative Kohorte) und 33% (Screening-Kohorte) konnten in beiden Kohorten vergleichbare Werte erzielt werden. Beim Erkrankungsstadium wurde jedoch festgestellt, dass dieses in der kurativen Kohorte häufiger fortgeschritten und die operative Therapie radikaler war, insbesondere in der Altersgruppe <50 Jahren. Dies sollte in weiteren Studien näher untersucht werden, vor allem im Hinblick auf eine mögliche Erweiterung der Maßnahmen zur individuellen Früherkennung und der Altersgrenzen für das gesetzliche Mammografie-Screening.

Zweitens wurden die verschiedenen Nadelgrößen 11G und 8G von Mammotome® und 7G von Encor® verglichen. Mit allen Nadelgrößen wurde eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit erreicht. Insgesamt lag die Rate an nicht-repräsentativen Biopsien bei 1,6%, die ADH-Upgrade-Rate bei 30% und die DCIS-Upgrade-Rate bei 19%. Einen deutlichen Vorteil für die Encor® 7G-Nadeln konnte bei der Biopsie-Dauer ermittelt werden, welche im Median mit 23min. deutlich niedriger war als mit den Nadeln höherer Gauge-Zahl (27min. und 37min.). Allerdings dislozierten Clips bei den 7G-Nadeln doppelt so häufig wie bei den anderen Nadeln (23%). Die Hämatome waren sowohl bei den 8G- als auch den 7G-Nadeln etwas häufiger und größer als bei den 11G-Nadeln. Hier waren die Unterschiede jedoch nicht so stark ausgeprägt. Schwere Komplikationen waren für alle Nadelgrößen äußerst selten.

Drittens wurden die Läsionen unklaren biologischen Potentials im Hinblick auf nicht in der STVB diagnostizierte Karzinome im Bereich der Biopsiestelle

untersucht. In die Berechnung wurden Upgrades sowie in der Nachbeobachtungszeit aufgetretene Karzinome bei nicht-operierten LUBP eingeschlossen. Bei der ADH kam dies mit 28% der Fälle am häufigsten vor. Als wichtigen Prädiktor für ADH-Upgrades konnte hier die Läsionsgröße ermittelt werden. Bei Läsionen >20mm war die Upgrade-Rate mit 48% doppelt so hoch wie bei Läsionen <=20mm. Bei Läsionen >50mm lag sogar in 80% der Fälle ein Upgrade vor. Bei der FEA und der LIN1/2 wurde in 4% bzw. 12% der Biopsien ein vorhandenes Karzinom nicht entdeckt. Bei RN und PL kam dies in dieser Doktorarbeit in keinem Fall vor. Diese Ergebnisse sollten bei den individuellen Therapie-Entscheidungen für die jeweiligen Fälle berücksichtigt werden.

Viertens wurden beim DCIS Upgrade-Raten und Diskrepanzen zwischen mammografischer und histologischer Größenausdehnung untersucht. Auch bei den DCIS-Upgrade-Raten war die Größe der wesentliche Einflussfaktor. Insgesamt lag die Upgrade-Rate bei 19%, bei Läsionen >50mm jedoch bei 30%. Des Weiteren hatte das DCIS-Grading einen Einfluss auf die Upgrade-Rate. Sie war beim DCIS Grad 2 und 3 mit jeweils knapp 20% höher als beim DCIS Grad 1 mit 13%. Tumoren, bei denen ein DCIS Grad 3 in der Biopsie gefunden wurde waren außerdem deutlich größer als bei DCIS Grad 1- oder DCIS Grad 2-Biopsien (34mm gegenüber 18mm und 12mm), und Diskrepanzen zwischen Mammografie und tatsächlicher Tumorgöße waren häufiger zu finden (51% gegenüber 37% und 31%). Mögliche Implikationen aus den Ergebnissen zu den Upgrade-Raten ergeben sich für die Planung der Therapie, insbesondere der Auswahl des Operationsverfahrens oder der Durchführung einer SLNB. Bei den Ergebnissen zur Größenkorrelation ist aufgrund der häufigen Diskrepanzen zwischen Mammografie und tatsächlicher Tumorgöße zudem der Einsatz zusätzlicher bildgebender Verfahren, insbesondere bei DCIS Grad 3-Biopsie-Ergebnissen, zu erwägen. Dies, sowie die Suche nach Prädiktoren und Modellen zur Vorhersage des Risikos für Upgrades und Größendiskrepanzen sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 1. Auflage. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. 2016.
2. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(3):170-8.
3. Heywang-Köbrunner SH, Nährig J, Hacker A, Sedlacek S, Höfler H. B3 Lesions: Radiological Assessment and Multi-Disciplinary Aspects. Breast care (Basel, Switzerland). 2010;5(4):209-17.
4. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. American journal of human genetics. 2003;72(5):1117-30.
5. Lakhani SR, Ellis IO, Schitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th Edition. International Agency for Research on Cancer. 2012.
6. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag. 2008:241-60.
7. Walthers EM. ACR BI-RADS®-Atlas der Mammadiagnostik - Richtlinien zur Befundung, Handlungsempfehlungen und Monitoring. 5. Auflage. Springer-Verlag. 2016.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (Zugriff 18.04.2018). 2017.
9. Bundesregierung. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung RöV). Letzte Änderung 11.12.2014. Inkraftgetreten 1.1.2015. 2014.

10. Bundesärztekammer. Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik. Stand: 23.11.2007. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/qualitaetssicherung/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-stellungnahmen/richtlinien-leitlinien-empfehlungen-zur-qualitaetssicherung/bildgebende-verfahren/roentgendiagnostik/> (Zugriff 05.05.2018). 2007.

11. KBV. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur kurativen Mammographie. Stand: 01.10.2016. URL: <http://www.kbv.de/html/qs-vereinbarungen.php> (Zugriff 05.05.2018). Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2016.

12. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. Duale Reihe - Radiologie. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag. 2017.

13. Heywang-Köbrunner S, Scheer I. Bildgebende Mammadiagnostik - Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differentialdiagnose und Interventionen. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag. 2015.

14. Kopans DB. Mammography screening for breast cancer. *Cancer*. 1993;72(6):1809-12.

15. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology*. 1999;213(2):413-22.

16. Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Sedlacek S. Magnetic resonance imaging: the evolution of breast imaging. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22 Suppl 2:77-82.

17. AGO. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2018. URL: <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/> (Zugriff 18.04.2018). AGO Breast Committee. 2018.

18. Gilbert FJ, Tucker L, Young KC. Digital breast tomosynthesis (DBT): a review of the evidence for use as a screening tool. *Clinical radiology*. 2016;71(2):141-50.

19. Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, Takahashi S. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2010;30(5):1183-98.

20. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, Davidson B, Mongtomery RC, Crowley MJ, McCrory DC, Kendrick A, Sanders GD. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *Jama*. 2015;314(15):1615-34.
21. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *Journal of medical screening*. 2012;19 Suppl 1:5-13.
22. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K. Breast-cancer screening - viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*. 2015;372(24):2353-8.
23. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;6:Cd001877.
24. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*. 2011;258(1):98-105.
25. Schrodi S, Braisch U, Schenkirsch G, Maisel T, Petsch S, Hölzel D, Klinkhammer-Schalke M, Mäder U, Schuller L, Heywang-Köbrunner SH, Meyer M, Engel J. Changes in therapy for breast cancer patients as a result of mammography screening. An analysis of Bavarian cancer registry data from 2000 to 2008. *Gesundheitswesen*. 2013;75(10):632-42.
26. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, Shah K. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the US Preventive Service Task Force. 2016; Report No.: 14-05201-EF-3.
27. O'Flynn EA, Wilson AR, Mitchell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clinical radiology*. 2010;65(4):259-70.
28. Gruber R, Bernt R, Helbich TH. Cost-effectiveness of percutaneous core needle breast biopsy (CNBB) versus open surgical biopsy (OSB) of nonpalpable breast lesions: metaanalysis and cost evaluation for German-speaking countries. *RöFo*. 2008;180(2):134-42.
29. Fahrbach K, Sledge I, Cella C, Linz H, Ross SD. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature

review and meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics. 2006;274(2):63-73.

30. Hoorntje LE, Peeters PH, Mali WP, Borel Rinkes IH. Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2003;39(12):1676-83.

31. Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False-negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. Cancer. 2003;97(8):1824-31.

32. KBV. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Vakuumbiopsie der Brust. Stand: 01.01.2015. URL: <http://www.kbv.de/html/qs-vereinbarungen.php> (Zugriff 05.05.2018). Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2015.

33. Jackman RJ, Marzoni FA, Jr. Stereotactic histologic biopsy with patients prone: technical feasibility in 98% of mammographically detected lesions. AJR American journal of roentgenology. 2003;180(3):785-94.

34. Siegmann KC, Wersebe A, Fischmann A, Fersis N, Vogel U, Claussen CD, Müller-Schimpfle M. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy-success, histologic accuracy, patient acceptance and optimizing the BI-RADSTM-correlated indication. RöFo. 2003;175(1):99-104.

35. Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. Cancer. 2004;100(2):245-51.

36. Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, Giri D, Schepps B. Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation rates with 11- and 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. AJR American journal of roentgenology. 2007;189(5):W275-9.

37. Schaefer FK, Order BM, Eckmann-Scholz C, Strauss A, Hilpert F, Kroj K, Biernath-Wupping J, Heller M, Jonat W, Schaefer PJ. Interventional bleeding, hematoma and scar-formation after vacuum-biopsy under stereotactic guidance: Mammotome((R))-system 11 g/8 g vs. ATEC((R))-system 12 g/9 g. European journal of radiology. 2012;81(5):e739-45.

38. Chaveron C, Bachellet F, Fauquet I, Rocourt N, Faivre-Pierret M, Ceugnart L. Clip migration after stereotactic macrobiopsy and presurgical localization: technical considerations and tricks. *Journal de radiologie*. 2009;90(1 Pt 1):31-6.
39. Yu YH, Liang C, Yuan XZ. Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2010;120(2):469-79.
40. Jackman RJ, Marzoni FA, Jr., Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1,280 lesions and review of the literature. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(2):341-51.
41. Böcker W, Denk H, Heitz P, Höfler G, Kreipe H, Moch H. *Pathologie*. 5. Auflage. Elsevier Verlag. 2008:811-12.
42. Hutter RV. Goodbye to "fibrocystic disease". *The New England journal of medicine*. 1985;312(3):179-81.
43. Ellis IO, Coleman D, Wells C, Kodikara S, Paish EM, Moss S, Al-Sam S, Anderson N, Bobrow L, Buley I, Connolly CE, Dallimore NS, Hales S, Hanby A, Humphreys S, Knox F, Lowe J, Macartney J, Nash R, Parham D, Patnick J, Pinder SE, Quinn CM, Robertson AJ, Shrimankar J, Walker RA, Winder R. Impact of a national external quality assessment scheme for breast pathology in the UK. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(2):138-45.
44. Saladin C, Haueisen H, Kampmann G, Oehlschlegel C, Seifert B, Rageth L, Rageth C, Stadlmann S, Kubik-Huch RA. Lesions with unclear malignant potential (B3) after minimally invasive breast biopsy: evaluation of vacuum biopsies performed in Switzerland and recommended further management. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2016;57(7):815-21.
45. Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, Ellis IO, Lee AH. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology*. 2011;58(4):626-32.
46. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer*. 2005;103(12):2481-4.
47. Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, Offman J, Parmar D, Jenkins J, Collins B, Robson T, Scorfield S, Green K, Hall C, Liao XH, Ryan M, Johnson F,

Stevens G, Kearins O, Sellars S, Patnick J. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):109-14.

48. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R. Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Archives of internal medicine*. 2000;160(7):953-8.

49. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, Houssami N. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology*. 2011;260(1):119-28.

50. Wittekind C, Meyer H. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. UICC, Wiley-VCH Verlag. 2010.

51. Sumner WE, 3rd, Koniaris LG, Snell SE, Spector S, Powell J, Avisar E, Moffat F, Livingstone AS, Franceschi D. Results of 23,810 cases of ductal carcinoma-in-situ. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(5):1638-43.

52. KBV. Bundesmantelvertrag zur Versorgung im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening Anlage 9.2 BMV-Ärzte. Stand: 18.01.2017. URL: <http://www.kbv.de/html/bundesmantelvertrag.php> (Zugriff 05.05.2018). Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2017.

53. StatPages. Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals. URL: <http://statpages.info/confint.html> (Zugriff 05.05.2018). 2009.

54. Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E, Bellomi M. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(5):1255-60.

55. Michel SC, Low R, Singer G, Otto R, Hohl M, Kubik RA. Stereotactic Mamotome breast biopsy: routine clinical experience and correlation with BI-RADS--classification and histopathology. *Praxis*. 2007;96(39):1459-74.

56. Lee KE, Kim HH, Shin HJ, Cha JH. Stereotactic biopsy of the breast using a decubitus table: comparison of histologic underestimation rates between 11- and 8-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *SpringerPlus*. 2013;2:551.

57. Jackman RJ. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer*. 2004;101(2):430; author reply -1.
58. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *British journal of cancer*. 2007;96(8):1253-7.
59. Biller-Andorno N, Cignacco E, Felder S, Jüni P, Meier-Abt P, Metzger U, Tag B. Systematisches Mammografie-Screening. Fachgremium Swiss Medical Board. 2013.
60. Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DL, Denison CM, DiPiro PJ, Rose DI, Rhei E, Meyer JE. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;175(5):1341-6.
61. Diebold T, Jacobi V, Krapfl E, von Minckwitz G, Solbach C, Ballenberger S, Hochmuth K, Balzer JO, Fellbaum M, Kaufmann M, Vogl TJ. The role of stereotactic 11G vacuum biopsy for clarification of BI-RADS IV findings in mammography. *RöFo*. 2003;175(4):489-94.
62. Diebold T, Hahn T, Solbach C, Rody A, Balzer JO, Hansmann ML, Marx A, Viana F, Peters J, Jacobi V, Kaufmann M, Vogl TJ. Evaluation of the stereotactic 8G vacuum-assisted breast biopsy in the histologic evaluation of suspicious mammography findings (BI-RADS IV). *Investigative radiology*. 2005;40(7):465-71.
63. Preibsch H, Baur A, Wietek BM, Kramer B, Staebler A, Claussen CD, Siegmann-Luz KC. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles: how many specimens are necessary? *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2015;56(9):1078-84.
64. Mariscotti G, Durando M, Robella M, Angelino F, Regini E, Campanino PP, Belletti M, Osano S, Bergamasco L, Fonio P, Gandini G. Mammotome((R)) and EnCor ((R)): comparison of two systems for stereotactic vacuum-assisted core biopsy in the characterisation of suspicious mammographic microcalcifications alone. *La Radiologia medica*. 2015;120(4):369-76.
65. Heller SL, Jaglan S, Babb JS, Melsaether A, Toth HB, Moy L. Frequency of Discordant Lesions and False-negative Cancers at Stereotactic Vacuum-assisted Biopsy. *Academic radiology*. 2016;23(8):994-9.

66. Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;192(1):229-34.
67. Venkataraman S, Dialani V, Gilmore HL, Mehta TS. Stereotactic core biopsy: Comparison of 11 gauge with 8 gauge vacuum assisted breast biopsy. *European journal of radiology*. 2012;81(10):2613-9.
68. Uematsu T, Kasami M, Takahashi K, Watanabe J, Yamasaki S, Tanaka K, Tadokoro Y, Ogiya A. Clip placement after an 11-gauge vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: correlation between breast thickness and clip movement. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2012;19(1):30-6.
69. Rosen EL, Vo TT. Metallic clip deployment during stereotactic breast biopsy: retrospective analysis. *Radiology*. 2001;218(2):510-6.
70. Liberman L, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Thornton CM, Rosen PP. Clip placement after stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology*. 1997;205(2):417-22.
71. Pinkney DM, Mychajlowycz M, Shah BA. A prospective comparative study to evaluate the displacement of four commercially available breast biopsy markers. *The British journal of radiology*. 2016;89(1065):20160149.
72. Hoffmann O, Stamatis GA, Bittner AK, Arnold G, Schnabel R, Kruger K, Kimmig R, Heubner M. B3-lesions of the breast and cancer risk - an analysis of mammography screening patients. *Molecular and clinical oncology*. 2016;4(5):705-8.
73. Villa A, Chiesa F, Massa T, Friedman D, Canavese G, Baccini P, Calabrese M, Tagliafico A. Flat epithelial atypia: comparison between 9-gauge and 11-gauge devices. *Clinical breast cancer*. 2013;13(6):450-4.
74. Brem RF, Lechner MC, Jackman RJ, Rapelyea JA, Evans WP, Philpotts LE, Hargreaves J, Wasden S. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(3):637-41.
75. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C, Clement-Chassagne C, Treilleux I. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *American journal of surgery*. 2008;196(3):339-45.

76. Kohr JR, Eby PR, Allison KH, DeMartini WB, Gutierrez RL, Peacock S, Lehman CD. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: effects of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology*. 2010;255(3):723-30.
77. Jackman RJ, Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia: can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum-assisted biopsy, eliminating the recommendation for surgical excision? *Radiology*. 2002;224(2):548-54.
78. Tozbikian G, Brogi E, Vallejo CE, Giri D, Murray M, Catalano J, Olcese C, Van Zee KJ, Wen HY. Atypical Ductal Hyperplasia Bordering on Ductal Carcinoma In Situ. *International journal of surgical pathology*. 2017;25(2):100-7.
79. Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? *Human pathology*. 2007;38(1):35-41.
80. David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, Loussouarn D, Champion L. Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: What is the best management: systematic surgery for all or follow-up? *Journal de radiologie*. 2006;87(11 Pt 1):1671-7.
81. Uzoaru I, Morgan BR, Liu ZG, Bellafiore FJ, Gaudier FS, Lo JV, Pakzad K. Flat epithelial atypia with and without atypical ductal hyperplasia: to re-excise or not. Results of a 5-year prospective study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2012;461(4):419-23.
82. Wen X, Cheng W. Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(1):94-101.
83. Villa A, Tagliafico A, Chiesa F, Chiaramondia M, Friedman D, Calabrese M. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy performed on suspicious clustered microcalcifications: could patients without residual microcalcifications be managed conservatively? *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(4):1012-8.
84. Thomas J, Evans A, Macartney J, Pinder SE, Hanby A, Ellis I, Kearins O, Roberts T, Clements K, Lawrence G, Bishop H. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project. *British journal of cancer*. 2010;102(2):285-93.

85. Chakrabarti J, Evans AJ, James J, Ellis IO, Pinder SE, Macmillan RD. Accuracy of mammography in predicting histological extent of ductal carcinoma in situ (DCIS). *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006;32(10):1089-92.
86. Hayward L, Oeppen RS, Grima AV, Royle GT, Rubin CM, Cutress RI. The influence of clinicopathological features on the predictive accuracy of conventional breast imaging in determining the extent of screen-detected high-grade pure ductal carcinoma in situ. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011;93(5):385-90.
87. Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M, Lawrence G, Kearins O, Pereira J, Sheppard C, Caddy CM, van der Meulen JH. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e4505.
88. Diepstraten SC, van de Ven SM, Pijnappel RM, Peeters PH, van den Bosch MA, Verkooijen HM, Elias SG. Development and evaluation of a prediction model for underestimated invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ at stereotactic large core needle biopsy. *PloS one*. 2013;8(10):e77826.
89. Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F, Sohn C, Heil J. Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(4):537-42.
90. Park HS, Park S, Cho J, Park JM, Kim SI, Park BW. Risk predictors of underestimation and the need for sentinel node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ by preoperative needle biopsy. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(4):388-92.
91. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, 3rd, Lechner MC, Richardson TR, Smid AA, Borofsky HB, Lee CH, Goldstein HM, Schilling KJ, Wray AB, Brem RF, Helbich TH, Lehrer DE, Adler SJ. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology*. 2001;218(2):497-502.
92. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, Bianchi S, Macaskill P, Vezzosi V, Mamounas EP, Ciatto S. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma-in-situ on

vacuum-assisted core needle biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(5):1364-71.

93. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, Singletary SE, Symmans WF, Giordano SH, Feig BW, Ames FC, Kuerer HM. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;200(4):516-26.

94. Liberman L, Kaplan JB, Morris EA, Abramson AF, Menell JH, Dershaw DD. To excise or to sample the mammographic target: what is the goal of stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy? *AJR American journal of roentgenology*. 2002;179(3):679-83.

95. Wietek B, Schulze Temminghoff P, Pawlowski J, Helms G, Wiesinger B, Vogel U, Hahn M, Röhm C, Fend F, Nikolaou K, Staebler A. Einfluss der pathologischen und molekularen Parameter auf die Größenbestimmung des reinen DCIS in der präoperativen MR-Mammografie und Mammografie. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 2016;13: A150.

96. Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2017;165(2):273-83.

97. Preibsch H, Blumenstock G, Oberlechner E, Brucker SY, Hahn M, Staebler A, Wiesinger B, Claussen CD, Nikolaou K, Siegmann-Luz KC. Preoperative breast MR Imaging in patients with primary breast cancer has the potential to decrease the rate of repeated surgeries. *European journal of radiology*. 2017;94:148-53.

98. Pinder SE. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23 Suppl 2:S8-13.

99. De Roos MA, Pijnappel RM, Post WJ, De Vries J, Baas PC, Groote LD. Correlation between imaging and pathology in ductal carcinoma in situ of the breast. *World journal of surgical oncology*. 2004;2:4.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Benjamin Wiesinger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herr Prof. Dr. med. Benjamin Wiesinger, Frau Dr. med. Sonja Bahrs, Frau Dr. med. Valerie Hattermann und mich.

Die gesamte Datensammlung und -aufarbeitung wurde nach Einarbeitung durch Frau Dr. med. Sonja Bahrs und Frau Dr. med. Valerie Hattermann von mir eigenständig durchgeführt.

In den Fällen, in denen die Hämatomgröße oder das Ausmaß der Clipdislokation nicht angegeben war (siehe *Kapitel 2.4.1*), wurden diese von Frau Dr. med. Sonja Bahrs oder Frau Dr. med. Valerie Hattermann gemeinsam mit mir nachgemessen.

Die gesamte statistische Auswertung und deren grafische Darstellung wurde nach Beratung durch Herr Dr. Gunnar Blumenstock im Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.05.2018

8 Danksagungen

Ich danke herzlich meinem Doktorvater Prof. Dr. Benjamin Wiesinger für die Möglichkeit der Erstellung dieser Doktorarbeit unter seiner Betreuung. Sein mir geschenktes Vertrauen, seine allzeit motivierende positive Zugewandtheit und seine wegweisenden Anmerkungen und Vorschläge haben mich durch den gesamten Entstehungsprozess getragen.

Herzlich danken möchte ich ebenso Frau Dr. Valerie Hattermann und Frau Dr. Sonja Bahrs für ihre ausgezeichnete Betreuung. Sie war geprägt von einer durchweg positiven Arbeitsatmosphäre, großer Geduld und einer außerordentlichen Unterstützungsbereitschaft in jeder Phase der Doktorarbeit. Hierfür bin ich ihnen sehr dankbar.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für diese großartige Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Dr. Gunnar Blumenstock herzlich bedanken.

Dem Team der Gemeinschaftspraxis für Brustdiagnostik Tübingen und dem Radiologie Team Ortenau, im Besonderen Frau Prof. Dr. Ute Krainick-Strobel und Frau Kerstin Marks bzw. Herr Dr. Hendrik Baitsch und Herr Dr. Klaus Mott danke ich für die bereitgestellten Informationen und die freundliche Aufnahme in ihren Arztpraxen.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern Annerose und Konrad Kramer danken für ihre Begleitung des Entstehungsprozesses dieser Doktorarbeit und ihre vielseitige Unterstützung vor und während des gesamten Studiums.