Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Wagner)

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit

dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

KORRELATION BILDGEBENDER UND HISTOPATHOLOGISCHER PARAMETER VON MAMMALÄSIONEN. RESULTATE DER MEDIZINISCHEN ROUTINEVERSORGUNG AN DER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK MARBURG

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps Universität Marburg vorgelegt von

Anne Kathrin Neeße, geb. Lisiak

aus Essen

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

02. April 2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. C. Jackisch

1. Koreferent: Prof. Dr. P.J. Barth

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 7
1.1 Einführung in die Problematik 7
1.2 Fragestellungen 10
1.2.1 Routineversorgung von Mammaläsionen an der Universitätsfrauenklinik Marburg im Hinblick auf die S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland 10
1.2.2 Vorhersagekraft von Inspektion/Palpation, Mammasonographie und Mammographie (Korrelation von BI-RADS Kriterien und histologischen Befunden) 10
1.2.3 Validität der minimal invasiven diagnostischen Verfahren (Übereinstimmung von histologischen und immunhistochemischen Befunden nach Bestimmung am Biopsiematerial und erneuter Bestimmung am Tumorexzisionspräparat) 10
1.3 Stufe-3 Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland 11
1.4 Das Mammakarzinom 14
1.4.1 Inzidenz 14
1.4.2 Risikofaktoren 15
1.5 Methoden der Früherkennung des Mammakarzinoms 15
1.5.1 Klinische Untersuchungen 15
1.5.1.1 Selbstuntersuchung der Brust 15
1.5.1.2 Klinische Brust Untersuchung 16
1.5.2 Mammographie 17
1.5.2.1 Einsatzbereich und Bedeutung der Mammographie 17
1.5.2.2 Indikation zur Mammographie 18
1.5.2.3 Befunderhebung anhand der mammographischen Bilder 19
1.5.3 Mammasonographie 21
1.5.3.1 Bedeutung, Treffsicherheit und Indikation der Sonographie 21
1.5.3.2 Untersuchungstechnik der Sonographie 22
1.5.3.3 Diagnosestellung nach Sonographie 23
1.5.4 Magnetresonanz-Mammographie (MR-Mammographie) 24
1.5.4.1 Einsatzbereiche und Bedeutung der MR-Mammographie 24
1.5.4.2 Diagnosestellung nach MR-Mammographie 24
1.5.5 Minimal-invasive diagnostische Methoden 25
1.5.5.1 Stanzbiopsie 25
1.5.5.2 Vakuumbiopsie 28
1.6 Prognostische Faktoren 30
1.6.1 Definition 30
1.6.2 Hormonrezeptoren 30
1.6.2.1 Deskription 30
1.6.2.2 Analysemethode und Grenzwerte 31
1.6.3 Her2/neu Rezeptor 32
1.6.3.2 Analysemethode und Grenzwerte 33
1.6.4 Grading 34
1.6.4.1 Deskription 34
1.6.4.2 Klassifizierung 35
1.6.4.3 Das Grading als prognostischer Faktor 36
1.7 Einteilung der Mammaläsionen 37
1.7.1 Morphologische Einteilung 37
1.7.2 Stadieneinteilung 38
1.7.2.1 TNM-System 38

2 Material und Methoden 41
2.2 Senologische Diagnostik- BI-RADS Kodierung 43
2.3 Transkutane Biopsiemethoden 44
2.3.1 Stanzbiopsie 44
2.3.2 Stereotaktisch gezielte/geführte Vakuumbiopsie 44
2.3.3 Ultraschall-Vakuumbiopsie 45
2.4 Histologie 45
2.4.1 Histologische Aufarbeitung des Stanzbiopsiegewebes 45
2.4.2 Histologische Aufarbeitung des OP-Präparates 45
2.4.2.1 Präoperative Draht-Markierung des OP-Präparate 45
2.4.2.2 Pathologische Aufarbeitung des Operationspräparates 46
2.4.2.3 Hämatoxylin-Eosin (H-E-) Färbung am Paraffinschnitt 46
2.4.2.4 Histologischer Befund 46
2.5 Immunhistochemie 47
2.5.1 Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptor 47
2.5.1.1 Nachweis des Östrogenrezeptors 47
2.5.1.2 Nachweis des Progesteronrezeptors 47
2.5.1.3 Befundung der Hormonrezeptorfärbungen 47
2.5.2 Nachweis der Her2/neu- Überexpression 47
2.5.2.1 Immunhistochemische Bestimmung der Her2/neu- Überexpression 47
2.5.2.2 Befundung der Her2/neu- Färbung 47
2.5.2.3 Bestimmung einer Her2/neu- Überexpression mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung 48
2.6 Verfahren der biometrischen Auswertung 48

3 Ergebnisse 51
3.1 Versorgungsdaten der Mammakarzinompatientinnen der Universitätsfrauenklinik Marburg 51
3.1.1 Auswahl des Patientinnenkollektivs 51
3.1.2 Anamnestische Daten der Patientinnen 51
3.1.3 Diagnostisches und Therapeutisches Vorgehen 53
3.1.4 Dauer der Diagnostik 55
3.2 Deskription der Mammaläsionen 56
3.2.1 BI-RADS Kriterien in der ambulanten Mammadiagnostik 56
3.2.1.1 Verteilung der BI-RADS Kriterien 56
3.2.1.2 BI-RADS-analoge Kriterien der Inspektion und Palpation 56
3.2.1.3 BI-RADS Kriterien der Mammographie 57
3.2.1.4 BI-RADS Kriterien der Sonographie 57
3.2.1.5 BI-RADS Kriterien der MR-Mammographie 58
3.2.1.6 Gesamt- Kriterien (analog BI-RADS) 58
3.2.2 Größe der Herdbefunde und Anzahl der entnommenen Stanzzylinder 59
3.2.3 Histologische Befunde der Mammaläsionen 60
3.2.3.1 Deskription der histologischen Befunde 60
3.2.3.2 Korrelation der histologischen Befunde von Histologie I und Histologie II 63
3.2.4 Vorhersagekraft der BI-RADS-Befunde 66
3.2.4.1 Übereinstimmung von BI-RADS-Befunden und histologischem Befund nach Biopsie (Histologie I) 66
3.2.4.2 Übereinstimmung von BI-RADS-Befunden und endgültigem histologischem Befund (Histologie II) 70
3.2.4.3 Korrelation aller BI-RADS Einschätzungen im Verlauf mit dem histologischen Endbefund 74
3.2.5 Grading der Mammaläsionen 77
3.2.5.1 Deskription der Grading-Befunde 77
3.2.5.2 Übereinstimmung der Grading Befunde von Histologie I und Histologie II 78

3.2.6 TNM Stadien der Mammaläsionen 79
3.2.7 Immunhistochemische Befunde der Mammaläsionen 79
3.2.7.1 Deskription der immunhistochemischen Befunde 79
3.2.7.2 Korrelation der immunhistochemischen Befunde von Histologie I und Histologie II 83
3.2.8 Molekularpathologische Befunde der Mammaläsionen 85
3.2.8.1 Beschreibung der Molekularpathologischen Befunde 85
3.2.8.2 Korrelation der molekularpathologischen Befunde von Histologie I und Histologie II 87
3.2.8.3 Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) nach Her2/neu-Rezeptorstatus-Bestimmung 88
3.2.9 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der erhobenen Parameter in Histologie I und II 89
3.2.9.1 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der histologischen Befunde 89
3.2.9.2 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung des Gradings 91
3.2.9.3 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der Östrogenrezeptor-Werte 93
3.2.9.4 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der Progesteronrezeptor-Werte 95
3.2.9.5 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der Her2/neu-Rezeptor-Werte 97
3.3 Entwicklung der Versorgungsdaten der Mammakarzinom-patientinnen im Verlauf der Jahre 2001 bis 2004 99
3.3.1 Durchgeführte Interventionen im Verlauf der Jahre 99
3.3.2 Dauer der senologischen Diagnostik der Mammaläsionen im Verlauf der Jahre 100
3.3.3 Übereinstimmung der histopathologischen Parameter im Verlauf der Jahre 101
3.3.3.1 Übereinstimmung des histologischen Befundes 101
3.3.3.2 Übereinstimmung der immunhistochemisch bestimmten Hormonrezeptoren 102
3.3.3.3 Übereinstimmung der molekularpathologisch bestimmten Her2/neu-Rezeptor-Werte 104
3.4 Leitlinienkonformität innerhalb der Routineversorgung von Mammakarzinom-Patientinnen 105
3.4.1 Qualitätsindikatoren in der Versorgungskette 105
3.4.1.1 Mammographie 105
3.4.1.2 Mammasonographie 106
3.4.1.3 Interventionelle Techniken 106
3.4.1.4 Operative Abklärung 107
3.4.1.5 Mammapathologie 107
3.4.1.6 Apparative Diagnostik-operative Abklärung 108
3.4.1.7 Apparative Diagnostik-Pathologie 108
3.4.1.8 Apparative Diagnostik- operative Abklärung-Pathologie 109
3.4.1.9 Ergebnisqualität der gesamten Diagnosekette 109

4 Diskussion 110
4.1 Leitlinienkonformität innerhalb der Routineversorgung von Mammakarzinom-Patientinnen 110
4.2 Prädiktionen von Inspektion/Palpation, Mammasonographie und Mammographie (Korrelation von BI-RADS Kriterien und histologischem Befund). 113
4.3 Validität der minimal invasiven diagnostischen Verfahren (Übereinstimmung von histologischen und immunhistochemischen Befunden nach Bestimmung am Biopsie-material und erneuter Bestimmung am Tumorextraktionspräparat) 117

4.3.1 Notwendigkeit einer hohen Reliabilität der bioptischen Ergebnisse ... 117
4.3.2 Übereinstimmung der histologischen Befunde ... 118
4.3.3 Übereinstimmung von Grading, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, Her2/neu-Überexpression ... 121
4.3.3.1 Grading ... 122
4.3.3.2 Östrogen-, und Progesteronrezeptor ... 124
4.3.3.3 Her2/neu Überexpression ... 127
4.3.4 Fazit zur Bestimmung der prognostischen Faktoren ... 128

5 Zusammenfassung ... 131

6 Appendix ... 136
6.1 Abkürzungen ... 136
6.2 Literaturverzeichnis ... 137
6.3 Abbildungsverzeichnis ... 161
6.4 Tabellenverzeichnis ... 162
6.5 Tabellarischer Lebenslauf ... 166
6.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer ... 167
6.7 Danksagung ... 168
6.8 Ehrenwörtliche Erklärung ... 169

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Problematik

Das Mammakarzinom zählt in den westlichen Ländern zu den häufigsten, bösartigen Neubildungen der weiblichen Bevölkerung, und bringt das höchste Mortalitätsrisiko mit sich. Nach wie vor stellt es Therapeutinnen und Therapeuten vor große Herausforderungen. (Robert Koch Institut, 2008) Bei eingeschränkten Möglichkeiten der primären Prävention liegt das Hauptaugenmerk nationaler und internationaler Leitlinien weiterhin auf der Früherkennung sowie auf der Verbesserung von Lebens- und Versorgungsqualität der betroffenen Frauen. (Albert, 2008). Es steht außer Frage, dass eine adäquate minimal-invasive Mammadiagnostik und die damit verbundene frühstmögliche Detektion von präinvasiven und invasiven Neoplasien, die operative Belastung der Patientinnen minimiert und die Prognose verbessert. Der Allparteienbeschluss des Deutschen Bundestages vom 28. Juni. 2002, der die Aufforderung enthält, „die Qualitätssicherung der Brustkrebsfrüherkennung durch Modelprojekte, unter Einschluss von radiologischen Screeningverfahren, fachübergreifend zu fördern“ und dies in „Anlehnung an die Leitlinie der Europäischen Kommission“ zu tun, bildet hierfür die gesundheitspolitische Grundlage. (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2003) Dieser Aufforderung Folge leistend erschien im August 2003 die Stufe-3 Leitlinie(S-3-Leitlinie) zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, in der verschiedene Qualitäts-indikatoren für die jeweiligen Teilbereiche der Brustkrebs-diagnosekette formuliert sind (Schulz et Albert, 2003). Anhand eines direkten Abgleichs mit diesen Qualitätsindikatoren wird im Folgenden überprüft, inwieweit an der Universitätsfrauenklinik Marburg im Zeitraum 2001-2004 Leitlinienkonformität herrschte. Einschränkend muss erwähnt werden, dass mit den Jahren 2001-2003 ein Zeitraum berücksichtigt ist, in welchem zwar bereits gemäß standardisierten Vorgaben gearbeitet wurde, der aber noch vor der eigentlichen Veröffentlichung der S-3-Leitlinie lag. Aktuell gilt zudem bereits die 1. Überarbeitung der S-3-Leitlinie aus dem Jahr 2008 (Albert, 2008).

In der Routineversorgung von Mammaläsionen stehen am Anfang des diagnostischen Procedere verschiedene nicht-invasive, größtenteils

bildgebende Verfahren. (Heywang-Köbrunner, 2003) Unter diesen Verfahren sind an erster Stelle Mammographie und Sonographie zu nennen, die regelhaft durch die Inspektion und Palpation der Brust und in einzelnen Fällen durch die Magnet-Resonanz-Mammographie (MR-Mammographie) ergänzt werden. Zur Vereinheitlichung der erhobenen Befunde dieser Verfahren erfolgt eine Klassifizierung der jeweiligen Mammaläsion nach dem BI-RADS System. (ACR, 2003) Ein BI-RADS Kriterium in einer der genanten Untersuchungsmethoden von ≥ 4 gilt als Schwellenwert für angeschlossene minimal-invasive Verfahren. Inwieweit die genannten bildgebenden Verfahren an der Universitätsfrauenklinik Marburg entsprechend der internationalen Vorgaben zur Anwendung kommen und ob sie mit hoher Sensitivität und Spezifität den histologischen Befund vorzeichnen und somit einer Qualitätsüberprüfung standhalten, wird im Folgenden analysiert.

Wird eine Neubildung mit Verdacht auf Malignität entdeckt, folgt den bildgebenden zumeist ein minimal-invasives diagnostisches Verfahren. (ACR, 2003; Dillon, 2005;) Diese zumeist bildgesteuerten Nadelbiopsien stellen etablierte Verfahren in der senologischen Diagnostik dar und dienen neben der Ermittlung des histologischen Befundes (Tumortyp) auch der Bestimmung von prädiktiven und prognostischen Parametern. (Burge et al, 2006; Lucena et al, 2007; Schueller et al, 2008; Tonegutti et Girardi, 2008) Die histologischen sowie molekularpathologischen Befunde, die somit erhältlich werden, stellen die Grundlage für das weitere klinische Procedere dar. So entscheiden neben dem histologischen Befund vor allem der Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor), der Her-2/neu-Rezeptorstatus und das Grading der Läsionen als wichtige prognostische Faktoren auch über die anzuschließende Therapie. (Coleman et al, 2003; Colleoni et al, 2004; Silverstein, 1995; Slamon et al, 1987) Diese einerseits prognostischen, aber auch prädiktiven Parameter werden zum größten Teil im Laufe der Behandlung erneut bestimmt (zumeist postoperativ) und bilden dann die definitiven pathohistologischen Ergebnisse. Da Handlungskonsequenzen vorrangig anhand der histologischen Befunde der transkutanen Biopsien gezogen werden, scheint es unstrittig, dass die Korrelation mit den intraoperativ erhobenen Befunden einer besonderen Qualitäts- und Validitätsüberprüfung unterzogen werden muss. Dies gilt insbesondere im aktuellen klinischen Alltag,

in dem die primärsystemische Therapie zunehmend noch vor der operativen Therapie einer malignen Mammaläsion steht. (Berruti et al, 2008) Stimmen die, zu verschiedenen Interventionszeitpunkten bestimmten Parameter (nach Stanzbiopsie einerseits und nach Tumorexstirpation andererseits) überein? Ist die Stanzbiopsie zu recht wichtiges, prognostisches und prädiktives Diagnoseverfahren, und ergibt als solches ein repräsentatives Bild des Gesamttumors? Besteht die Validität der Stanzbiopsie unabhängig von der Tumorgröße der einzelnen Mammaläsion? Kann an der Universitätsfrauenklinik ein derartiger Standard über den untersuchten Zeitraum 2001-2004 konstant aufrecht erhalten werden?

Um die Stanzbiopsie auf diese Weise in ihrer Qualität zu überprüfen und ihre Befunde mit denen der definitiven Histologie zu vergleichen, wurden zumeist die am Operationspräparat gewonnenen, pathohistologischen Ergebnisse als Goldstandard angesehen. Neuere Studien legen allerdings nahe, dass immunhistochemische Untersuchungen am Stanzmaterial aus technischen Gründen qualitativ hochwertiger seien und, dass eine fehlende Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchungen auch auf falsch negativen Ergebnissen der Immunhistochemie des Operationspräparates beruhen könnte. (Mann et al, 2005; Rhodes, 2000; Rudiger, 2002) Ob die perkutane Biopsie sich als alleiniges Verfahren zur Bestimmung von immunhistochemischen Parametern eignet, somit als Goldstandard postuliert werden kann und es sich folglich auf eine zweite, als solche auch mit erneuten Kosten verbundene Nachuntersuchung verzichten lässt, soll einen weiteren Schwerpunkt dieser Analyse darstellen.

Es ergeben sich aus diesen Überlegungen die im Folgenden genannten Fragestellungen.

1.2 Fragestellungen

1.2.1 Routineversorgung von Mammaläsionen an der Universitätsfrauenklinik Marburg im Hinblick auf die S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland

1.2.2 Vorhersagekraft von Inspektion/Palpation, Mammasonographie und Mammographie (Korrelation von BI-RADS Kriterien und histologischen Befunden)

1.2.3 Validität der minimal invasiven diagnostischen Verfahren (Übereinstimmung von histologischen und immunhistochemischen Befunden nach Bestimmung am Biopsiematerial und erneuter Bestimmung am Tumorexzisionspräparat)

1.3 Stufe-3 Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland

Die genauen Anforderungen der seit 2003 geltenden S-3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland sind im Folgenden für die einzelnen Teilbereiche der Diagnosekette aufgelistet. (Tabelle 19)

Anforderung an die Mammographie		**Innerhalb dieser Analyse überprüft?**
Anteil der Frauen < 40 Jahre ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko, die eine Mammographie erhalten	≥0,1%	nein
Anteil der Frauen, die eine nach PGMI-Kriterien qualitativ akzeptable Mammographie (P, G & M) erhalten	≥ 97%	nein
Anteil der mammographisch als BIRADS V diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positive)	< 10%	ja
Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und über die Methode aufgeklärt werden	≥ 97%	nein
Anteil der Frauen, denen der Befund im Anschluss an die Untersuchung durch einen Arzt/Ärztin erläutert wird	≥ 97%	nein
Anteil der Frauen, die eine Mammographie erhalten und sich während und nach der Untersuchung gut betreut fühlten	≥ 97%	nein

Tabelle 1: Qualitätsindikatoren der Mammographie

Anforderungen and die Mammasonographie:		**Innerhalb dieser Analyse überprüft?**
Anteil der Frauen mit einem mammographischen Befund BIRADS IV und V, die eine Mammasonographie erhalten	≥ 97%	ja
Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht: Zwischen Mammographiebefund und interventioneller Zusatzdiagnostik ≤5 Arbeitstage	≥ 90%	ja
Anteil der Frauen, für die eine Wartezeit entsteht: Zwischen Entscheidung zur operativen Intervention und Aufnahmetag ≤15 Arbeitstage	≥ 90%	ja

Tabelle 2: Qualitätsindikatoren Mammasonographie

Anforderungen an interventionelle Techniken:		Innerhalb dieser Analyse überprüft?
Anteil der nicht-tastbaren, malignen Befunde, die präoperativ durch mammographisch- oder sonographisch- kontrollierte, interventionelle Methoden (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden	> 70%	nein
Falsch-negativ-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	<5%	ja
Falsch-positiv-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	<1%	ja

Tabelle 3: Qualitätsindikatoren interventionelle Techniken

Anforderungen an die offene Biopsie:		Innerhalb dieser Analyse überprüft?
Drahtmarkierung, platziert im Abstand von = 1 cm zur Läsion	≥ 90%	nein
Anteil der nicht-palpablen Läsionen, die eine positive Präparatradiographie (Präparatsonographie) aufweisen und primär komplett operativ nach Drahtmarkierung entfernt wurden	≥ 95%	nein
Anteil der topographisch eindeutig markierten Präparate bei offener Biopsie	≥ 97%	nein
Rate der an den Pathologen übersandten Präparatradiographien (Präparatsonographien) bei präoperativ markierten nicht-palpablen Läsionen	≥ 90%	nein
Rate von benignen : malignen Befunden nach einer offener Biopsie	< 1:1	ja
Anteil der Frauen, die mit dem kosmetischen Ergebnis nach offener Biopsie bei histopathologisch benignem Befund zufrieden sind	≥ 90%	nein

Tabelle 4: Qualitätsindikatoren offene Biopsie

Anforderungen an die Mammapathologie:		Innerhalb dieser Analyse überprüft?
Angaben der Tumorgröße (DCIS und invasive Karzinome) in metrischen Maßen (mm/cm), des histologischen Tumortyps (WHO-Klassifikation) und der pTNM-Klassifikation	≥ 95%	ja
Angaben zum Abstand von DCIS und invasiven Karzinomen zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)	≥ 95%	nein
Angaben zum Grading invasiver Karzinome nach Elston und Ellis	≥ 95%	ja
Angaben zum Hormonrezeptorstatus invasiver Karzinome (Östrogen- und Progesteron-Rezeptor), immunhistochemische Bestimmung	≥ 95%	ja

Tabelle 5: Qualitätsindikatoren Mammapathologie

Anforderungen an das Zusammenspiel Diagnostik-operative Abklärung:		**Innerhalb dieser Analyse überprüft?**
Befunde nach BIRADS IV und V und/oder Ultraschallbefunde IV und V: Anteil der nicht-tastbaren, malignen Befunde, die präoperativ durch mammographisch- oder sonographisch-kontrollierte, interventionelle Methoden (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden	> 70%	ja
Offene Biopsie: Drahtmarkierung, platziert im Abstand von = 1cm zur Läsion	≥ 90%	nein

Tabelle 6: Qualitätsindikatoren Diagnostik-opperative Abklärung

Anforderungen an das Zusammenspiel apparative Diagnostik-Pathologie:		**Innerhalb dieser Analyse überprüft?**
Falsch-negativ-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	< 5%	ja
Falsch-positiv-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	< 1%	ja

Tabelle 7: Qualitätsindikatoren apparative Diagnostik-Pathologie

Anforderungen an die apparative Diagnostik-operative Abklärung-Pathologie:		**Innerhalb dieser Analyse überprüft?**
Rate der benignen : malignen Befunde der offenen Biopsie	< 1:1	ja
Rate der an den Pathologen übersandten Präparatradiographien(Präparatsonographien) bei präoperativ markierten nicht-palpablen Läsionen	≥ 90%	nein

Tabelle 8: Qualitätsindikatoren apparative Diagnostik-operative Abklärung- Pathologie

Qualitätsindikatoren der Ergebnisqualität der Diagnosekette:		Innerhalb dieser Analyse überprüft?
Anteil der duktalen In-situ-Karzinome	≥ 10%	ja
Anteil der invasiven Karzinome ≤ 5 mm	≥ 10%	nein
Anteil der invasiven Karzinome ≤10 mm	≥ 20%	nein
Anteil der invasiven Karzinome ≤ 20 mm	≥ 65%	nein
Anteil der Lymphknoten-negativen invasiven Karzinome	≥ 75%	ja
Anteil der Frauen, die angeben, innerhalb des Früherkennungsprogramms gut informiert und an den daraus folgenden Entscheidungen beteiligt worden zu sein, über die Einverständniserklärung hinaus	> 90%	nein
Anteil der Karzinome, die nach einer vorangegangenen Mammographie BIRADS I–III innerhalb von 24 Monaten auftreten (Intervallkarzinome/ falsch negative)	≤ 50 %	nein
Anteil der Intervallkarzinome, die einer interdisziplinären Detailanalyse zugeführt werden	≥ 95%	nein
Vollständige Dokumentation der für das gesamte Qualitätsmanagement der Diagnosekette erforderlichen Parameter	≥ 90%	nein
Die Detektionsrate liegt über der beobachteten Inzidenzrate	> 50%	nein

Tabelle 9: Qualitätsindikatoren der Diagnosekette

(Schulz et Albert, 2003)

1.4 Das Mammakarzinom

1.4.1 Inzidenz

In Deutschland erkranken nach Angaben des Robert-Koch-Institutes jährlich über 57.000 Frauen an einem Mammakarzinom. In den westlichen Industrieländern stellt das Mammakarzinom mit 27,8 % die häufigste Krebserkrankung der Frau dar und ist auch für über ein Drittel (34%) aller Neuerkrankungen bei Frauen unter 60 Jahren verantwortlich. (Robert Koch Institut, 2008) Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, allerdings erkranken in den letzten fünf Jahren auch zunehmend jüngere Frauen (Beckmann et al, 2003). Nahm die Inzidenz des Mammakarzinoms auch weiterhin zu, so konnte die Mortalität in den letzten Jahren gesenkt werden. Ursächlich hierfür werden unter anderem adäquate Früherkennungs-maßnahmen und Diagnosetechniken angenommen sowie ein verbessertes Bewusstsein für diese Erkrankung in der Bevölkerung. Mit einer Mortalität von

42,3 Fällen auf 100000 Frauen stellt das Mammakarzinom jedoch weiterhin die häufigste Krebstodesursache der Frau dar. (Ries et al, 2003)

1.4.2 Risikofaktoren

„Weibliches Geschlecht, Alter (Tabelle 10) und familiäre Belastung mit Brustkrebs stellen die drei wesentlichen Risikofaktoren des Mammakarzinoms dar. Zusätzliche Risikofaktoren (Tabelle 11) werden in der Regel als „relatives Risiko“ an der Erkrankung angegeben.“ (Schulz et Albert, 2003)

	Altersgruppe			
	25-44	45-54	55-79	>80
Absolutes 5-Jahres-Risiko	<0,5%	0,5-1%	1-1,5%	1,5-2%
Bezogen auf 1000 Frauen	<5	5-10	10-15	15-20

Tabelle 10: Absolutes Risiko nach Lebensalter

Weitere Risikofaktoren des Mammakarzinoms
Menarche < 11. Lebensjahr
Menopause > 54. Lebensjahr
Erste Geburt > 40 Lebensalter
Familiäre Belastung (Verwandte ersten Grades mit Mammakarzinom)
Vorangegangene Brusterkrankung sowie Brustkrebs kontralateral
Hohe Gewebsdichte postmenopausal
(Wolfe-Typ DY) BIRADS Typ 4
Körpergewicht > 30 BMI
Alkohol (regelmäßig täglich > 1 Glas Bier, oder 1/8 l Wein)
Bestrahlung im 10.–16. Lebens-Jahr (Bestrahlung bei Morbus Hodgkin unabhängig vom Lebensalter)
Krebserkrankung als Kind
Hormonelle Kontrazeption (sinkend nach Absetzen)
Hormontherapie in der Postmenopause

Tabelle 11: weitere Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms

1.5 Methoden der Früherkennung des Mammakarzinoms

1.5.1 Klinische Untersuchungen

1.5.1.1 Selbstuntersuchung der Brust

Die Selbstuntersuchung der Brust durch die Frau sollte bereits ab dem 25. Lebensjahr begonnen werden und optimalerweise jeweils zu Beginn des Zyklus (um den 4.-6. Tag) erfolgen. Der Frau sollten ausreichend Information und Anleitung durch ihren Arzt geboten werden, um die Genauigkeit der Methode

zu verbessern und das Vertrauen der Frau in ihre eigene diagnostische Kompetenz zu erhöhen (Lux et al, 2005). Die Selbstuntersuchung sollte mit der Inspektion beginnen. Hierbei werden sowohl mit ausgestreckten, erhobenen Armen als auch mit in die Hüften gestützten Händen Form, Größe und Farbe der Brüste beurteilt und dabei besonders auf Seitendifferenzen geachtet. Die nun folgende Tastuntersuchung kann nach den, von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlenen, drei Methoden entweder spiralförmig von außen nach innen, vom äußeren Rand der Mamma in gerader Linie zur Mamille hin oder in vertikalen Bahnen auf und ab über die ganze Mamma erfolgen. Anschließend sollte auch die Axilla beidseitig auf Verhärtungen und Veränderungen hin untersucht werden. Nach der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Kreienberg et al, 2004) bewirkt die Selbstuntersuchung zwar eine Bewusstseinsförderung für präventive Maßnahmen, ist in ihrer Effektivität allerdings nicht belegt und erhöht so die Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden Gewebeprobeentnahme mit benignem Befund. In Analogie dazu wird der Selbstuntersuchung auch in der aktuellsten Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung eine sehr untergeordnete Rolle zugesprochen. (Albert, 2008)

1.5.1.2 Klinische Brust Untersuchung

Die klinische Untersuchung, die sich aus der äußeren Betrachtung (Inspektion) und der Tastuntersuchung (Palpation) zusammensetzt, sollte ab dem 30. Lebensjahr jährlich durchgeführt werden. Sie steht als wenig aufwendige Methode der Brustuntersuchung am Anfang der Befunderhebung suspekter Mammaareale und muss in die Beurteilung der, zumeist anschließend durchgeführten bildgebenden Diagnostik miteinbezogen werden. (Heywang-Köbrunner et al, 2003) Neueren Studien zufolge trägt die klinische Brustuntersuchung allerdings eher minimal zur Früherkennung von Mammaneoplasien bei und erhöht die Detektionsrate um lediglich 2-6% im Vergleich zu Screening-Untersuchungen, in denen allein die Mammographie zum Einsatz gekommen ist. (Bancej et al, 2003) Die Sensitivität der klinischen Brustuntersuchung wie allerdings auch die Rate der falsch-positiven Befunde erhöhen sich jeweils, wenn Mammagewebe mit höherer Dichte untersucht wird. (Oestreicher et al, 2005) Trotz alledem kann die klinische Tastuntersuchung gerade in Kombination mit der Mammographie und in Abhängigkeit von

Tumorstadium und Lebensalter der Frau eine Sensitivität von 95 % erreichen und ist damit zu recht Bestandteil des gesetzlichen Früherkennungs-programms. (Lux et al, 2005) Die Inspektion der Mamma beinhaltet die Beurteilung von Größe, Kontur, Hautveränderungen und Brustwarzen und erfasst vor allem auch im Seitenvergleich eventuelle Abnormitäten, die sorgfältig dokumentiert werden müssen. Im Rahmen der Palpation erfolgt eine einzeln und systematisch (Aufteilung der Brust in vier Quadranten) durchgeführte Abtastung beider Mammae sowohl im Stehen als auch im Liegen. Untersucht werden die Konsistenz des Drüsenkörpers sowie seine Beweglichkeit gegen Haut- und Thoraxwand. Bei Tumorverdacht wird außerdem das sogenannte Jackson-Phänomen geprüft, indem durch Verschieben der Finger gegeneinander und Umgreifen von unter der Haut gelegenen Gewebes eine Plateaubildung oder Einziehung zu provozieren ist, was auf eine Tumorinfiltration schließen ließe. Es folgt eine Sekretprovokation beider Mamillen sowie die sorgfältige Untersuchung des Lymphabflussgebietes unter Berücksichtigung von Axilla, Infra- und Supraklavikulärregion. Je nach Größe und Form der untersuchten Brust ergeben sich Unzulänglichkeiten in der Sensitivität der Tastuntersuchung. So können sich selbst Tumore mit einer Größe von mehr als 2 cm in einer großen oder mastopathisch veränderten Brust der Palpation entziehen. Intraduktale Karzinome sind in Abhängigkeit der Größe in mehr als 90% der Fälle nicht palpabel. (Ciatto et al, 1991) Auf der anderen Seite werden 10-15% der Malignome durch die Palpation entdeckt, während sie in der Mammographie aufgrund von röntgendichtem, mastopathischen Gewebe oder ungünstiger Lokalisation (am Drüsenkörperrand oder im axillären Ausläufer) nicht zur Darstellung kommen. Nach der klinischen Untersuchung der Brust sollten in jedem Fall zusätzliche diagnostische Methoden zur Anwendung kommen, so dass keine nicht tastbaren Herde übersehen werden. (Heywang-Köbrunner et Schreer, 2003)

1.5.2 Mammographie

1.5.2.1 Einsatzbereich und Bedeutung der Mammographie

Die Mammographie ist die wichtigste bildgebende Methode in der Mammadiagnostik und dient vor allem der Diagnose kleiner Mammakarzinome. Sie ist demnach sowohl für das Screening, als auch bei der Abklärung

symptomatischer Brustläsionen besonders geeignet. Die Mammographie hat eine Sensitivität von nahezu 90% (Van Djick et al, 1993) Tumorgröße, Tumormorphologie und die Beschaffenheit des umgebenden Parenchyms limitieren die Bildinterpretation und müssen dementsprechend berücksichtigt werden. (Rosenberg et al, 1998) Sehr gut ist die Sensitivität der Mammographie in Bezug auf die Malignome, die Mikrokalk enthalten. Da dies auf 90% der in-situ-Karzinome zutrifft und diese häufig der Palpation entgehen, kommt der Mammographie eine entscheidende Rolle in ihrer sekundären Prävention zu. Die Spezifität der Mammographie ist nur in Bezug auf gutartige Befunde hoch (98%), ihre Kalkspezifität ist dagegen vergleichsweise niedrig. Die Qualitätssicherung der Mammographie erfolgt durch die Röntgenverordnung sowie durch die in der DIN festgelegten Qualitätskontrollen und orientiert sich damit and der Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik. Es ist während einer 2-Ebenen-Mammographie mit einer Strahlenexposition von 1-2 mGy zu rechnen. Entsprechend den „European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening“ gelten die PGMI-Kriterien (PGMI= perfekt, gut, mittelmäßig, inadäquat), die garantieren sollen, dass in der Mammographie Herdbefunde und Mikrokalzifikationen reproduzierbar dargestellt werden. (Deutsche Röntgengesellschaft, 2003) Innerhalb Deutschland sind die Kriterien „perfekt“ und „gut“ allerdings zu einem Kriterium zusammengefasst und es kommt bei der Qualitätsbeurteilung der Mammographie dementsprechend eine Kategorisierung in drei Stufen (Stufe I = gut, Stufe II = mittelmäßig, Stufe III = inadäquat) zur Anwendung. Diese Kriterien entsprechen den Anforderungen der S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. (Schulz et Albert, 2003)

1.5.2.2 Indikation zur Mammographie

Im Geltungsbereich der kassenärztlichen Vereinigung Hessen gelten folgende Indikationen zur kurativen Mammographie als gerechtfertigt:

- Zustand nach Mammakarzinom
- Anamnestisches Mammakarzinom in der weiblichen Linie 1. Grades (Mutter), bei Frauen außerhalb der Altersgruppe 50-69 Jahre

- Knoten in der Brust
- Palpatorisch unklarer Befund
- Einziehung der Haut oder Brustwarze
- Absonderung aus der Brustwarze
- Ekzematöse Veränderungen der Mamille (Morbus Paget)
- Lymphknotenvergrößerung axillär oder supraklavikulär
- Umschrieben einseitige Schmerzhaftigkeit, auch ohne Tastbefund
- Mammographische, histologische oder klinische Befunde, die ein erhöhtes Krebsrisiko erwarten lassen
- Mastitis non puerperalis
- Kontrollbedürftige Mikroverkalkungen
- Vor korrigierenden operativen Eingriffe (Reduktion, Symmetrieangleichung, Augmentation) aus medizinischer Indikation
- Zustand nach Mamma-PE

(Kassenäztliche Vereinigung Hessen, 2007)

In allen anderen Fällen handelt es sich um eine präventive Untersuchung, die somit in den Bereich des Mammographie-Screenings fällt. (Heywang-Köbrunner et Schreer, 2003)

1.5.2.3 Befunderhebung anhand der mammographischen Bilder

Bei der Befunderhebung anhand der mammographischen Bilder sollten eventuell vorhandene Herdbefunde unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte beschrieben werden:

- Größe
- Kontur (glatt begrenzt, mikrolobuliert, unklar, unscharf, mit radiären Ausläufern)
- begleitende Veränderungen
- Vorhandensein bzw. Fehlen begleitender Verkalkungen

- Lokalisation
- Veränderung unter Verlaufsbeobachtung
- Form (oval, rund, gelappt, unregelmäßig, Architekturstörung)
- Dichte (hyperdens, isodens, hypodens, fettäquivalent)
- Kalk (Verteilung, Anzahl, Morphologie)

Überdies hinaus ist die Parenchymdichte des Drüsenkörpers gemäß dem Schema des American College of Radiology (ACR) wie folgt zu kategorisieren:

ACR1: fetttransparent (gut durchsichtig, gut beurteilbar)

ACR 2: mit fibroglandulären Strukturen (mäßig durchsichtig)

ACR 3: heterogen dicht (verringert die Empfindlichkeit der Mammographie)

ACR 4: extrem dicht (Läsionen [z. B. Malignome]nicht immer erkennbar)

(ACR, 2003)

Nach der Beschreibung aller allgemeinen (Parenchymstruktur) und speziellen (Herdefunde, Verkalkungen) Befunde erfolgt die Diagnosestellung. Die Beurteilung „gutartiger Befund“ soll eine Empfehlung zur Verlaufskontrolle enthalten, während bei malignitätsverdächtigem Befund ein Hinweis auf die Art der zumeist durchgeführten Exision gegeben werden sollte. (Heywang-Köbrunner et Schreer, 2003) Die endgültigen Befunde der Mammographie werden heute gemäß der BI-RADS Klassifikation kodiert, um einerseits eine internationale Vereinheitlichung zu gewährleisten und andererseits eine eindeutige Empfehlung für das weitere diagnostische Vorgehen zu ermöglichen. Die Klassifikation wurde Ende des Jahres 2003 überarbeitet und so der klinischen Routine angepasst. (ACR, 2003) (Tabelle 12) Es existieren eine weitere Überarbeitung aus dem Jahr 2006 (Fischer et Helbich, 2006) sowie eine Anpassung und Vereinheitlichung seitens einer Arbeitsgruppe der DEGUM. (Madjar et al, 2006)

BI-RADS™ Kategorie	Beschreibung der mammographischen Kriterien
0	Beurteilung unvollständig weitere Bildgebung zur Gesamtbeurteilung erforderlich (z.B.Tubuskompressionsaufnahme, Vergrößerungsaufnahmen, Sonographie, etc.)
1	Beurteilung vollständig Negatives Mammogramm. Es liegt kein beschreibenswerter Befund im Mammogramm vor
2	Gutartiger Befund. Auch hier ist die Mammographie unauffällig, allerdings findet sich ein Befund der beschreibenswert erschien (z.B. verkalkte Fibroadenome, sekretorische Verkalkungen, lipomatöse Läsionen, intramammäre Lymphknoten, Implantate, etc.)
3	Wahrscheinlich gutartiger Befund - Verlaufskontrolle mit kurzem Intervall ratsam. Bei einem Befund dieser Kategorie sollte eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit bestehen, dass er gutartig ist. Es ist nicht zu erwarten, dass es bei der Verlaufskontrolle zu Veränderungen kommt. Trotzdem sollte man sich der Stabilität des Befundes versichern. Verlaufskontrolle üblicherweise in 6 Monaten.
4	Suspekter Befund (möglicherweise bösartiger Befund) – Biopsie sollte in Erwägung gezogen werden. Läsionen dieser Kategorie weisen nicht die typischen Charakteristika eines Karzinoms auf, es besteht jedoch die definitive Wahrscheinlichkeit, dass es sich hierbei um eine bösartige Veränderung handelt.
5	Hochgradiger Verdacht auf Bösartigkeit – Angemessene Behandlungsmaßnahmen sollten eingeleitet werden. Bei Läsionen dieser Art handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Brustkrebs
6	Diese Kategorie darf nur Läsionen beinhalten, die im Rahmen der präoperativen minimal-invasiven Diagnostik bereits histologische als maligne diagnostiziert wurden, aber aus unterschiedlichen Gründen (Einholung einer Zweitmeinung, Verlaufsbeurteilung bei neoadjuvanter Chemotherapie) noch nicht einer operativen Therapie zugeführt wurden.

Tabelle 12: Beurteilungskategorien für die Mammographie nach BI-RADS™ (ACR 2003)

1.5.3 Mammasonographie

1.5.3.1 Bedeutung, Treffsicherheit und Indikation der Sonographie

Die Sonographie stellt die wichtigste ergänzende diagnostische Methode zur Mammographie dar und beinhaltet als solche die folgenden Hauptaufgaben: Sie kann einfache Zysten diagnostizieren und dadurch palpable Läsionen als eindeutig benigne einstufen, wodurch der Patientin die bioptische Untersuchung erspart wird. (Bassett et Kimme-Smith, 1991; Jackson, 1990) Läsionen, die in sehr dichtem Gewebe liegen und dadurch oft der mammographischen Beurteilung entgehen, lassen sich durch die Sonographie näher charakterisieren. (Dershaw et al, 1995) Außerdem fällt in das Indikationsspektrum der Sonographie auch die bildgebende Steuerung der sonographisch geführten perkutanen Biopsie. Die Sonographie erreicht ihre Grenze bei der Diagnose von kleinen Karzinomen (< 0.5cm), gerade wenn

diese im Fettgewebe liegen. (Mesurolle et al, 2006) Bei der bildgebenden Untersuchung von Brustläsionen junger Frauen (< 30 Jahre) stellt die Sonographie das präferierte Verfahren dar. Zum Zeitpunkt dieser Analyse bestanden folgende Indikationen für die Durchführung einer Mammasonographie:

- die weitergehende Abklärung auffälliger Tastbefunde
- die weitergehende Abklärung klinisch okkulter mammographischer Befunde
- die zusätzliche Beurteilung mammographisch dichter Drüsenkörper
- eine Durchuntersuchung bei Hochrisikosituation
- die Unterstützung interventionaler Techniken in der Mammadiagnostik

(Lux et al, 2005

1.5.3.2 Untersuchungstechnik der Sonographie

Mittels der Sonographie soll eine reproduzierbare Untersuchung der Mammae unter Einbeziehung der Axilla und Mamille gewährleistet werden. Bei der Dokumentation der Befunde sind die folgenden Kriterien zu berücksichtigen:

- die Brustseite
- die Stelle nach der Ziffernblattmethode, an der der Befund von der Mamille aus zu finden ist
- die Tiefe von der Kutis bis zum kutisnahen Rand des Herdbefundes
- die Größe des Herdbefundes in zwei senkrecht zueinander stehenden Schallebenen mit drei Durchmessern

Bei der Beschreibung der Morphologie des Befundes sind die folgenden Charakteristika von Bedeutung:

- Echoverhalten im Vergleich zur Umgebung (hypo-, iso-, hyperechogen)
- Form (rund, oval, komplex)
- Kontur (glatt, gelappt, unregelmäßig)
- Rand (scharf, unscharf)

- Binnenstruktur (homogen, inhomogen)
- Komprimierbarkeit (gut, gering, fehlend)

Außerdem werden Schallfortleitung der Herdbefunde (abgeschwächt, indifferent, verstärkt) und die Beschaffenheit axillärer Lymphknoten (verfettet, indifferent, suspekt) beurteilt. (Lux et al, 2005)

1.5.3.3 Diagnosestellung nach Sonographie

Die endgültige Diagnosestellung nach Sonographie erfolgt ähnlich der Mammographie analog der geltenden BI-RADS Kriterien. (Tabelle 13)

BI-RADS™ Kategorie	**Beschreibung der sonographischen Kriterien**
0	Beurteilung unvollständig weitere Bildgebung zur Gesamtbeurteilung erforderlich
1	Beurteilung vollständig Unauffällige Mammasonographie. (Kann eindeutige Zysten und nicht suspekte intramammäre Lymphknoten beinhalten)
2	Gutartiger Befund. Auch hier ist die Sonographie unauffällig, allerdings findet sich ein Befund der beschreibenswert erschien (z.B. Zysten, Lymphknoten Brustimplantate, postoperative Veränderungen und Fibroadenome).
3	Wahrscheinlich gutartiger Befund - Verlaufskontrolle mit kurzem Intervall ratsam. Bei einem Befund dieser Kategorie sollte eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit bestehen, dass er gutartig ist. Es ist nicht zu erwarten, dass es bei der Verlaufskontrolle zu Veränderungen kommt. Trotzdem sollte man sich der Stabilität des Befundes versichern. Verlaufskontrolle erfolgt üblicherweise in 6 Monaten.
4	Suspekter Befund (möglicherweise bösartiger Befund) – Biopsie sollte in Erwägung gezogen werden. Läsionen dieser Kategorie weisen nicht die typischen Charakteristika eines Karzinoms auf, es besteht jedoch die definitive Wahrscheinlichkeit, dass es sich hierbei um eine bösartige Veränderung handelt.
5	Hochgradiger Verdacht auf Bösartigkeit – Angemessene Behandlungsmaßnahmen sollten eingeleitet werden. Bei Läsionen dieser Art handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Brustkrebs.
6	Diese Kategorie darf nur Läsionen beinhalten, die im Rahmen der präoperativen minimal-invasiven Diagnostik bereits histologische als maligne diagnostiziert wurden, aber aus unterschiedlichen Gründen (Einholung einer Zweitmeinung, Verlaufsbeurteilung bei neoadjuvanter Chemotherapie) noch nicht einer operativen Therapie zugeführt wurden.

Tabelle 13 Beurteilungskategorien für die Sonographie nach BI-RADS™ (ACR 2003)

1.5.4 Magnetresonanz-Mammographie (MR-Mammographie)

1.5.4.1 Einsatzbereiche und Bedeutung der MR-Mammographie

Die Kontrastmittel-MR-Mammographie ist das sensitivste Verfahren (Sensitivität von 90-98%) beim Nachweis von invasiven Mammakarzinomen bei einer vergleichsweise geringen Spezifität (30-70%) (Lux et al, 2005; Heywang-Köbrunner et Schreer, 1997) Die MR-Mammographie kann kleine Karzinome zur Darstellung bringen, welche den konventionellen Methoden entgehen, sollte jedoch aufgrund ihrer mangelnden Spezifität nur bei Patientinnen mit hohem Brustkrebs-Risiko zum Einsatz gebracht sowie auf Fragestelllungen begrenzt werden, die nicht durch andere diagnostische Verfahren zu evaluieren sind. (Heywang-Köbrunner et al, 2005) Gemäß den Leitlinien der deutschen Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der MR-Mammographie gelten die folgenden offiziellen Indikationen für den Einsatz der MR-Mammographie:

- Unklare Röntgenmammographie- und Mammasonographie-Befunde bei Narben nach Operationen
- Fibrose nach Strahlenbehandlung wegen eines Mammakarzinoms.
- Unklare Sonographiebefunde der Brust nach Aufbauplastik wegen eines Mammakarzinoms.
- Gesicherter Lymphknotenbefall eines axillären Lymphknotens bei unauffälliger Röntgenmammographie und Mammasonographie.

(Leitlinien der Bundesärztekammer, 2000)

Zur Vermeidung falsch-positiver Ergebnisse sollte die Indikation zur MR-Mammographie streng gestellt werden und Rahmenfaktoren wie Wahl des Untersuchungstermins (um den 7.-17. Tag des Menstruationszyklus), Absetzen einer Hormontherapie, Abstand zu Operationen und Radiatio sowie Beachtung von Kontraindikationen berücksichtigt werden.

1.5.4.2 Diagnosestellung nach MR-Mammographie

Zu den Kriterien, die bei der Abgrenzung zwischen benignen und malignen Befunden herangezogen werden zählen:

- Intensität einer Kontrastmittelanreicherung

- Dynamik der Kontrastmittelaufnahme
- Form der Kontrastmittelaufnahme
- Dynamik der Kontrastmittelabgabe
- Form der Läsionen

(Heywang-Köbrunner et al, 1997)

Das American College of Radiology schlägt in der vierten Auflage des BI-RADS-Atlasses auch eine Kategorisierung der MR-Befunde analog der bereits beschriebenen Mammographie-Befund-Einteilung vor. (ACR, 2003)

1.5.5 Minimal-invasive diagnostische Methoden

Durch die Mammographie werden zunehmend nicht tastbare, abklärungsbedürftige Befunde entdeckt, bei deren Abklärung die transkutanen Biopsiemethoden der operativen Sicherung der Diagnose in vielen Punkten überlegen sind. Sie sind ambulant durchzuführen und kostengünstiger, das Risiko einer Vollnarkose wird vermieden und eine Narbenbildung, die die weitere Diagnostik behindern könnte, entfällt. Um derartige Eingriffe durchzuführen, ist ein geschultes Personal zwingende Vorraussetzung. Außerdem muss eine interdisziplinäre Qualitätssicherung erfolgen, die alle Bereiche von der ambulante Vordiagnostik bis zur pathologischen Aufarbeitung und Befunderhebung mit einschließt. (Fajardo et al, 2004)

1.5.5.1 Stanzbiopsie

1.5.5.1.1 Bedeutung und Treffsicherheit der Stanzbiopsie

Mittels der Stanzbiopsie lassen sich Gewebezylinder von 20 mm Länge und 2 mm Durchmesser gewinnen, an Hand derer nicht nur histologische Befunde erstellt werden können, sondern die auch eine weitergehende Rezeptoranalyse erlauben. Um eine hohe Treffsicherheit zu erreichen, ist eine ausreichende Nadelgröße (14 Gauge) sowie eine ausreichende Anzahl von Gewebezylindern notwendig. Auch eine enge Korrelation von histopathologischen Befunden und der im Vorfeld durchgeführten Bildgebung muss gewährleistet sein. (Brenner et al, 1996; Libermann et al, 1996) Die Sensitivität der Stanzbiopsie variiert in verschiedenen Studien zwischen 92- 98% bei einer Spezifität von 100%. Um

falsch-negative Befunde zu vermeiden, müssen die Ergebnisse der bildgebenden Mammadiagnostik in die definitive Diagnosestellung mit einfließen. Kommen Erfahrung des Durchführenden, strenge Indikationsstellung und adäquate Qualitätssicherung zusammen, erreicht die Stanzbiopsie eine der Operation vergleichbare Treffsicherheit. (Heywang-Köbrunner et al, 2002)

1.5.5.1.2 Indikation für die Stanzbiopsie

Nach abgeschlossener Bildgebung ist die Stanzbiopsie in folgenden Situationen indiziertes weitergehendes Verfahren der Diagnosestellung:

- Abklärung von bildgebenden Veränderungen der Kategorie BI-RADS 4
- Definitive Diagnosestellung von malignitätsverdächtigen Befunde der Kategorie BI-RADS 5
- Sicherung einer vermuteten Multizentrizität bei Patientinnen mit gesichertem Karzinom
- Ggf. Kontrolle nach 6 Monaten von Befunden der Kategorie BI-RADS 3

Im Rahmen dieser Indikationsstelllungen stellt die Stanzbiopsie seit langem Standardmethode bei der Abklärung von wahrscheinlich gutartigen und möglicherweise bösartigen Veränderungen dar. (Libermann et al, 1994 ; Rosenblatt et al, 1996)

1.5.5.1.3 Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Stanzbiopsie

Zu den wenigen Kontraindikation für die Durchführung der Stanzbiopsie gehören fehlende Kooperation der Patientin, eine bestehende Gerinnungsstörung oder eine ungünstige Lokalisation der Läsion im Drüsenkörper. (Heywang-Köbrunner et Schreer, 2002) Blutungen und Infektionen stellen vernachlässigbare (0,2 % der Fälle) Nebenwirkungen der Stanzbiopsie dar. (Parker et al, 1994) Häufiger auftretende aber weniger schwerwiegende Nebenwirkungen sind einige Tage anhaltende Schmerzen oder Hämatome.

1.5.5.1.4 Praktische Durchführung der Stanzbiopsie

Verwendet werden in der Regel 14-Gauge-Trucut-Nadeln, die mit größerer Wahrscheinlichkeit repräsentatives Material gewinnen als Nadeln mit kleinerem Durchmesser, und das Gewebe mittels einer Biopsie-„Pistole“ ausstanzen. Die Nadeln bestehen aus einer Innennadel und einer, diese außen umgebenden Hohlnadel. Die Innennadel besitzt eine Kerbe und wird zuerst in das Gewebe eingeschossen, sodass dieses sich der Kerbe anlegt. Wird daraufhin die Hohlnadel vorgeschossen, wird das Gewebe ausgestanzt und kann mit dem System aus der Brust entfernt werden. Solide Herdbefunde werden vorzugsweise sonographisch gesteuert biopsiert, während gruppierte Mikroverkalkungen ohne Ultraschallkorrelat einer stereotaktischen Führung bedürfen. Für die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie wird die Patientin wie für die diagnostische Sonographie gelagert. Nach Injektion des Lokalanästhetikums erfolgt die Nadelinsertion, die in seltenen Fällen durch eine kleine Hautinzision erleichtert werden muss. Die Nadel soll dabei in voller Länge in der Schallkopfebene liegen und parallel zur Thoraxwand geführt werden, um Verletzungen zu vermeiden. Die mammographisch stereotaktisch gesteuerte Stanzbiopsie eignet sich gut für Befunde, die kleine Mikrokalkareale enthalten, während diffuse Kalkareale und Herdbefunde unter Umständen nur schwierig darzustellen sind. Die Lokalisation des Befundes wird bei dieser Methode anhand gewinkelter Aufnahmen (±15°) errechnet, die die Läsion auf der horizontalen und vertikalen Achse darstellen und die Tiefe ermitteln. Das Mammographiegerät wird dazu zunächst durch einen Biopsieaufsatz in seiner Funktion erweitert. Nachdem nun mittels zweier Stereotaxieaufnahmen die Befundlokalisation errechnet wurde, wird nach Lokalanästhesie die Nadel vorgeschoben. Es erfolgen Kontrollaufnahmen sowohl während der Biopsie zur Überprüfung der korrekten Nadellage als auch danach, um zu dokumentieren, dass Gewebe aus der Läsion entfernt wurde. (Heywang-Köbrunner et Schreer, 2002)

1.5.5.1.5 Interpretation des histologischen Befundes der Stanzbiopsie

Der histologische Befund der Stanzbiopsie kann nur dann verlässlich interpretiert werden, wenn die Korrelation mit den bildgebenden Voruntersuchungen berücksichtigt wird. Bestand zum Beispiel nach Bildgebung ein dringender Malignitätsverdacht (BI-RADS Kategorie 5), der in der Biopsie

nicht bestätigt werden konnte, so muss zur Klärung der Diskrepanz eine Re-Biopsie oder ggf. eine offene diagnostische Biopsie erfolgen. (Schulz et Albert 2003; O'Higgins et al, 1998) Auch der bioptische Nachweis einer atypischen duktalen Hyperplasie (ADH) oder eines duktalen in-situ-Karzinoms (DCIS) als potentielle Präneoplasien des invasiven duktalen Karzinoms stellt die Indikation zur ergänzenden Operation. (Radford, 1995) Wird ein invasives Karzinom nachgewiesen, so ist die Nachresektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand unverzichtbar und die Biopsie selbst in keinem Fall als therapeutisch anzusehen. Kontrovers diskutiert wird das Management des lobulären in-situ-Karzinoms (LCIS), das selten ein mammographisches Korrelat aufweist und daher zumeist nicht Grund für die Biopsie war. Das Entfernen der Läsion ist demnach ratsam, sowie eine risikoadaptierte Nachsorge der Patientin unter dem Eindruck einer „high-risk"-Situation. So zeigten verschiedene Langzeitstudien, dass unter 214 Patientinnen mit bioptisch nachgewiesenem LCIS 10% von ihnen 10 Jahre nach Biopsie ein ipsilaterales invasives Karzinom entwickelt hatten. (Akashi-Tanaka et al, 2000; Goldstein et al , 2001; Ottesen et al, 2000)

1.5.5.2 Vakuumbiopsie

1.5.5.2.1 Bedeutung und Treffsicherheit der Vakuumbiopsie

Im Gegensatz zur Stanzbiopsie lassen sich mittels neuerer, durch Unterdruck unterstützter bioptischer Verfahren wie der Mammatome® (Biopsys) oder der Vacora (Bard) Vakuumbiopsie vergleichsweise größere Gewebemengen gewinnen. (Sittek, 2001) Die Vakuumbiopsie verfügt über eine sehr gute Treffsicherheit, wobei gerade im Vergleich zur Stanzbiopsie seltener ADH-, bzw. DCIS-Unterschätzungen vorkommen. (Jackmann et al, 2002; Philpotts et al, 1999) Bewährt hat sich der Einsatz von 11-Gauge Nadeln und die Entnahme von mehr als 20 Biopsiezylindern von je 20 mm Länge und 3mm Durchmesser. (Heywang-Köbrunner et Schreer, 2002) Auf diese Weise werden Befunde im Gewebe getroffen, die der Stanzbiopsie eventuell entgehen könnten. (Schulz-Wendtland et al, 2003)

1.5.5.2.2 Indikation für die Vakuumbiopsie

Die Vakuumbiopsie gilt als die Methode mit der höchsten Treffsicherheit bei der Abklärung von Mikroverkalkungen sowie kleineren Herdbefunden. (Lee et al

1999, Reynolds et al 1998) Vorteilhaft ist, dass bei der Vakuumbiopsie aufgrund der größeren entnommenen Gewebemenge der so genannte „sampling error“ deutlich reduziert wird. So können auch maligne Zellen, die im Gewebe verstreut vorliegen erfasst und eine mögliche Nadeldeviation kompensiert werden. Die Kontraindikationen der Vakuumbiopsie entsprechen denen der Stanzbiopsie. Das intraoperative Blutungsrisiko sowie das potentielle Zurückbleiben einer Narbe sind gegenüber der Stanzbiopsie erhöht.

1.5.5.2.3 Praktische Durchführung der Vakuumbiopsie

Nachdem die Nadel in das Mammagewebe eingebracht wurde, öffnet sich kurz unterhalb der Nadelspitze ein „Biopsiefenster“, durch das das anliegende Gewebe an die Nadel angesaugt und mittels eines rotierenden Messers abgeschnitten wird. Im Folgenden saugt ein Unterdruck das Gewebestück an das Ende der Nadel. Sollen mehrere Gewebezylinder entnommen werden, ist allein ein Drehen der Nadel im Uhrzeigersinn anstelle eines weiteren Einstichs notwendig. Es entstehen so Zylinder mit einer Länge von 15-20 mm. Durch kontinuierliches Absaugen des Blutes wird eine Hämatombildung während des Eingriffes weitestgehend vermieden. Aktuell existieren verschiedene zum Teil vereinfachte Methoden. So zum Beispiel seit April 2002 ein neues Vakuumbiopsiesystem (Vacora®), bei dem die einzelnen Bedienungs-komponenten in einem Handgriff integriert sind, so dass der technische Ablauf erheblich vereinfacht wurde. (Schulz-Wendtland et al, 2003)

1.5.5.2.4 Interpretation des histologischen Befundes der Vakuumbiopsie

Entsprechend den Befunden der Stanzbiopsie sollen auch die Befunde der Vakuumbiopsie in enger Korrelation mit der vorangegangen Bildgebung interpretiert werden. Bei unklarem Befund bzw. Diskrepanz zwischen komplementärer Mammadiagnostik und Gewebehistologie muss eine chirurgische Abklärung erfolgen. Alternativ kann eine Re-Biopsie erwogen werden. (O’Higgins et al, 1998; Schulz et Albert, 2003)

1.6 Prognostische Faktoren

1.6.1 Definition

Unter prognostischen Faktoren werden Parameter verstanden, die die Prognose einer Patientin günstig oder ungünstig beeinflussen. In der Onkologie bezeichnet der Begriff Prognose die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrezidivs oder des krankheitsbedingten Todes während die Prädiktion sich auf die Vorhersage des Effektes einer Therapie für die einzelne Patientin bezieht. (Clark, 1996) Als klassische klinische Prognosefaktoren gelten:

- Größe des Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose,
- Befall der axillären Lymphknoten,
- Histologischer Tumortyp,
- Histologische und zytologische Differenzierung
- Zudem existieren andere prognostische und prädiktive Faktoren, die im Folgenden genauer beschrieben werden.

1.6.2 Hormonrezeptoren

1.6.2.1 Deskription

Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) sind wichtige prognostische Differenzierungsmarker, da ihre Exprimierung nicht nur mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit verbunden ist, sondern sie auch über therapeutische Möglichkeiten Aufschluss geben. So kann bei Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren eine endokrine Therapie erfolgen. (Coleman, 2003; Lake et Hudis, 2002) Gerade der Östrogenrezeptor spielt eine große Rolle bei der Beeinflussung der epithelialen Zellpopulation des Mammagewebes und kann dementsprechend als solcher auch für neoplastische Transformation verantwortlich sein. (Anderson et al, 1998) Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen Hormonrezeptorstatus und gutem Differenzierungsgrad des Tumorgewebes nachgewiesen werden. (Schenk et al, 1986) Andererseits scheinen Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Tumor im Vergleich zu solchen mit Rezeptor-positivem Status ein besseres Ansprechen auf eine primär systemische Chemotherapie zu zeigen,

während der Überlebenszeitraum dieser Patientinnen nicht verlängert zu sein scheint. (Colleoni et al, 2004)

1.6.2.2 Analysemethode und Grenzwerte

Im heutigen klinischen Alltag werden die Hormonrezeptoren mit immunhistochemischen Methoden nachgewiesen. Optimale Vorrausetzung für die Immunhistochemie stellt in neutral gepuffertem Formalin fixiertes Tumorgewebe dar. Basierend auf der Arbeit von Harvey et al. gilt als allgemein akzeptierter Grenzwert für eine positive Rezeptorexpression, dass sich mindestens 1% der Zellen für den ER und/oder den PR anfärben muss. (Harvey et al, 1999) Ein hormonrezeptornegatives Mammakarzinom ist durch die fehlende Expression der Östrogen und Progesteronrezeptoren definiert. (Goldhirsch et al, 2005) Zur Quantifizierung hat sich ein von Remmele und Stegner entwickeltes Verfahren bewährt, das seit 2004 verwendet wird und die Hormonrezeptorexpression nicht länger in Prozent, sondern mittels des IRS (immunreaktiver Score) angibt. (Remmele et Stegner, 1987) Zur Berechnung diese Scores wird sowohl der Prozentsatz positiver Zellkerne als auch die Färbeintensität in Punktwerten (0–4) angegeben und das Produkt aus beidem gebildet. (Tabelle 14)

Prozentsatz positiver Zellkerne	*** Färbeintensität**	**= IRS**
Keine positiven Zellkerne (0 Punkte)	Keine Farbreaktion (0 Punkte)	0-12 Punkte
<10% positive Kerne (1 Punkt)	Schwache Farbreaktion (1 Punkt)	
10-50% positive Kerne (2 Punkte)	Mäßige Farbreaktion (2 Punkte)	
51-80% positive Kerne (3 Punkte)	Starke Farbreaktion (3 Punkte)	
>80% positive Kerne (4 Punkte)	Keine Farbreaktion (4 Punkte)	

Tabelle 14: Immunreaktiver Score(IRS) nach Remmele und Stegner

Da bis 2004 die Hormonrezeptorenexpression noch in Prozent angegeben wurde, kann für retrospektive Analysen eine Umrechnung von Prozentangaben in einen Punktwert nach IRS notwendig werden. (Tabelle 15)

Rezeptorexpression	**Prozent**	**IRS**
negativ	0	0
schwach positiv	0-10	1-3
mäßig positiv	11-50	4-6
stark positiv	51-80	7-12

Tabelle 15: Umrechnung Hormonrezeptorenexpression in Prozent in IRS

Gemäß der St. Gallen Konferenz von 2001 wird eine Ansprechen des Tumorgewebes auf eine endokrine Therapie erwartet, wenn mehr als 10% der Zellkerne für ER und/oder PR positiv reagieren, allerdings konnte auch schon Ansprechbarkeit bei Tumoren mit unter 10%iger Expression nachgewiesen werden. (Harvey et al, 1999; Glodhirsch et al, 2005)

1.6.3 Her2/neu Rezeptor

1.6.3.1 Deskription

Her2/neu ist ein membranständiger Wachstumsfaktor, der von dem auf Chromosom 17q21 lokalisierten c-erb B2-Gen kodiert wird. (Coussens et al, 1985; King et al, 1985; Shih; 1981) Er spielt eine wichtige Rolle bei der Zellproliferation und -differenzierung und wird beim Mammakarzinom in 20–25% aller Fälle amplifiziert. (Wen et al, 1992) In malignen Zellen können so bis zu 2000000 Her2/neu-Moleküle vorhanden sein (an Stelle der normalerweise vorhandenen 20 000–50 000 pro Zelle), da dort wo das Gen amplifiziert wird, nicht nur auf der Ebene der Transkription, sondern auch auf der Proteinebene eingegriffen wird und es so zu einer Überexpression des membranständigen Rezeptors kommt. (Seshadri et al, 1993) Da es im Rahmen dieser Überexpression zu einer Autoaktivierung des Rezeptors und zu einer gesteigerten mitogenen Signalgebung kommt, ist eine derartige Veränderung des Her-2/neu Moleküls beim Mammakarzinom mit einer ungünstigen klinischen Prognose assoziiert. Studien zufolge ist sowohl das rezidivfreie Intervall nach Mammakarzinom als auch das Gesamtüberleben der Patientinnen verkürzt. (Clark, 1996; Seshadri et al, 1993; Slamon et al, 1987) Nachdem die Rolle des Her2/neu Moleküls in der Pathogenese des Mammkarzinoms erkannt war, folgte die intensive Forschung an der Entwicklung eines Her2/neu-Inhibitors und den damit verbundenen therapeutischen Optionen. Der unter diesen Gesichtspunkten entwickelte rekombinante humane Antikörper richtet sich spezifisch gegen Zellen, die eine Her2/neu Überexpression aufweisen und ist heute als Trastuzumab (Herceptin®) bekannt Zusätzlich zu der erreichten Downregulation des Her-2/neu Moleküls durch Trastuzumab wird auch eine anti-angiogene Wirkung diskutiert. In der Praxis wird Trastuzumab heute in Kombination mit Chemotherapeutika eingesetzt, wobei die Wirkungen von Trastuzumab und

Cisplatin als hochgradig synergistisch beschrieben werden. (Izumi et al, 2002; Pietras et al, 1994) Ähnliche Effekte gelten für die Kombination mit anderen Zytostatika. Innerhalb der Therapie des metastasierten, Her2/neu-überexprimierenden Mammakarzinoms wird Herceptin® heute als Standardtherapie eingesetzt, da es nachweislich die Gesamtüberlebenszeit verlängert (25,1 vs. 20,3 Monate) sowie die Ansprechrate auf eine Standardchemotherapie erhöht. (Slamon et al, 2002)

1.6.3.2 Analysemethode und Grenzwerte

Eine potentielle Her2/neu Überexpression wird am häufigsten auf Proteinebene mittels immunhistochemischen Methoden nachgewiesen. Allerdings birgt dieses Verfahren auch gewisse Nachteile, da je nach Untersuchungslabor variable, und aus technischen Gründen relativ häufig falsch-positive Ergebnisse zustande kommen. (Roche et Ingle, 1999; Roche et al, 2002; Paik et al, 2002) Gemäß der Interdisziplinären Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften soll die immunhistochemische Bestimmung der Her2/neu Überexpression einschließlich der Auswertungskriterien exakt nach Angaben des Herstellers (z.B. HercepTest®) erfolgen. (Kreienberg et al, 2004) Gemäß diesen Leitlinien ist bei negativem (0/1+) oder stark positivem (3+) Reaktionsausfall die anschließende Durchführung einer Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Genamplifikation nicht notwendig. Bei schwach positiven (2+) Reaktionsausfall kann sie gegebenenfalls durchgeführt werden. Die FISH-Analysen sollen in Labors mit entsprechender Expertise erfolgen, wobei zur Sicherstellung der Validität der Testmethoden standardisierte Sondenkits (z.B. Inform®, PathVysion®) eingesetzt werden. (Tabelle 16)

Immunhistochemie		
HercepTest® Score	**Reaktionsmuster**	**Bewertung**
0+	Keine Färbereaktion oder <10 % der invasiven Tumorzellen mit Markierung der Zellmembran	Negativ
1+	>10 % der invasiven Tumorzellen mit schwacher inkompletter Markierung der Zell-Membran	Negativ
2+	>10 % der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität gering bis mittelgradig	Schwach positiv
3+	>10 % der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität stark	Stark positiv
FISH-Analyse		
HER-2/neu Sondenkit	**Kriterium Genamplifikation**	
Inform®	Mehr als 4 Gensignale pro Tumorzellkern	
PathVysion®	Quotient Gensignale/Chromosomensignale > 2	

Tabelle 16: Bewertung HER-2/neu Immunhistochemie und FISH

(Kreienberg et al, 2004)

Da die Übereinstimmung zwischen dem Her2/neu Status des Primärtumors und dem von eventuell vorhandenen Metastasen hoch ist, gilt die erneute Bestimmung an aktuellem Metastasenmaterial nicht als notwendig, sofern Paraffinmaterial des Primärtumors archiviert wurde. (Dowsett et al, 2000)

1.6.4 Grading

1.6.4.1 Deskription

Das Grading beschreibt den histopathologischen Differenzierungsgrad eines Karzinoms und lässt sich wie folgt einteilen:

G1 = gut (differenziert)

G2 = mäßig

G3 = schlecht

G4 = undifferenziert

1.6.4.2 Klassifizierung

Gerade in Bezug auf die intraduktalen Karzinome ist die Bestimmung des Gradings zur Identifikation von Fällen mit hohem Rezidivrisiko von klinischer Relevanz. Folgende Klassifikationen weisen eine statistische signifikante Korrelation zur Rezidivrate auf und werden daher am häufigsten verwendet:

- Klassifikation der "United Kingdom and European Commission Breast Screening Pathology Working Groups" (NHSBSP/ EC)
- EC working group on breast screening pathology
- Van-Nuys-Klassifikation

Die NHSBSP/EC - Klassifikation legt das Kerngrading (high, intermediate, low) zugrunde, während in der Van-Nuys-Klassifikation auch das Vorhandensein von Komedonekrosen von Bedeutung ist. Für das DCIS existiert bislang keine einheitliches Klassifikation, es empfiehlt sich aber stets ein nukleäres Grading durchzuführen. (Silverstein et al, 1995) Hierfür bieten sich die auf der Konsensus-Konferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997 vereinbarten Kriterien an. (Tabelle 17)

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
I (Gering)	Monoton und isomorph	1,5-2 Erythrozyten oder Gangepithelzellkerndurchmesser	gewöhnlich diffus feinkörnig	nur gelegentlich	selten
II (Intermediär)	weder Kerngrad I noch II				
III (Hoch)	Deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkern-durchmesser	gewöhnlich vesikulär bzw.unregelmäßig	prominent häufig multipel	evtl. auffällig

Tabelle 17: Nukleäres Grading des DCIS

(Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ, 1997)

Zusätzlich schlägt die WHO zur Bestimmung des Gradings für das DCIS weitere Kriterien vor. (Tabelle 18)

Grad	Zytologie/Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low grade	Kleine, monomorphe Zellen mit uniformen Kernen (KG 1)	-	lamellär	Bögen, kribiform, solide und/oder mikropapillär
Intermediate grade	Zytologie ähnlich Low grade (KG 1) oder intermediärere Kerngrad (KG 2)	+ -/+	lamellär oder amorph	Solide, kribiform, mikropapillär
High grade	Hochgradige Zellatypien mit pleomorphen Kernen (KG 3)	-/+	amorph	Eine Zelllage, mikropapillär, kribiform,solide

Tabelle 18: Grading des DCIS nach WHO (WHO 2003)

Das histologische Grading invasiver Tumore erfolgt nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson vorgenommenen Gradings entsprechend Elston und Ellis und berücksichtigt die Tubulusausbildung, die Kernpolymorphie und die Mitoserate, um so zu einem Summenscore zu gelangen. (Tabelle 19)

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung	>75% 10-75% <10	1 2 3
Kernpolymorphie	gering mittelgradig stark	1 2 3
Mitoserate	0-5/10 HPF* 6-11/10 HPF >12/10 HPF	1 2 3
Summenscore		3-9
Summenscore	**Malignitätsgrad**	**G-Gruppe (Definition)**
3, 4, 5	Gering	G1 (gut differenziert)
6, 7	Mäßig	G2 (mäßig differenziert)
8, 9	hoch	G3 (schlecht differenziert)
*HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.		

Tabelle 19: Kriterien des Gradings für das invasive Mammakarzinom
(Elston et Ellis, 1991)

1.6.4.3 Das Grading als prognostischer Faktor

Neueren Studien zufolge ist die Reproduzierbarkeit des Bloom und Richardson Scores nicht sicher gegeben und das Grading als solches ein unzureichender prognostischer Faktor. Verbesserungen sollen durch Alternierungen des

Mitoserate-indexes sowie einer vergrößerten Anzahl von berücksichtigten high power fields (HPF) erreicht werden. (Meyer et al, 2005) Um das rezidivfreie Intervall vorhersagen zu können, ist gemäß Komaki et al. unter den Grading-Kriterien allein die Kernpolymorphie von Belang. Außerdem sei die Tubulusausbildung bezogen auf den Gesamttumor ein nicht ausreichend homogener Faktor. (Komaki et al, 2006) Von Wasielewski et al. argumentieren weiterhin, dass die notwendigen Kriterien des Gradings besonders an, durch die Stanzbiopsie gewonnenen Tumormaterialen nur unzulänglich bestimmt werden können, und stattdessen ein modifizierter mittels Immunhistochemie ermittelter Proliferationsindex als prognostischer Faktor bestimmt werden sollte. (von Wasielewski et al, 2006) Während das Grading von invasiven duktalen Karzinomen trotzdem noch als eigenständiger prognostischer Faktor angesehen wird, ist die Frage, inwieweit ein Grading für das invasive lobuläre Karzinom überhaupt erfolgen soll, weiterhin strittig. Entsprechend argumentieren auch Bane et al. und fügen hinzu, dass überdies hinaus beim LCIS keine positive Korrelation zwischen Grading einerseits und Exprimierung von prädiktiven Faktoren (ER, PR, Her2/neu) gegeben sei. (Bane et al, 2005)

1.7 Einteilung der Mammaläsionen

1.7.1 Morphologische Einteilung

Nach der histopatholoischen Aufarbeitung des Mammagewebes werden die ermittelten Befunde in der Beurteilung verbal zusammengefasst und es erfolgt eine B-Klassifikation entsprechend der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (Non-operative diagnosis subgroup of the national coordinating group for breast screening pathology, 2001) (Tabelle 20)

B-Kategorie	Beschreibung des histologischen Befundes
B 1	Nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
B 2	Benigne, u.a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis
B 3	Benigne, aber mit unsicherem biologischen Potential u. a. atypische intraduktale Epithelproliferationen; definitive Festlegung an perkutaner Biopsie nicht möglich (z.B. atypische duktale Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); atypische lobuläre Hyperplasie und LCIS; papilläre Läsionen (bei hochgradigem V.a. papilläres DCIS: gegebenenfalls auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V.a. Phylloides-Tumor
B 4	Malignitätsverdächtig, z.B. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (siehe auch Kategorie B3)
B 5	Maligne, z.B. DCIS, invasive Karzinome, maligne Lymphome B5a = nicht-invasives Mamma-Karzinom B5b = invasives Mamma-Karzinom B5c = fraglich invasives Karzinom B5d = maligner Tumor, nicht primär der Mamma

Tabelle 20: B-Klassifikation der Mammaläsionen

Bei Mammakarzinomen sind neben der B-Klassifikation die Typisierung (Typing) und das Grading des Tumors erforderlich. Sollte klinisch eine neoadjuvante Chemotherapie geplant sein, wird zusätzlich am Stanzzylinder die immunhistochemische Bestimmung der Expression des Östrogenrezeptors, des Progesteronrezeptors und von Her-2/neu ermittelt, wie oben beschrieben.

1.7.2 Stadieneinteilung

1.7.2.1 TNM-System

Im Rahmen der Stadieneinteilung des Mammakarzinoms werden sowohl der Primärtumor (T), als auch die Lymphknoten (N) sowie das Vorliegen einer Fernmetastasierung (M) nach Größe oder Ausmaß des Befalls klassifiziert und mit der TNM-Formel beschrieben (klinisches und pathologisches Staging). Das TNM-System wurde von Pierre Denoix zwischen 1943 und 1952 entwickelt und 1953 erstmals von der UICC (Union International Contre le Cancer) erweitert. Da das Mammakarzinom bislang primär überwiegend operativ therapiert wurde, dominiert im klinischen Alltag noch die pathologische, also postoperative Klassifikation (pTNM-System). (Tabelle 21) (Bloom, 1957; Fleming, 1997; Sobin et Wittekind, 1997) Kontrovers wird ein Screening der Fernmetastasen durch bildgebende Verfahren bewertet, da die Prävalenz einer

primären Filialisierung eher niedrig ist und falschpositive Bildgebungsbefunde mit psychischen und finanziellen Folgen verbunden sind. Ein solches Screening sollte demnach auf fortgeschrittene Tumorstadien beschränkt bleiben. (Gerber et al, 2003)

Stadium Tumor	**Kriterien**
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1a	Tumor < 0.5 cm
pT1b	Tumor> 0.5-1 cm
pT1c	Tumor> 1-2 cm
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm
pT3	Tumor mehr als 5 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und Haut
pT4 a	Tumor mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT4 b	Tumor mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satelliten-Metastasen der Haut der gleichen Brust
pT4c	Vorliegen der Kriterien von 4a und 4b
pT4d	inflammatorisches Karzinom
Stadium Regionale Lymphknoten	**Kriterien**
pNX	Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	verschiebliche ipsilaterale Lymphknoten
pN1a	Mikrometastasen < 0,2 cm größter Durchmesser
pN1b	Lymphknotenmetastase > 0,2 cm
pN1i	1-3 Lymphknoten < 2cm
pN1ii	>3 Lymphknoten < 2cm
pN1iii	Kapseldurchbruch eines Lymphknotens > 2 cm
pN1iv	Lymphknotenmetastase > 2 cm
pN2	untereinander oder an anderen Strukturen fixierte ipsilaterale axilläre Lymphknoten
pN3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
Stadium Fernmetastasen	**Kriterien**
pMX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen liegen vor
pM1a	Fernmetastasen nur in supraklavikuläre Lymphknoten
pM1b	Fernmetastasen anderer Lokalisation

Tabelle 21: pTNM-Klassifiaktion des Mammakarzinoms

Aktuell gelten bereits die jeweils sechsten Editionen der TNM Klassifikation nach UICC, die allerdings im Zeitraum dieser Analyse noch nicht im klinischen

Alltag zur Anwendung kamen. (Greene et al, 2002; Sobin et Wittekind, 2002) Nach Vorgaben der Union internationale contre le cancer (UICC) lassen sich die Vielzahl der möglichen Kombinationen, die sich aus TNM-Klassifikationen ergeben, zu fünf Stadiengruppierungen zusammenfassen. Damit lassen sich alle entscheidenden Merkmale der Tumorklassifikation berücksichtigen und mit einer Gewichtung versehen. So werden zum Beispiel alle Fälle, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, unabhängig vom Stadium des Primärtumors und des Lymphknotenbefalls dem UICC-Stadium IV zugeordnet. (Tabelle 22)

UICC	**TNM**		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1 T2	N0	M0
Stadium II	T3 T4	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1,N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 22: UICC Einteilung nach TNM (www.uicc.org)

Durch die oben beschriebenen Änderungen der TNM-Klassifikation haben sich auch die Zuordnungen zur UICC-Klassifikation geändert. (Tabelle 23)

UICC	**TNM**		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0 T1 T2	N0,N1	M0
Stadium IIB	T2 T3	N0,N1	M0
Stadium IIIA	T0 T1 T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadium IIIB	T4	Jedes N	M0

Tabelle 23: Zuordnung Union International Contre le Cancer (UICC/TNM-Stadieneinteilung) (Singletary et al, 2002)

2 Material und Methoden

2.1 Erhebung der Patientinnendaten

Seit 1993 werden an der Universitätsklinik Marburg routinemäßig transkutane Biopsien zur Abklärung lokalisierbarer, suspekter Läsionen der Brust durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden die Daten von allen Patientinnen berücksichtigt, die sich in der Zeit von Januar 2001 bis Dezember 2004 einer entsprechenden senologischen Abklärung von Mammaläsionen unterzogen haben. Die Daten der somit insgesamt berücksichtigten 1388 Patientinnen stammen aus den archivierten Patientinnenakten der Universitätsfrauenklinik Marburg. Für jede Patientin wurden die im Folgenden genannten Informationen aus den Akten akquiriert. (Tabellen 24 und 25)

Kategorie	Daten	Quelle
Biographische und anamnestische Daten:	Geburtsdatum	Aufnahmebogen
	Größe	Aufnahmebogen
	Gewicht	Aufnahmebogen
	Alter bei Menarche	Aufnahmebogen
	Menopausalstatus	Aufnahmebogen
	Anzahl der Geburten	Aufnahmebogen
	Angaben bezüglich einer HRT	Aufnahmebogen
	Familienanamnese Mamma-Ca	Aufnahmebogen

Tabelle 24: Patientinnendaten: Biographische und anamnestische Daten

Kategorie	Daten	Quelle
Befunde der Mammadiagnostik:	BI-RADS der Inspektion	Aufnahmebogen
	Mammillensekretion?	Aufnahmebogen
	Herdbefund der Sonographie in Länge*Breite*Höhe	Aufnahmebogen
	BI-RADS der Sonographie	Aufnahmebogen
	Mikrokalk in der Mammographie vorhanden?	Aufnahmebogen
	Herdbefund der Mammographie in mm^2	Aufnahmebogen
	BI-RADS der Mammographie	Aufnahmebogen
	Art der Intervention	Aufnahmebogen
	Zylinderanzahl der Stanzbiopsie	Aufnahmebogen
	Markierung im Präparat enthalten?	Aufnahmebogen
	Histologie des Biopsiematerials	Histologiebericht
	Grading des Biopsiematerials	Histologiebericht
	Östrogenrezeptorstatus des Biopsiematerials	Histologiebericht
	Progesteronrezeptorstatus des Biopsiematerials	Histologiebericht
	Her2/neu Status des Biopsiematerials	Histologiebericht
	FISH der Intervention	Histologiebericht
	Art des Zweiteingriffes	Operationsbericht
	Histologie des Zweiteingriffes	Histologiebericht
	Grading des Zweiteingriffes	Histologiebericht
	Östrogenrezeptorstatus des Zweiteingriffes	Histologiebericht
	Progesteronrezeptorstatus des Zweiteingriffes	Histologiebericht
	Her2/neu Status des Zweiteingriffes	Histologiebericht
	FISH des Zweiteingriffes	Histologiebericht
	Staging	Histologiebericht
Versorgungsdaten:	Datum der vorhergegangenen Mammographie	Mammadiagnostik-Formular
	Datum eventueller Brustvoroperation	Mammadiagnostik-Formular
	Datum der Inspektion	Mammadiagnostik-Formular
	Datum der Sonographie	Mammadiagnostik-Formular
	Datum der Mammographie	Mammadiagnostik-Formular
	Datum der Intervention	Mammadiagnostik-Formular
	Datum der Präparateradiographie	Mammadiagnostik-Formular
	Datum der Histologie der Intervention	Histologiebericht
	Datum des Zweiteingriffes	Operationsbericht
	Datum der Histologie des Zweiteingriffes	Histologiebericht

Tabelle 25 Patientinnendaten: Befunde der Mammadiagnostik und Versorgungsdaten

2.2 Senologische Diagnostik- BI-RADS Kodierung

Die Befunde der Mammographie wurden an der Universitätsfrauenklinik Marburg, wie in der Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland empfohlen, in Anlehnung an das Befund-Dokumentationssystem BI-RADS des ACR objektiviert. (ACR, 2003; Schulz et Albert, 2003) Es galten die folgenden BI-RADS Kriterien.

1 unauffällig

2 gutartig

3 wahrscheinlich gutartig

4 verdächtig

5 hochverdächtig

Im Dezember 2003 erschien die 4. Auflage des BI-RADS-Atlasses unter Einbeziehung von Sonographie und MR-Mammographie. Allerdings wurde an der Universitätsfrauenklinik Marburg bereits vorher (demnach im gesamten untersuchten Zeitraum von 2001-2004) entsprechende Kriterien auch für Sonographie und MR-Mammographie verteilt. Als weitere Ergänzung galten ab der 4. Auflage neben den bekannten Kriterien 1-5 nun auch die BI-RADS Kriterien:

0 nicht beurteilbar sowie

6 maligne.

Auch die klinischen Befunde der Inspektion und Palpation wurden durch ein entsprechendes Befunde-Dokumentationssystem objektiviert. Überdies hinaus wurde im Rahmen der senologischen Diagnostik in Marburg bereits seit 2000 ein Gesamt-BI-RADS Kriterium gebildet. Dieses setzt sich aus der Gesamtheit der übrigen bildgebenden und klinischen Befunden zusammen und wird in der Form erst in der 2. deutschen ACR Auflage von 2006 empfohlen. (Fischer et Helbich, 2006)

2.3 Transkutane Biopsiemethoden

2.3.1 Stanzbiopsie

Alle Stanzbiopsien wurden unter sonographischer Kontrolle mit Geräten der Firmen Siemens und Esaote Biomedica durchgeführt. Die Patientinnen befanden sich in leichter Seitenlage mit eleviertem Arm. Nach Desinfektion der Haut wurde das subkutane Gewebe bis zum Tumor mit Lokalanästhetikum infiltriert und die Stanzbiopsie anschließend mit einem Bard MAGNUM Biopsy Instrument der Firma Bard durchgeführt. Es wurden standardmäßig 14-Gauge Nadeln eingesetzt. Die Nadel war dabei während der Punktion optimalerweise parallel zur Schallkopfoberfläche im sonographischen Bild dargestellt. Bei Mikroverkalkungen wurde mittels Präparateradiographie ermittelt, ob der zu exidierende Befund tatsächlich im Operationspräparat enthalten war. Entsprechend konnte im Anschluss sowohl dem Pathologen als auch dem Operateur in schriftlicher Form gemeldet werden, ob der Herdebefund im Präparat komplett enthalten, partiell enthalten oder nicht enthalten war. Kompression und Druckverband beugten im Anschluss an die Biopsie einer eventuellen Hämatombildung vor.

2.3.2 Stereotaktisch gezielte/geführte Vakuumbiopsie

Alle stereotaktisch geführten Vakuumbiopsien wurden, nachdem der Zielbereich in der Brust anhand der orthograden Mammographien festgelegt wurde, mit einem Gerät der Firma Fischer Imaging durchgeführt. Die Brust der auf dem Bauch liegende Patientin, wurde dabei unter Zuhilfenahme eines gefensterten Kompressoriums derart komprimiert, dass die zu punktierende Läsion durch das Fenster zugänglich war. Es wurde nun zunächst eine 0°-Aussschnittsmammographie durchgeführt. Anschließend erfolgten zwei Zielaufnahmen, indem die Röhre um +15° und um -15° aus der Ursprungrichtung herausgekippt wurde. Für die Errechnung der Lokalisation der Befunde wurden das Zentrum der Läsion, die Referenzmarke und die verwendete Nadellänge an einen Computer („Autoguide“) vermittelt und das Punktionsgerät stereotaktisch positioniert. Nach Desinfektion der Haut und Gabe des Lokalanästhetikums erfolgte das rein manuelle Einführen der Nadel. Nach Ansaugen des Gewebes in die seitlich liegende Nadelführung, wurde der Gewebezylinder unter Vorschieben des Hochgeschwindigkeitsmessers

abgeschnitten und der Gewebezylinder durch den Arbeitskanal herausgezogen. Die Hämotombildung wurde analog dem Vorgehen nach Stanzbiopsie verhindert.

2.3.3 Ultraschall-Vakuumbiopsie

Die sonographisch geführten Vakuumbiopsien wurden mit vergleichbaren Nadelsystemen durchgeführt, die auch bei der oben beschriebenen stereotaktisch geführten Vakuumbiopsie verwendet wurden. Auch hier wurde vor der Punktion durch sonographische Dokumentation die Befundlokalisation sichergestellt. Die Punktion erfolgte mit einer 11-Gauge Nadel der Firma Ethicon, in einigen Fällen nach kleiner Stichinzision. Kompression und Druckverband erfolgten wie oben bereits für die anderen Verfahren beschrieben.

2.4 Histologie

2.4.1 Histologische Aufarbeitung des Stanzbiopsiegewebes

Das formalinfixierte Stanzbiopsie-Gewebe wurde über Nacht (Autotechnicon) maschinell entwässert und am nächsten Tag in Paraffin eingebettet. Mit dem Mikrotom wurden etwa 2µm dicke Schnitte angefertigt, die im Wärmeschrank bei 65°Celsius über Nacht abgeschmolzen und anschließend entparaffiniert und mit Hämatoxylin gefärbt wurden. Anschließend wurden die Schnitte mit Corbitt Balsam eingedeckt.

2.4.2 Histologische Aufarbeitung des OP-Präparates

2.4.2.1 Präoperative Draht-Markierung des OP-Präparate

In den Fällen, in denen ein abklärungsbedürftiger Befund nur sonographisch dargestellt werden konnte, das Ausmaß der „Resektion“ bei zum Teil tastbaren Befunden abgesteckt werden sollte oder bei mammographisch detektierten Befunden, die zudem ein sonographisches Korrelat aufwiesen, wurde vor der Operation eine Draht-Markierung durchgeführt.

2.4.2.2 Pathologische Aufarbeitung des Operationspräparates

In den Fällen, in denen eine maligne Läsion der Mamma diagnostiziert wurde, erfolgte die Therapie mittels Ablatio oder durch eine brusterhaltende Therapie inklusive Axilladissektion. Das Op-Präparat gelangte unmittelbar postoperativ ins Labor, wo die Geweberänder vom Pathologen mit farbiger Tusche angefärbt wurden und das Gewebe anschließend in gepuffertem Formalin über Nacht bei 37°Celsius fixiert wurde. Nach histologis cher Aufarbeitung wurde der gesamte makroskopisch erkennbare Tumor, die Resektionsränder, bei Mastektomie auch die Mamille, und der Hautanteil über dem Tumor sowie weitere makroskopisch verdächtige Areale und sämtliche Lymphknoten feingeweblich untersucht.

2.4.2.3 Hämatoxylin-Eosin (H-E-) Färbung am Paraffinschnitt

Die histologische Färbung der Tumorpräparate erfolgte analog der in Abschnitt 2.4.1 beschriebenen Färbung der in Paraffin eingebetteten Biopsien.

2.4.2.4 Histologischer Befund

Die histologische Befundung der Mammaläsionen nach Biopsie sowie operativer Tumorextirpation erfolgte an der Universitätsfrauenklinik Marburg anhand der S3-Leitlinien (Schulz et Albert, 2003) wobei der histologische Befund im Falle eines malignen Ergebnisses neben der mikroskopischen Beschreibung des Präparates außerdem die folgenden Kriterien enthielt:

- histologischer Tumortyp und Tumorgrading
- Pathologisches Tumorstadium (pT)
- Tumorgröße und Abstand zum Resektionsrand in mm
- Lymph- oder Blutgefäßinvasion
- Anzahl der entfernten und befallenen Lymphknoten (pN)
- Beschreibung von eventuell vorhandenem Mikrokalk
- Bei Multizentrizität Zahl der Herde und Abstand der Herde zueinander
- Hormonrezeptorstatus

2.5 Immunhistochemie

2.5.1 Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptor

2.5.1.1 Nachweis des Östrogenrezeptors

Wurde eine maligne Läsion diagnostiziert, erfolgten am Präparat der Nachweis von Östrogen-, und Progesteronrezeptoren. Für den Nachweis des Östrogenrezeptors wurde der „Monoclonal Mouse Anti-Human Estrogen Receptor“, Code Nummer M 7047 der Firma DAKO verwendet und die Schnitte nach dem empfohlenen Schema behandelt.

2.5.1.2 Nachweis des Progesteronrezeptors

Für den Nachweis des Progesteronrezeptors wurde der „Monoclonal Mouse Anti-Human Progesteron Receptor“ der Firma NOVO CASTRA verwendet.

2.5.1.3 Befundung der Hormonrezeptorfärbungen

Die Anzahl der abgefärbten Tumorzellen (Kerne) wurde in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der Tumorzellen angegeben. Die Intensität der Färbung wurde mit 1 bis 3 entsprechend schwacher (+), mittelstarker (++) oder starker (+++) Anfärbung angegeben. Der “cut-off-Wert” für Östrogen-, und Progesteron-rezeptoren wurde mit >10% festgesetzt. Fehlende Anfärbungen oder sehr schwache Anfärbungen bis 10% (inklusive) galten als hormonrezeptornegativ.

2.5.2 Nachweis der Her2/neu- Überexpression

2.5.2.1 Immunhistochemische Bestimmung der Her2/neu- Überexpression

Zum Nachweis der Her2/neu Überexpression wurde der „Polyclonal Rabbit Anti-Human c-erbB-2 Oncoprotein“ mit der Code Nummer A0485 der Firma DakoCytomation verwendet.

2.5.2.2 Befundung der Her2/neu- Färbung

Die Befundung der mit dem „Polyclonal Rabbit Anti-Human c-erbB-2 Oncoprotein“ behandelten Schnitte erfolgte laut Testkit. Proben mit der Bewertung 0 oder 1+ gelten als negativ, Proben mit der Bewertung 2+ gelten als schwach positiv und solche mit 3+ als stark positiv. Für Proben mit einer

Bewertung 2+ wurde gegebenenfalls eine zusätzliche Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung angeschlossen, um das Ergebnis zu re-evaluieren. (Tabelle 26)

Färbeverhalten der Tumorzellen	Score
Keine Färbung oder Membranfärbung in weniger als 10% der Tumorzellen	**0**
Teilweise Membranfärbung in mehr als 10% der Tumorzellen	**1+**
Schwache bis mäßige komplette Membranfärbung in > 10% der Tumorzellen	**2+**
Starke komplette Membranfärbung in > 10% der Tumorzellen	**3+**

Tabelle 26: Befundung der Herceptin-gefärbten Schnitte

2.5.2.3 Bestimmung einer Her2/neu- Überexpression mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung

Die FISH wurde unter Verwendung standardisierter Sondenkits (PathVysion®) nach vorgegebenem Schema durchgeführt.

Da Trastuzumab vor 2004 allerdings noch nicht regelhaft für die adjuvante Mammakarzinom-Therapie zur Verfügung stand, wurde im Zeitraum dieser Analyse (2001-2004) eine FISH nicht regelhaft durchgeführt. Eine nachgewiesene Her2/neu Expression hätte eventuell keinerlei therapeutische Konsequenz nach sich gezogen und die Untersuchung somit unnötige Kosten verursacht.

2.6 Verfahren der biometrischen Auswertung

Zweck einer Diagnosestudie ist die Beurteilung der Güte einer bestimmten Maßnahme zur Diagnose einer Krankheit. Dazu wird die Vorhersage der diagnostischen Maßnahme mit dem sogenannten Goldstandard verglichen. Ein Goldstandard ist gewöhnlich durch die gegenwärtig zuverlässigste Methode zur Diagnose der jeweiligen Krankheit gegeben. Sehr häufig wird das Ergebnis einer diagnostischen Maßnahme in einer einfachen binären Entscheidung zusammengefasst, nämlich, ob die Krankheit vorliegt oder nicht. In diesem Fall kann das Ergebnis eines diagnostischen Tests in einer Vierfeldertafel dargestellt werden. (Abbildung 1)

			Goldstandard		
			Krankheit liegt vor	Krankheit liegt nicht vor	
Diagnose-Verfahren	Krankheit	(positives Testergebnis) liegt vor	Richtig positiv a	Richtig negativ b	Alle Test-Positiven a+b
		liegt nicht vor (negatives Testergebnis)	c Falsch negativ	d Falsch positiv	c+d Alle Test-Negativen
			a+c alle Erkrankten	b+d alle Gesunden	N alle Untersuchten

Abbildung 1: allgemeine Darstellung einer Vierfeldertafel

Zur Beurteilung der Qualität einer diagnostischen Maßnahme betrachtet man die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Vorhersage mittels der untersuchten diagnostischen Methode. Dazu werden bevorzugt folgende Kenngrößen berechnet:

Sensitivität: Die Sensitivität eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird, d.h. ein positives Testresultat auftritt.

Spezifität: Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz Gesunder die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich ausgeschlossen wird, d.h. ein negatives Testresultat auftritt.

Positiv prädiktiver Wert: Der positiv prädiktive Wert eines medizinischen Untersuchungsverfahrens zur Erkennung einer Krankheit gibt an, wie viele Personen, bei denen die Krankheit mittels des betreffenden Verfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.

Negativ prädiktiver Wert: Der negativ prädiktive Wert eines medizinischen Untersuchungsverfahrens zur Erkennung einer Krankheit gibt an, wie viele Personen, bei denen die Krankheit mittels des betreffenden Verfahrens ausgeschlossen wurde, auch tatsächlich gesund sind.

In Analogie zu diesen Ausführungen wurde in der vorliegenden Analyse die Güte der einzelnen Methoden zur Diagnostik und näheren Qualifizierung einer

Mammaläsion beurteilt. Dementsprechend wurden für Inspektion, Sonographie, Mammographie und die bioptische Intervention jeweils Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei der Ermittlung der Dignität einer Mammaläsion ermittelt. Die Biopsie wurde zudem noch auf ihre Vorhersagekraft bezüglich verschiedener prädiktiver Parameter beurteilt. Als Goldstandard galt bei letzterem stets die Ermittlung der einzelnen Parameter am Tumorexisionsmaterial.

Für die übrigen statistischen Berechnungen innerhalb dieser Analyse wurde das Programmpaket SPSS 12,0 FOR WINDOWS verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Versorgungsdaten der Mammakarzinompatientinnen der Universitätsfrauenklinik Marburg

3.1.1 Auswahl des Patientinnenkollektivs

In der vorliegenden Studie wurden konsekutiv die Daten von 1388 Patientinnen untersucht, die sich in der Zeit von Januar 2001 bis Dezember 2004 in der Universitätsfrauenklinik Marburg einer senologischen Abklärung von Mammaläsionen unterzogen. Ebenso wurden sämtliche, im oben genannten Zeitraum durchgeführten transkutanen Biopsien ausgewertet. Alle Patientinnen stellten sich zur Abklärung eines Mammabefundes vor, welcher im Vorfeld eigenpalpatorisch, im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung oder im Rahmen der Brustkrebsnachsorge entdeckt wurde. Zur weiteren Diognostik wurde in der Ambulanz der Universitätsfrauenklinik Marburg regelhaft (in 1387 Fällen) eine Inspektion/Palpation durchgeführt, 1319 Frauen (95%) erhielten außerdem eine Sonographie, 911 Frauen (62,3%) eine Mammographie und 34 Frauen (2,3%) eine MR-Mammographie. (Abbildung 2)

Durchgeführte diagnostische Methoden		
Inspektion/Palpation	n = 1387	(99,9%)
Sonographie	n = 1319	(95%)
Mammographie	n = 911	(62,3%)
MRT	n = 34	(2,3%)
Gesamtkollektiv Patientinnen: n = 1388 (100%)		

Abbildung 2: Durchgeführte diagnostische Methoden am Gesamtkollektiv

3.1.2 Anamnestische Daten der Patientinnen

Die für jede Patientin erhobenen Daten stammen aus den archivierten, ausgewerteten Patientinnenakten der Universitätsfrauenklinik Marburg. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 53,8 Jahre (median). Die jüngste Patientin war 15, die älteste 96 Jahre alt, wobei 55,5% der Frauen zwischen 50

und 80 Jahre alt waren. Unter den Patientinnen waren 622 (48,8%) im für die Mammographie aktuell vorgesehenen Screening-Alter (50-69 Jahre). Ein derartiges Mammographie-Screening war zum Zeitpunkt dieser Analyse allerdings noch nicht in den klinischen Alltag implementiert. Bei 206 Frauen fanden sich Angaben zur Menarche, die im Mittel mit 13 Jahren stattfand. Unter den Patientinnen waren 775 Frauen zum Zeitpunkt der Aufnahme postmenopausal, 263 Patientinnen prämenopausal, während in 350 Fällen keine Angabe zum Menopausalstatus in den ausgewerteten Patientinnenakten vorlag. Von den postmenopausalen Patientinnen hatten 158 (20,4%) jemals eine Hormonersatztherapie erhalten (ever user), bei 600 Patientinnen (77,4%) war dies nicht der Fall und in 17 Fällen fanden sich hierzu keine Angaben. Es hatten sich vor dem Untersuchungsintervall (2001–2004) bereits 344 der Patientinnen einer Brustvoroperation unterzogen, bei 1019 Frauen war dies nicht der Fall und in 25 Fällen wurde diesbezüglich keine Angabe gemacht. Nach anamnestischen Angaben wiesen 330 Patientinnen eine positive Brustkrebsfamilienanamnese (definiert als Auftreten eines Mammakarzinoms in der Familie) auf, für 1027 Frauen ergab sich eine negative Brustkrebsfamilienanamnese und in 31 Fällen lagen hierzu keine Angaben vor. (Abbildung 3)

Von den Frauen mit positiver Familienanamnese, die einen Zweiteingriff nach Biopsie erhielten, ergab die endgültige, eigene Histologie in 41 Fällen einen benignen, in 10 Fällen eine prämalignen und in 124 Fällen einen malignen Mammabefund. Bei den Frauen, in deren Familie bisher kein Fall von Brustkrebs vorkam, fanden sich in 123 Fällen benigne, in 41 Fällen prämaligne und in 388 Fällen maligne Läsionen. (Tabelle 27)

Kriterien des Patientinnen-Kollektives		
Alter der Patientinnen (in Jahren)	Median: Range:	53,8 15 – 96
Menopausalstatus der Patientinnen	Prämenopausal: Postmenopausal: nicht bekannt	n = 263 (18,9%) n = 775 (55,8%) n = 350 (25,2%)
Hormonersatztherapie der postmenopausalen Patientinnen	“Ever user” “Never user“ nicht bekannt	n =158 (20, 4%) n = 600(77, 4%) n = 17 (2,2%)
Patientinnen mit Brustvoroperationen	Ja Nein nicht bekannt	n = 344 (24,7%) n = 1019 (73,4%) n = 25 (1,8%)
Brustkrebsfamilien-anamnese	Positiv Negativ nicht bekannt	n = 330 (23,7%) n = 1027 (73,9%) n = 31 (2,2%)

Abbildung 3: Anamnestische Daten des Patientinnen-Kollektivs (n=1388)

Patientin mit positiver Familienanamnese für Mamma-Ca	Histologischer Befund der Läsionen			
	Benigne	Prämaligne	Maligne	Gesamt
Ja	41	10	124	175
Nein	123	41	388	552
Gesamt	164	51	512	727

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Brustkrebsfamilienanamnese und definitiver Histologie der Mammaläsionen

3.1.3 Diagnostisches und Therapeutisches Vorgehen

Nach der oben beschriebenen Voruntersuchung (bestehend aus Inspektion und/oder Sonographie und/oder Mammographie und/oder MR-Mammographie) erhielten alle 1388 Patientinnen eine transkutane Biopsie (Ersteingriff), wobei in 75 Fällen beidseitig biopsiert wurde. Somit gelten im Folgenden alle Angaben für eine Gesamtheit von 1463 Brustläsionen. (Eine der 1463 Läsionen wurde außerhalb der Universitätsfrauenklinik Marburg stanzbiopsiert. Für diese Läsion liegt neben den Ergebnissen der ambulanten Voruntersuchungen für die Stanzbiopsie ausschließlich ein histologischer Befund vor, während immunhistochemische Ergebnisse oder ein Grading der Läsion nicht aus den

Akten zu entnehmen waren. Den operativen Zweiteingriff für diese Läsion ließ die Patientin wie die Voruntersuchungen an der Universitätsklinik Marburg durchführen. Alle 1462 anderen Läsionen wurden nach ambulanter Mammadiagnostik (Inspektion/ Sonographie/ Mammographie) in der Universitätsfrauenklinik Marburg biopsiert. Es wurden darunter 1139 Stanzbiopsien, 229 Röntgen Vakuumbiopsien, 71 Ultraschall-Vakuumbiopsien, 9 offene Biopsien ohne Markierung sowie 14 offene Biopsie mit Markierung durchgeführt. (Tabelle 28)

Art des diagnostischen Ersteingriffes	Anzahl	Prozent
Stanzbiopsie	n = 1139	(77,8%)
Extern durchgeführte Stanzbiopsie	n = 1	(0,06%)
Röntgen- Vakuumbiopsie	n = 229	(15,6%)
Ultraschall-Vakuumbiopsie	n = 71	(4,8%)
Offene Biopsie, ohne Markierung	n = 9	(0,6%)
Offene Biopsie, mit Markierung	n = 14	(0,5%)
Gesamt	n = 1463	(100%)

Tabelle 28: Häufigkeiten der verschiedenen Ersteingriffe

Nach histologischer Aufarbeitung und Befundung von insgesamt 1463 Läsionen schloss sich in 744 Fällen ein Zweiteingriff an. In 714 Fällen war die Behandlung mit der Biopsie abgeschlossen und für 5 Brustläsionen fanden sich über einen durchgeführten Zweiteingriff keine Angaben. Unter den genanten Zweiteingriffen befanden sich 188 Nachresektionen eines benignen Befundes, 317 Nachresektionen eines malignen Befundes (BET = Brust- erhaltende-Therapie), 175 primäre Ablationes sowie 15 sekundäre Ablationes nach zuvor durchgeführter BET. Bei insgesamt 49 Patientinnen wurde eine primärsystemische oder neoadjuvante Therapie (Chemotherapie und/oder Radiatio) durchgeführt, wobei 30 dieser Patientinnen anschließend eine Brusterhaltende Therapie und 19 eine Ablatio erhielten. (Tabelle 29) Fünf Patientinnen wurden ausschließlich mittels Radiatio und /oder Chemotherapie behandelt und keinem Zweiteingriff zugeführt.

Art des Zweiteingriffes	Anzahl	Prozent
Nachresektion eines benignen Befundes	n = 188	(25,1%)
Nachresektion eines malignen Befundes (BET)	n = 317	(42,6%)
Ablatio	n = 175	(23,5%)
Sekundäre Ablatio nach BET	n = 15	(2,0%)
BET nach primärsystemischer Therapie	n = 30	(4,0%)
Ablatio nach primärsystemsicher Therapie	n = 19	(2,5%)
Gesamt	n = 744	(100%)

Tabelle 29: Häufigkeiten der verschiedene Zweiteingriffe

3.1.4 Dauer der Diagnostik

Für das zeitliche Intervall zwischen Diagnostik und Therapie von Mammaläsionen konnten die folgende Angaben erhoben werden: Vom Tag der Inspektion/Palpation (Erstkontakt) bis zum Vorliegen der Histologie des Ersteingriffes (Histologie I) vergingen im Mittel unabhängig von der Art der Intervention 4,5 Tage (Intervall I). (Tabelle 30)

Mittelwert	9,2 Tage
Median	4,5 Tage
Standardabweichung	16,2 Tage
Minimum	0 Tage
Maximum	223 Tage

Tabelle 30: Intervall zwischen Erstkontakt und Histologie I (in Tagen)

Zwischen dem Vorliegen der ersten Histologie und dem Vorliegen der Histologie des Zweiteingriffes (Histologie II) vergingen im Mittel weitere 8 Tage (Intervall II). (Tabelle 31)

Mittelwert	29,7 Tage
Median	8 Tage
Standardabweichung	4,8 Tage
Minimum	0 Tage
Maximum	1498 Tage

Tabelle 31: Zeitliches Intervall zwischen Histologie I und Histologie II (in Tagen)

Aus den genannten Werten ergibt sich für Patientinnen mit suspektem Mammabefund an der Universitätsfrauenklinik Marburg eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 12,5 Tagen vom Erstkontakt bis zum Vorliegen der definitiven postoperativen Histologie. (Tabelle 32)

Mittelwert	33,6 Tage
Median	12,5 Tage
Standardabweichung	95,5 Tage
Minimum	1Tage
Maximum	1506Tage

Tabelle 32: Zeitliches Intervall zwischen Erstkontakt und Histologie II (in Tagen)

3.2 Deskription der Mammaläsionen

3.2.1 BI-RADS Kriterien in der ambulanten Mammadiagnostik

3.2.1.1 Verteilung der BI-RADS Kriterien

Entsprechend den internationalen Vorgaben wurden an der Universitätsfrauenklinik Marburg BI-RADS-analoge Kriterien für Inspektion, Sonographie, Mammographie und MR-Mammographie vergeben. Die Untersuchungen wurden bei allen 1388 Patientinnen beidseitig (jeweils für rechte und linke Mamma) durchgeführt, sodass jeweils 2776 Einzelbeurteilungen vorliegen. Die oben genannten diagnostischen Methoden stellen komplementäre Verfahren im diagnostischen Ganzen dar und sind deshalb vor allem in ihrer Gesamtheit aussagekräftig für eine Verdachtsdiagnose und das weitere Procedere. Dementsprechend wurde aus den kodierten BI-RADS Kriterien der einzelnen diagnostischen Verfahren eine zusammengefasste Gesamt-BI-RADS-Beurteilung ermittelt. Es galt hierbei das höchste vergebene BI-RADS-Kriterium der Verfahren als Gesamt-BI-RADS-Kriterium und führte als solches bei einem Wert von ≥ 4 zur minimal invasiven Probeentnahme.

3.2.1.2 BI-RADS-analoge Kriterien der Inspektion und Palpation

Im Rahmen der Inspektion und Palpation wurden BI-RDAS-analoge Kriterien vergeben. (Tabelle 33) Durch die Inspektion/Palpation wurde dementsprechend in 673 Fällen eine weiterführende Diagnostik empfohlen, da insgesamt in 673 Fällen BI-RADS Kriterien 4-6 vergeben wurden.

BI-RADS Kriterien	Häufigkeit	Prozent
0	57	2,0%
1	1341	48,3%
2	366	13,2%
3	169	6,1%
4	379	13,6%
5	293	10,5%
6	1	0,003%
Keine Angabe	170	6,1%
Gesamt	2776	100%

Tabelle 33: Inspektion/Palpation: BI-RADS Kriterien

3.2.1.3 BI-RADS Kriterien der Mammographie

Die Mammographie war in 656 Fällen entscheidend für im Anschluss durchgeführte minimal invasive Biopsien. In 37,7% der Fälle war kein BI-RADS Kriterium nach Mammographie vergeben worden. (Hier wurde zumeist nur für eine Brust ein Befund ermittelt) In 97,1% der Fälle, in denen eine BI-RADS Kriterium 4 oder 5 nach Mammographie vergeben wurde, wurde außerdem eine Sonographie durchgeführt. (Tabelle 34).

BI-RADS Kriterien	Häufigkeit	Prozent (von a)
0	65	2,3%
1	335	12,1%
2	555	20,0%
3	116	6,7%
4	396	14,3%
5	260	9,4%
6	0	0%
Keine Angabe	1049	37,7%
Gesamt b	2776	100%

Tabelle 34: Mammographie: BI-RADS Kriterien

3.2.1.4 BI-RADS Kriterien der Sonographie

Die Sonographie legte in 1175 Fällen eine weiterführende Diagnostik nahe, da für 1175 Herdbefunde ein BI-RADS Kriterium von 4 oder 5 vergeben wurde. (Tabelle 35)

BI-RADS Kriterien	Häufigkeit	Prozent
0	17	0,6%
1	829	29,8%
2	509	18,3%
3	84	3,0%
4	674	24,3%
5	501	18%
6	0	0%
Keine Angabe	162	5,8%
Gesamt	2776	100%

Tabelle 35: Sonographie: BI-RADS Kriterien

3.2.1.5 BI-RADS Kriterien der MR-Mammographie

Die Magnetresonanz-Mammographie wurde im Zeitraum 2001–2004 lediglich in 34 Fällen durchgeführt und spielte deshalb in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle. Sie ergab in 24 Fällen ein BI-RADS-Kriterium 4 oder 5, womit die Indikation zur weiterführenden Diagnostik gestellt war.

3.2.1.6 Gesamt- Kriterien (analog BI-RADS)

Die Verteilung der Gesamt-BI-RADS Kriterien ist Tabelle 36 zu entnehmen. Demnach ist in 1379 Fällen eine BI-RADS Beurteilung von ≥ 4 vergeben worden.

BI-RADS Kriterien	Häufigkeit	Prozent
0	6	0,2%
1	495	17,8%
2	711	25,6%
3	112	4,0%
4	840	30,2%
5	538	19,3%
6	1	0,03%
Nicht kodiert	73	2,6%
Gesamt	2776	100%

Tabelle 36: Gesamt- BI-RADS Kriterien

Wie Tabelle 37 zu entnehmen ist, war nur für 1341 Fälle, die bioptisch abgeklärt wurden, im Vorfeld ein Gesamt-BI-RADS-Kriterium von ≥ 4 vergeben worden. Für 27 Läsionen (darunter die eine extern durchgeführte Biopsie), war im Vorfeld kein Gesamt-Kriterium vergeben worden. Zusätzlich führte eine BI-RADS Beurteilung von ≤ 3 in weiteren 95 Fällen zu einer bioptischen

Abklärung. Dies geschah entweder auf besonderen Wunsch der Patientin oder aufgrund von individuellen Risikofaktoren (etwa Brustkrebs in der Familienanamnese, unklarer mammographischer Befund). Von diesen 95 zusätzlich untersuchten Läsionen erwiesen sich 75 Läsionen (78,9%) in der nach Biopsie durchgeführten histologischen Untersuchung als benigne. Es wurden somit insgesamt 1463 Stanzbiopsien durchgeführt, wie oben bereits erwähnt. (Tabelle 37)

Gesamt BI-RADS	**Art der Intervention**					
	Stanz-Biopsie	Röntgen-Vakuum-Biopsie	Ultraschall-Vakuum-Biopsie	Offene Biopsie ohne Markierung	Offene Biopsie mit Markierung	Gesamt
0	3	2	0	0	0	5
1	6	19	0	0	0	25
2	12	17	1	0	2	32
3	20	8	1	2	2	33
4	565	164	67	5	9	810
5	520	6	1	2	1	530
6	1	0	0	0	0	1
Nicht kodiert	13	13	1	0	0	27
Gesamt	1140	229	71	9	14	1463

Tabelle 37: Zusammenhang von Gesamt- BI-RADS- Beurteilung und konsekutiver Intervention

3.2.2 Größe der Herdbefunde und Anzahl der entnommenen Stanzzylinder

Im Rahmen von Sonographie, Mammographie und MR-Mammographie wurden die Ausdehnungen der Herdefunde bzw. Opazitäten in Millimeter angegeben. Der Durchmesser der Herdbefunde betrug im Median zwischen 16 und 20 mm. Im Rahmen der durchgeführten Biopsien wurden pro Biopsie ein oder mehrere Stanzzylinder entnommen. In einer deutlichen Mehrheit wurden zwei oder drei Zylinder entnommen (82,1%). Der Median lag bei zwei Stanzzylindern. (Tabelle 38) Hierbei hatte die Größe des Herdbefundes auf die Anzahl der entnommenen Zylinder keinen Einfluss. (Tabelle 39)

entnommene Stanzzylinder	Anzahl n	Prozent
1	37	(2,5%)
2	724	(49,5%)
3	477	(32,6%)
4	101	(6,9%)
5	59	(4,0%)
Keine Angabe	65	(4,4%)
Gesamt	1463	(100%)

Tabelle 38: Anzahl der entnommenen Stanzzylinder

Größe der Herdbefunde	Anzahl der entnommenen Stanzzylinder						
	1	2	3	4	5	2+3 in Prozent (%)	Gesamt
0-5 mm	0	33	14	1	2	94	50
6-10 mm	6	95	85	19	10	83,7	215
11-15 mm	8	169	100	22	10	87	309
16-20 mm	7	134	77	19	10	85,4	247
21-30 mm	6	133	82	13	17	85,6	251
31-40 mm	1	58	23	6	7	85,2	95
41-50 mm	1	16	9	1	1	89,2	28
51-60 mm	0	8	6	2	1	82,3	17
61-70 mm	0	9	2	3	0	78,5	14
71-80 mm	0	1	2	0	0	100	3
81-90 mm	0	3	1	0	0	100	4
91-100 mm	0	3	0	0	0	100	3
Gesamt	29	662	401	86	58		1236

Tabelle 39: Zusammenhang zwischen Größe der Herdbefunde und Anzahl der entnommenen Stanzzylinder

3.2.3 Histologische Befunde der Mammaläsionen

3.2.3.1 Deskription der histologischen Befunde

Für die 1462 an der Universitätsfrauenklinik Marburg durchgeführten transkutanen Biopsien fanden sich folgende histologische Ergebnisse: In 872 Fällen (59,6 %) ergab sich ein benigner, in 41 Fällen (2,8%) ein prämaligner und in 547 Fällen (37,4%) ein maligner histologischer Befund. In 2 Fällen (0,1%) konnte aufgrund von mangelhaftem Stanzmaterial kein eindeutiger histologischer Befund erhoben werden. Die extern durchgeführte Stanzbiopsie ergab den Befund eines invasiv duktalen Karzinoms und damit ein malignes histologisches Ergebnis. Unter den prämalignen Läsionen dominierte das duktale-in-situ-Karzinom mit einem Anteil von 95%. Unter den invasiven Karzinomen das invasive duktale Karzinom mit einem Anteil von 79,9%.

(Tabellen 40 und 41) Das Verhältnis zwischen Art der Probeentnahme und histologischem Ergebnis ist Tabelle 42 zu entnehmen.

Befunde der Histologie I	**Häufigkeit**	Prozent (%)
Benigne Läsionen:		
Benigne Läsionen (ohne Atypien)	841	57,4
Hyperplasien mit Atypien	31	2,1
Prämaligne Läsionen :		
DCIS	39	2,6
LCIS	2	0,1
Maligne Läsionen :		
Invasives duktales Karzinom	438	29,9
Inasives lobuläres Karzinom	61	4,1
Invasives tubuläres Karzinom	14	0,9
Sonstiger maligner Befund	35	2,3
Kein eindeutiger Befund	2	0,1
Gesamt	1463	100

Tabelle 40: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Biopsie

Befunde der Histologie I	**Häufigkeit**	Prozent (%)
Benigne Läsionen	872	59,6
Prämaligne Läsionen	41	2,8
Maligne Läsionen	548	37,4
Kein eindeutiger Befund	2	0,1
Gesamt	1463	10

Tabelle 41: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Biopsie, zusammengefasst in benigne, prämaligne und maligne Läsionen

Art der Intervention	**Histologischer Befund der Intervention (Histologie I)**				
	Benigne	Prämaligne	Maligne	Kein Befund	Gesamt
Stanzbiopsie	590	12	537	1	1140
Röntgen-Vakuumbiopsie	196	24	8	1	229
Ultraschall-Vakuumbiopsie	70	1	0	0	71
Offene Biopsie ohne Markierung	6	2	1	0	9
Offene Biopsie mit Markierung	10	2	2	0	14
Gesamt	872	41	548	2	1463

Tabelle 42: Zusammenhang zwischen Art der Intervention und histologischem Ergebnis der Mammaläsionen (Histologie I)

Für die 744 durchgeführten Zweiteingriffe fanden sich folgende histologische Ergebnisse: In 163 Fällen (21,9 %) ergab sich ein benigner, in 52 Fällen (6,9%) ein prämaligner und in 527 Fällen (70,8%) ein maligner histologischer Befund. In 2 Fällen (0,2%) konnte kein eindeutiger histologischer Befund erhoben

werden. (Tabelle 43 und 44) Das Verhältnis zwischen Art des Zweiteingriffes und histologischem Ergebnis ist Tabelle 45 zu entnehmen.

Befunde der Histologie II	**Häufigkeit**	Prozent (%)
Benigne Läsionen:		
Benigne Läsionen (ohne Atypien)	161	21,6
Hyperplasien mit Atypien	2	0,3
Prämaligne Läsionen :		
DCIS	46	6,2
LCIS	6	0,8
Maligne Läsionen :		
Invasives duktales Karzinom	429	57,7
Inasives lobuläres Karzinom	56	7,5
Invasives tubuläres Karzinom	11	1,5
Sonstiger maligner Befund	31	4,2
Kein eindeutiger Befund	2	0,3
Gesamt	744	100

Tabelle 43: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Zweiteingriff

Befunde der Histologie II	**Häufigkeit**	Prozent (%)
Benigne Läsionen	163	21,9
Prämaligne Läsionen	52	6,9
Maligne Läsionen	527	70,8
Kein eindeutiger Befund	2	0,3
Gesamt	744	100%

Tabelle 44: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Zweiteingriff, zusammengefasst in benigne, prämaligne und maligne Läsionen

Art des Zweiteingriffes	**Histologischer Befund des Zweiteingriffes (II)**				
	Benigne	Prämaligne	Maligne	Kein Befund	Gesamt
Nachresektion eines benignen Befundes	157	19	12	0	188
Nachresektion eines malignen Befundes (BET)	5	26	285	1	317
Ablatio	0	5	169	1	175
Sekundäre Ablatio nach BET	0	0	15	0	15
BET nach primärsystemischer Therapie	0	2	28	0	30
Ablatio nach primärsystemsicher Therapie	1	0	18	0	19
Gesamt	163	52	527	1	744

Tabelle 45: Zusammenhang zwischen Art des Zweiteingriffes und endgültigem histologischem Ergebnis der Mammaläsionen (Histologie II)

3.2.3.2 Korrelation der histologischen Befunde von Histologie I und Histologie II

Einen Überblick über die histologischen Befunde in ihren klinischen Konsequenzen gibt Abbildung 4. Dargestellt ist der diagnostische und therapeutische Pfad, an dessen Anfang die Biopsien (Intervention) und an dessen Ende die definitiven histologischen Befunde (Histologie II) stehen. Nach Biopsie wurden 872 Läsionen als benigne eingestuft. Folgerichtig schloss sich in 78,5 % dieser Fälle keine weitere Therapie an. Die transkutane Biopsie als minimal invasive Methode der Materialgewinnung ersparte der jeweiligen Patientin hier eine invasive Prozedur. In den 21,4 % der Fälle, in denen trotz benigner Histologie I eine Nachresektion folgte, konnte die Erstdiagnose in 83,4% der Fälle bestätigt werden. In 10% der Fälle ergab die Histologie II ein Karzinom in situ und in weiteren 6% ein invasives Karzinom. In 41 Fällen ergab die Histologie I den Befund eines Karzinoms in situ. Hierunter wurden 92,6 % einer weiteren operativen Therapie zugeführt und die Diagnose konnte in 76,6 % bestätigt werden, während in 10% der Fälle in der Histologie II ein invasives Karzinom diagnostiziert wurde. Für 7,3% der Läsionen, die in der Histologie I als prämaligne eingestuft wurden, folgte keine weitere Therapie. Dies geschah teilweise, weil Patientinnen eine Anschlussbehandlung ablehnten, teilweise fand die weitere Therapie ex domo statt. 548 Läsionen ergaben in der Histologie I ein malignes histologisches Ergebnis. Es wurden darunter 94,3 % operativ und darunter 9,4 % zusätzlich primärsystemisch therapiert. Ein kleiner Teil der Läsionen (0,9 %) wurde ausschließlich einer systemischen Therapie (Chemotherapie und/oder Radiatio) zugeführt, 4,7 % erhielten keine weitere Therapie. Die Anschlussbehandlung erfolgte in diesen Fällen extern. In der Gesamtheit von 1463 Läsionen gibt es folglich eine Untergruppe von 49 Läsionen, die zwischen erster und zweiter Histologie eine neoadjuvante Therapie erhielten, was bei der Gegenüberstellung von Histologie I und Histologie II berücksichtigt werden muss. Für zwei Läsionen konnte aufgrund insuffizienter Materialgewinnung in der Biopsie kein histologischer Befund ermittelt werden. Von diesen Läsionen ergab eine nach Nachresektion einen benignen Befund, während die andere nach Mastektomie als maligne eingestuft wurde. Die Mastektomie wurde ohne vorherige präoperative Sicherung durchgeführt, da bereits sonographisch und mammographisch ein hochgradig malignitätsverdächtiger Befund bestanden hatte.

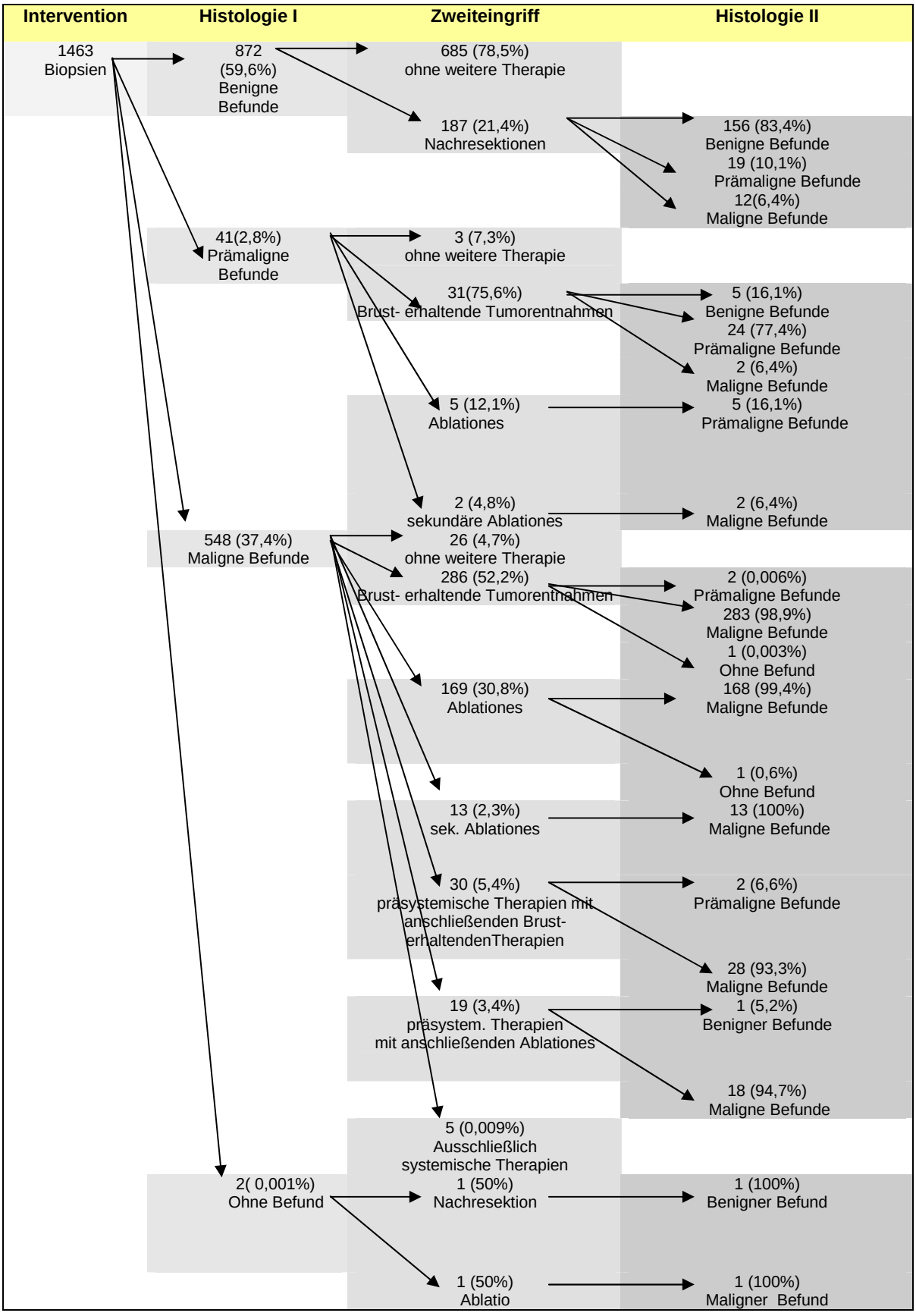

Abbildung 4: Verlauf der Diagnostik und Therapie –Die Läsionen von der Biopsie zur definitiven Histologie

Insgesamt ergab sich zwischen Histologie I und Histologie II in 93,4 % der Fälle eine Übereinstimmung der histologischen Befunde der Läsionen. (Tabelle 46). Die Stanzbiopsie weist also bezüglich der Voreinschätzung der Dignität eine Sensitivität von 94% [95%KI:92,96] auf. Die Spezifität beträgt 96,8% mit einem [95%-KI:92,99]. Hierfür wurden die prämalignen Läsionen als maligne gewertet. (Tabelle 47) Der positiv prädiktive Wert beträgt 99% und der negativ prädiktive Wert 83,4%. Für die Gruppe der Läsionen, die vor operativer Therapie mittels Chemotherapie und/oder Radiatio behandelt wurden, ergab sich eine komplette Übereinstimmung der histologischen Befunde von 93,8% (46 Läsionen) und eine Befunddiskrepanz in lediglich drei Fällen (6,0%) (Tabelle 48).

Histologischer Befund I	**Histologischer Befund II**				
	Benigne	Prämaligne	Maligne	Ohne Befund	Gesamt
Benigne	156 (22,5%)	19 (2,7%)	12 (1,7%)	0	187
Prämaligne	5 (0,7)	29 (4,2%)	4 (0,6%)	0	38
Maligne	0 (0%)	2 (0,3%)	463 (66,7%)	2	467
Ohne Befund	1	0	1	0	2
Gesamt	162	50	480	2	694

Tabelle 46: Übereinstimmung des histologischen Befundes zwischen Histologie I und Histologie II, (Prozentangaben für den Anteil der Befunde, in denen das Ergebnis der Biopsie [Histologie I] durch den Befund am Tumorextirpationsmaterial [Histologie II] bestätigt wurde) Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmmenden Läsionen

Histologischer Befund I	**Histologischer Befund II**		
	Benigne	Maligne	Gesamt
Benigne	156	31	187
Maligne	5	498	503
Gesamt	161	529	690

Tabelle 47: Übereinstimmung des histologischen Befundes zwischen Histologie I und Histologie II, Prämaligne Befunde wurden als Maligne gewertet

Histologischer Befund I	**Histologischer Befund II**			
	Benigne	Prämaligne	Maligne	Gesamt
Benigne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Prämaligne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Maligne	1 (0%)	2 (0%)	46 (93,8%)	49
Gesamt	1	2	46	49

Tabelle 48: Übereinstimmung des histologischen Befundes zwischen Histologie I und Histologie II in Bezug auf die Läsionen mit primärsystemischer Therapie. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmmenden Läsionen

3.2.4 Vorhersagekraft der BI-RADS-Befunde

In Bezug auf die diagnostischen BI-RADS Einstufungen ist es von besonderem Interesse, ob sie eine korrekte prä-interventionelle Einschätzung (Prädiktion) der Dignität der jeweiligen Mammaläsion ermöglicht. Anhand der erhobenen Daten war es möglich, den BI-RADS Befund der einzelnen diagnostischen Verfahren sowohl dem histologischen Befund der Biopsie (Histologie I) als auch dem histologischen Befund nach Tumorexstirpation (Histologie II) gegenüberzustellen. Demnach ließen sich für die einzelnen Verfahren (Inspektion/Palpation, Sonographie, Mammographie) jeweils zwei Angaben für die jeweiligen Qualitätskenngrößen (Sensitivität, Spezifität, positiv-, und negativ prädiktiver Wert) errechnen.

3.2.4.1 Übereinstimmung von BI-RADS-Befunden und histologischem Befund nach Biopsie (Histologie I)

Die Gegenüberstellung von im Rahmen der Inspektion und Palpation erhobenen BI-RADS Kriterien und dem histologischem Befund nach Biopsie (Histologie I) ist Tabelle 49 zu entnehmen. Demnach wurde durch die BI-RADS Einschätzung der Inspektion/Palpation für 1000 Läsionen (74,2%) eine richtige Voraussage gemacht. Diese Prozentangabe bezieht sich auf die Läsionen, für die sowohl ein eindeutiges BI-RADS-Kriterium nach Inspektion (BI-RADS 1-6) als auch ein eindeutiger histologischer Befund vorliegt (1347 Fälle). In Tabelle 50 sind die nach der Inspektion und Palpation vergebenen BI-RADS Kriterien 0-3 zusammengefasst und als „keine Indikation zur Abklärung gegeben“ definiert während die Kriterien 4-6 als „Indikation zur Abklärung gegeben“ definiert sind. Es ergibt sich daraus für die Inspektion als diagnostische Maßnahme zur Voreinschätzung einer potentiellen Malignität (nach Biopsie) eine Sensitivität von 77% (95%–KI: 73-80%) und eine Spezifität von 72% (95%–KI:69-75%). Der positiv prädiktive Wert liegt bei 65,8 % und der negative prädiktive Wert bei 81,9%.

BI-RADS der Inspektion	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I				
	benigne	prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	24	2	7	0	33
1=unauffällig	325	23	60	1	409
2=benigne	116	2	19	0	137
3=kontrollbedürftig	123	4	13	0	140
4=abklärungsbedürftig	212	3	154	1	370
5=malignitätsverdächtig	14	4	274	0	292
6=maligne	0	0	1	0	1
Nicht kodiert/ durchgeführt	58	3	20	0	81
Gesamt	872	41	548	2	1463

Tabelle 49: Korrelation BI-RADS der Inspektion und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

BI-RADS-Kriterium der Inspektion stellte die Indikation zur Intervention	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I		
	benigne	maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0-3)	588	130	718
ja (BI-RADS-4-6)	226	436	662
Gesamt (BI-RADS-0-6)	814	566	1380

Tabelle 50: Korrelation BI-RADS der Inspektion und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0-3) und *abklärungsbedürftig* (4-6)

Sonographische BI-RADS Kriterien und histologischer Befund nach Biopsie werden in Tabelle 51 korreliert. Die Sonographie verhalf in 725 Fällen (52,7%) zu einer richtigen Einschätzung der Läsion. Diese Angabe bezieht sich auf eine Gesamtheit von 1374 Fällen, in denen sowohl ein eindeutiges BI-RADS-Kriterium nach Sonographie (1–6) als auch ein eindeutiger histologischer Befund nach Biopsie vorlag. Tabelle 52 fasst die BI-RADS Kriterien auf die gleiche Art zusammen wie oben für die Inspektion beschrieben und ergibt für die Sonographie eine Sensitivität von 94,4% (95%-KI:92,5-96,5%) und eine Spezifität von 25% (95%-KI:22-27,9 %). Der positiv prädiktive Wert beträgt hier 45,8% und der negativ prädiktive Wert 86,9%.

BI-RADS der Sonographie	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I				
	benigne	prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	7	1	2	0	10
1=unauffällig	94	9	3	1	107
2=benigne	67	7	4	0	78
3=kontrollbedürftig	39	2	3	0	44
4=abklärungsbedürftig	567	10	73	1	651
5=malignitätsverdächtig	54	6	436	0	496
6=maligne	0	0	0	0	0
Nicht kodiert/ durchgeführt	44	6	27	0	77
Gesamt	872	41	548	2	1463

Tabelle 51: Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

BI-RADS-Kriterium der Sonographie stellte die Indikation zur Intervention	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I		
	benigne	maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0–3)	207	31	238
ja (BI-RADS-4–6)	621	525	1146
Gesamt (BI-RADS-0–6)	828	556	1384

Tabelle 52: Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6)

In Tabelle 53 werden BI-RADS-Kriterien der Mammographie und histologischer Befund nach Biopsie gegenübergestellt. Die BI-RADS Kriterien der Mammographie schätzten den histologischen Befund von 517 Läsionen (59,4%) richtig ein. Es lag für 869 Läsionen sowohl ein eindeutiges BI-RADS-Kriterium nach Mammographie als auch ein eindeutiger histologischer Befund vor. Tabelle 54 fasst die BI-RADS Kriterien auf die gleiche Art zusammen wie oben für die Inspektion/Palpation beschrieben und ergibt für die Mammographie eine Sensitivität von 88,5% mit einem (95%-KI:85,8-91,1%) und eine Spezifität von lediglich 42,4% (95%-KI:39-45,7%). Der positiv prädiktive Wert beträgt hier 49,7% und der negativ prädiktive Wert 85,1%.

BI-RADS der Mammographie	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I				
	benigne	prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	36	0	9	0	45
1=unauffällig	41	0	11	1	53
2=benigne	93	0	12	0	105
3=kontrollbedürftig	66	1	8	0	75
4=abklärungsbedürftig	297	17	69	1	384
5=malignitätsverdächtig	23	7	224	0	254
6=maligne	0	0	0	0	0
Nicht kodiert/ durchgeführt	316	16	215	0	547
Gesamt	872	41	548	2	1463

Tabelle 53: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

.

BI-RADS-Kriterium der Mammographie stellte die Indikation zur Intervention	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I		
	benigne	maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0–3)	236	41	277
ja (BI-RADS-4–6)	320	317	637
Gesamt (BI-RADS-0–6)	556	358	914

Tabelle 54: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6)

Durch das Gesamt-BI-RADS Kriterium konnte für 630 Läsionen (44%) eine korrekte Einschätzung des histologischen Befundes nach Biopsie gegeben werden, wie aus Tabelle 55 ersichtlich wird. Es lag für 1430 Läsionen sowohl ein Gesamt BI-RADS-Kriterium als auch ein histologischer Befund vor. Tabelle 56 fasst die BI-RADS Kriterien auf die gleiche Art zusammen wie oben für die Inspektion beschrieben und ergibt für das Gesamt-BI-RADS-Kriterium eine Sensitivität von 96,7% (95%-KI:94,8-98,5%) und eine Spezifität von lediglich 8,7% (95%-KI:6,3-11%). Der positiv prädiktive Wert beträgt hier 41,5% und der negativ prädiktive Wert 79,7%.

Gesamt BI-RADS	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I				
	benigne	prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	1	1	1	0	3
1=unauffällig	27	3	4	0	34
2=benigne	21	2	4	1	28
3=kontrollbedürftig	26	1	3	0	30
4=abklärungsbedürftig	718	20	70	1	809
5=malignitätsverdächtig	65	12	454	0	531
6=maligne	0	0	1	0	1
Nicht kodiert/ durchgeführt	14	2	11	0	27
Gesamt	872	41	548	2	1463

Tabelle 55: Korrelation Gesamt-BI-RADS und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

Gesamt- BI-RADS-Kriterium stellte die Indikation zur Intervention	Histologischer Befund der Läsionen in Histologie I		
	benigne	maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0-3)	75	19	94
ja (BI-RADS-4-6)	783	557	1340
Gesamt (BI-RADS-0-6)	858	576	1434

Tabelle 56: Korrelation Gesamt-BI-RADS und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6)

3.2.4.2 Übereinstimmung von BI-RADS-Befunden und endgültigem histologischem Befund (Histologie II)

Die Gegenüberstellung von im Rahmen der Inspektion und Palpation erhobenen BI-RADS-Kriterien und dem endgültigem histologischen Befund (Histologie II) ist Tabelle 57 zu entnehmen. Demnach wurde durch die BI-RADS Einschätzung der Inspektion/Palpation für 522 Läsionen (73,8%) eine richtige Voraussage gemacht. Diese Prozentangabe bezieht sich auf die Läsionen, für die sowohl ein eindeutiges BI-RADS-Kriterium nach Inspektion (BI-RADS 1–6) als auch ein eindeutiger histologischer Befund vorliegt (707 Fälle). In Tabelle 58 sind die nach der Inspektion und Palpation vergebenen BI-RADS Kriterien 0–3 zusammengefasst und als „keine Indikation zur Abklärung gegeben“ definiert, während die Kriterien 4–6 als „Indikation zur Abklärung gegeben“ definiert sind. Es ergibt sich daraus für die Inspektion als diagnostische Maßnahme zur Voreinschätzung einer potentiellen Malignität

eine Sensitivität von 73,8% (95%-KI: 69,3-76,6%) und eine Spezifität von 67,7 % (95%-KI:58,5-74,4%). Der positiv prädiktive Wert liegt bei 89,2 % und der negative prädiktive Wert bei 41,5%.

BI-RADS der Inspektion/Palpation	**Histologischer Befund der Läsionen in Histologie II**				
	benigne	prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	4	3	6	0	13
1=unauffällig	70	25	66	1	162
2=benigne	9	6	21	0	36
3=kontrollbedürftig	22	6	15	0	43
4=abklärungsbedürftig	43	7	149	1	200
5=malignitätsverdächtig	7	4	256	0	267
6=maligne	0	0	1	0	1
Nicht kodiert/ durchgeführt	8	1	13	0	22
Gesamt	163	52	527	2	744

Tabelle 57: Korrelation von BI-RADS der Inspektion/Palpation und histologischem Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

BI-RADS-Kriterium der Inspektion/Palpation stellte die Indikation zur Intervention	**Histologischer Befund der Läsionen in Histologie II**		
	benigne	maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0–3)	105	148	253
ja (BI-RADS-4–6)	50	417	467
Gesamt (BI-RADS-0–6)	155	565	720

Tabelle 58: Korrelation BI-RADS der Inspektion/Palpation und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0-3) und *abklärungsbedürftig* (4-6)

Sonographische BI-RADS Kriterien und histologischer Befund werden in Tabelle 59 korreliert. Die Sonographie verhalf in 545 Fällen (77,6%) zu einer richtigen Einschätzung der Läsion. Diese Angabe bezieht sich auf eine Gesamtheit von 702 Fällen in denen sowohl ein eindeutiges BI-RADS-Kriterium nach Sonographie (1–6) als auch ein eindeutiger histologischer Befund vorlag. Tabelle 60 fasst die BI-RADS Kriterien auf die gleiche Art zusammen wie oben für die Inspektion beschrieben und ergibt für die Sonographie eine Sensitivität von 94,9% (95%-KI: 93,6-96,7%) und eine Spezifität von lediglich 16,6% (95%-KI: 10,7-22,4%). Der positiv prädiktive Wert beträgt hier 80,1% und der negativ prädiktive Wert 48,1%.

BI-RADS der Sonographie	Histologischer Befund der Läsionen in der Histologie II				
	benigne	prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	3	1	1	0	5
1=unauffällig	11	10	3	0	24
2=benigne	5	7	5	0	17
3=kontrollbedürftig	7	0	1	0	8
4=abklärungsbedürftig	105	21	75	0	201
5=malignitätsverdächtig	25	9	417	2	453
6=maligne	0	0	0	0	0
Nicht kodiert/durchgeführt	7	4	25	0	36
Gesamt	163	52	527	2	744

Tabelle 59:Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

BI-RADS-Kriterium der Sonographie stellte die Indikation zur Intervention	Histologischer Befund der Läsionen in der Histologie II		
	benigne	Maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0–3)	26	28	54
ja (BI-RADS-4–6)	130	522	652
Gesamt (BI-RADS-0–6)	156	550	706

Tabelle 60: Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6)

In Tabelle 61 werden BI-RADS Kriterien der Mammographie und die definitiven histologischen Befunde gegenübergestellt. Die BI-RADS Kriterien der Mammographie schätzten den histologischen Befund von 345 Läsionen (79,6%) richtig ein. Es lag für 433 Läsionen sowohl ein eindeutiges BI-RADS-Kriterium nach Mammographie als auch ein eindeutiger histologischer Befund vor. Tabelle 62 fasst die BI-RADS Kriterien auf die gleiche Art zusammen wie oben für die Inspektion/Palpation beschrieben und ergibt für die Mammographie eine Sensitivität von 88,8% (95%-KI: 85,5-92,0%) und eine Spezifität von lediglich 35,2% (95%-KI: 25,2-45,1%). Der positiv prädiktive Wert beträgt hier 84,8% und der negativ prädiktive Wert 43,7%.

BI-RADS der Mammographie	Histologischer Befund der Läsionen in der Histologie II				
	benigne	Prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	5	0	9	0	14
1=unauffällig	2	1	8	0	10
2=benigne	17	1	14	0	31
3=kontrollbedürftig	7	1	6	0	14
4=abklärungsbedürftig	47	21	69	0	137
5=malignitätsverdächtig	10	12	217	1	240
Nicht kodiert/ durchgeführt	75	16	204	1	296
Gesamt	163	52	527	2	744

Tabelle 61: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

BI-RADS-Kriterium der Mammographie stellte die Indikation zur Intervention	Histologischer Befund der Läsionen in der Histologie II		
	benigne	maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0-3)	31	40	71
ja (BI-RADS-4-6)	57	319	376
Gesamt (BI-RADS-0-6)	88	359	447

Tabelle 62: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6)

Durch das Gesamt-BI-RADS Kriterium konnte für 566 Läsionen (78,1%) eine korrekte Einschätzung des endgültigen histologischen Befundes gegeben werden, wie aus Tabelle 63 ersichtlich wird. Es lag für 725 Läsionen sowohl ein Gesamt BI-RADS-Kriterium als auch ein histologischer Befund vor. Tabelle 64 fasst die BI-RADS-Kriterien auf die gleiche Art zusammen wie oben für die Inspektion beschrieben und ergibt für das Gesamt- BI-RADS-Kriterium eine Sensitivität von 97,3% (95%-KI:95,9-98,6%) und eine Spezifität von lediglich 8,8% (95%-KI:4,3-13%). Der positiv prädiktive Wert beträgt hier 79,2% und der negativ prädiktive Wert 48,3%.

Gesamt-BI-RADS	Histologischer Befund der Läsionen in der Histologie II				
	benigne	prämaligne	maligne	Keine Angabe	Gesamt
0=unvollständig	0	1	1	0	2
1=unauffällig	6	2	3	0	11
2=benigne	3	2	5	0	10
3=kontrollbedürftig	5	1	0	0	6
4=abklärungsbedürftig	115	30	72	0	217
5=malignitätsverdächtig	30	16	434	2	482
6=maligne	0	0	1	0	1
Nicht kodiert/ durchgeführt	4	0	11	0	15
Gesamt	163	52	527	2	744

Tabelle 63: Korrelation Gesamt BI-RADS und histologischer Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund

Gesamt-BI-RADS-Kriterium stellte die Indikation zur Intervention	Histologischer Befund der Läsionen in der Histologie II		
	benigne	maligne	Gesamt
nein (BI-RADS-0–3)	14	15	29
ja (BI-RADS-4–6)	145	553	698
Gesamt (BI-RADS-0–6)	159	568	727

Tabelle 64: Korrelation Gesamt-BI-RADS und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu nicht abklärungsbedürftig (0–3) und abklärungsbedürftig (4–6)

3.2.4.3 Korrelation aller BI-RADS Einschätzungen im Verlauf mit dem histologischen Endbefund

Für die 744 Läsionen, die in einem Zweiteingriff abgeklärt wurden, sind in 527 Fällen (70,8%) sowohl Angaben für BI-RADS nach Inspektion/Palpation, BI-RADS nach Sonographie, BI-RADS nach Mammographie als auch ein endgültiger histologischer Befund vorhanden. Dementsprechend lassen sich die BI-RADS Kombinationen im Verlauf für jede einzelne Läsion mit dem endgültigen histologischen Befund vergleichen. (Abbildung 5)

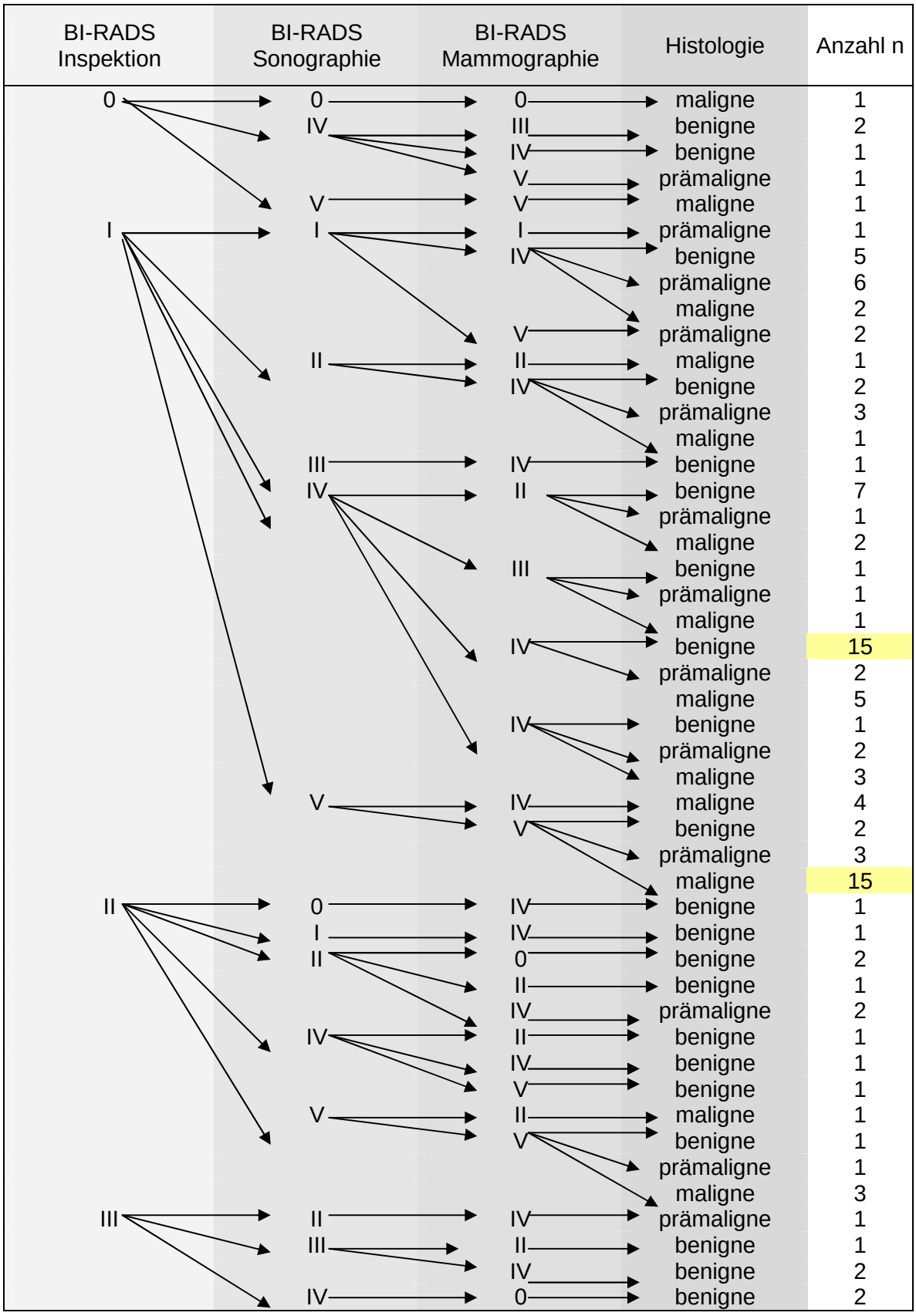

Abbildung 5: BI-RADS Befunde im Verlauf und endgültiger histologischer Befund

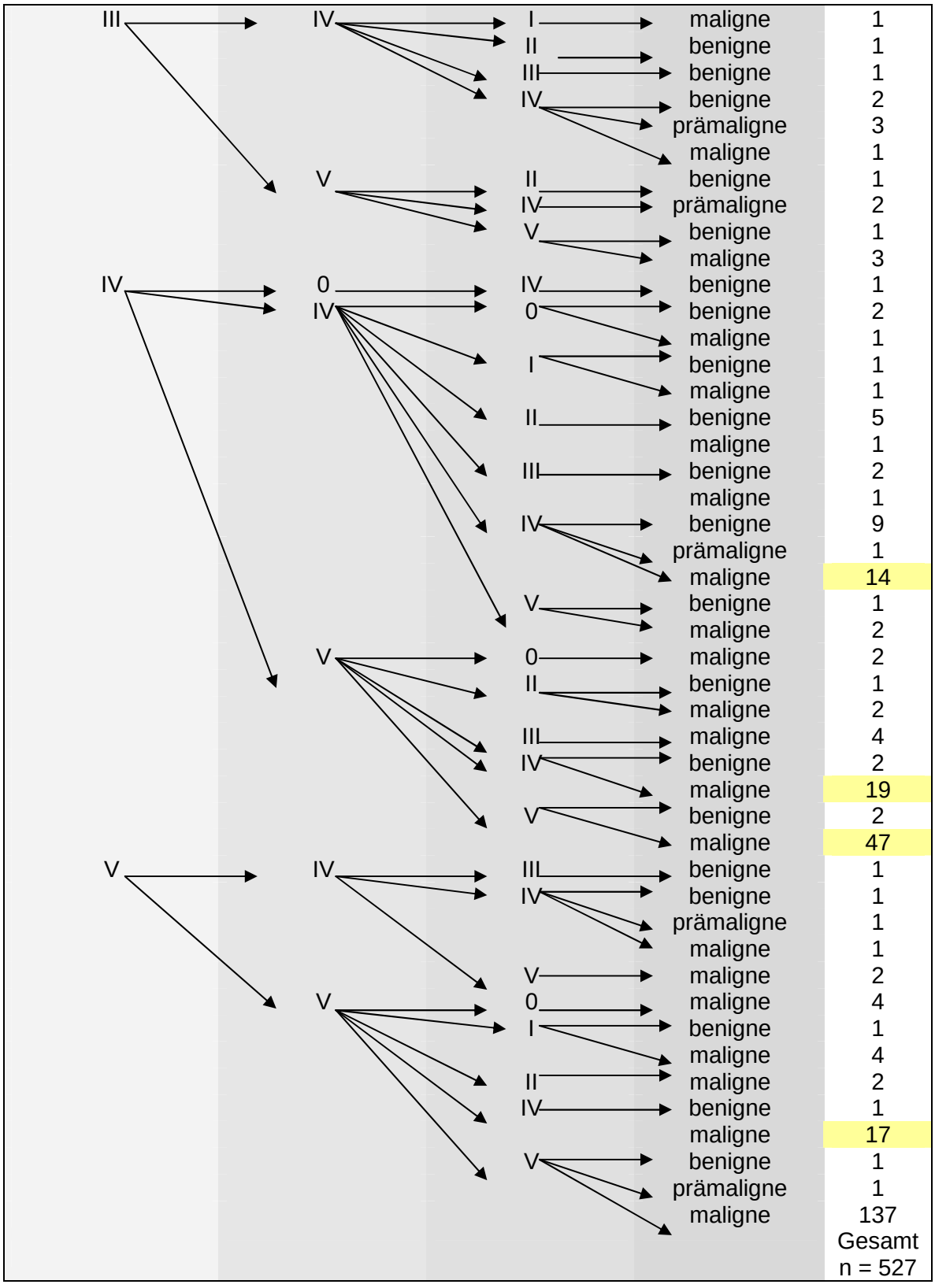

Abbildung 5 (Fortsetzung): BI-RADS Befunde im Verlauf und endgültiger histologischer Befund

Wie ersichtlich, waren darunter die in Tabelle 65 dargestellten Kombinationen am häufigsten vertreten.

BI-RADS Inspektion/Palpation	BI-RADS Sonographie	BI-RADS Mammographie	Histologie	Anzahl
I	IV	IV	benigne	n=5
I	V	V	maligne	n=15
IV	IV	IV	maligne	n=14
IV	V	V	maligne	n=19
IV	V	V	maligne	n=47
V	V	IV	maligne	n=17
V	V	V	maligne	n=137

Tabelle 65: Verteilung BI-RADS Befunde und endgültiger histologischer Befund

3.2.5 Grading der Mammaläsionen

3.2.5.1 Deskription der Grading-Befunde

Im Rahmen der Biopsie wurde für 566 (96,1%) der 589 und nach Tumorexstirpation für 565 (97,5%) der 579 prämalignen oder malignen Läsionen ein Grading nach Elston und Ellis bestimmt. Die Verteilung der Differenzierungsgrade ist Tabellen 66 und 67 zu entnehmen. Ein Grading von II war mit 75,7% bzw. 74,4% jeweils am häufigsten ermittelt worden.

Grading der Histologie I	Häufigkeit	Prozent (%)
I	66	11,2
II	446	75,7
III	54	9,2
Keine Angabe	23	3,9
Gesamt	589	100

Tabelle 66: Verteilung des Gradings der Läsionen in Histologie I

Grading der Histologie II	Häufigkeit	Prozent (%)
I	60	10,4
II	431	74,4
III	74	12,8
Keine Angabe	14	2,4
Gesamt	579	100

Tabelle 67: Verteilung des Gradings der Läsionen in Histologie II

3.2.5.2 Übereinstimmung der Grading Befunde von Histologie I und Histologie II

Von den 546 Läsionen (einschließlich der Läsionen mit primärsystemischer Therapie), bei denen sowohl die Biopsie (Histologie I) als auch der Zweiteingriff (Histologie II) ein malignes oder prämalignes histologisches Ergebnis erbrachte, liegen für insgesamt 530 (97%) Läsionen zwei Gradingwerte vor. Die Übereinstimmung des Gradings in Histologie I und II für die Läsionen ohne primärsystemische Therapie ist Tabelle 68 zu entnehmen. Demnach stimmten die Gradings der beiden Histologien in 420 Fällen (87,1%) überein. In 5 Fällen (1,0%) lagen Grading-Befunde vor, die sich um zwei Differenzierungsgrade unterschieden, wobei die Biopsie in 3 Fällen den Differenzierungsgrad der Läsionen als zu niedrig angab. Von den Läsionen unterschieden sich 52 (10,7%) in Histologie I und II um einen Differenzierungsgrad. Für die Gruppe von Läsionen, die mit primärsystemischer Therapie und Operation behandelt wurden liegen folgende Ergebnisse vor: In 38 Fällen (80,8%) stimmen die Grading-Werte der Läsionen vollständig überein, in keinem Fall unterscheiden sich die Läsionen um zwei Differenzierungsgrade und in 9 Fällen (19%) besteht ein Unterschied von einem Differenzierungsgrad. (Tabelle 69)

Grading der Histologie I	**Grading der Histologie II**			
	I	II	III	Gesamt
I	37 (7,6%)	19 (3,9%)	3 (0,06%)	59
II	12 (2,4%)	356 (73,8%)	19 (3,9%)	387
III	2 (0,04%)	7 (1,4%)	27 (5,6%)	36
Gesamt	51	382	49	482

Tabelle 68: Übereinstimmung des Gradings zwischen Histologie I und Histologie II, Prozentabgaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Gradingangaben vorliegen (n=482). Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmmenden Läsionen

Grading der Histologie I	Grading der Histologie II			
	I	II	III	Gesamt
I	1 (0,02%)	1 (0,02%)	0 (0,0%)	2
II	1 (0,02%)	28 (58,3%)	5 (10,4%)	34
III	0 (0,0%)	2 (4,1%)	9 (18,75%)	11
Keine Angabe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,02)	1
Gesamt	2	31	15	48

Tabelle 69: Übereinstimmung des Gradings zwischen Histologie I und der Histologie II in Bezug auf die Läsionen mit *primärsystemischer Therapie.* Prozentabgaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Gradingangaben vorliegen (n=48)

3.2.6 TNM Stadien der Mammaläsionen

Im Rahmen dieser Analyse wurden die ursprünglich mit Hilfe des pTNM-System klassifizierten Staging-Angaben in das UICC System übertragen, um anschließende Berechnungen zu vereinfachen. Es ergab sich für die 581 malignen Läsionen nach Zweiteingriff die folgende Verteilung von UICC-Stadien. (Tabelle 70)

UICC Stadium	Anzahl (n)	Prozent (%)
0	18	3,1
1	300	51,8
2	156	26,9
3	43	7,4
4	10	1,7
Keine Angabe	54	8,9
Gesamt	581	100

Tabelle 70: UICC Stadien der Mammaläsionen

3.2.7 Immunhistochemische Befunde der Mammaläsionen

3.2.7.1 Deskription der immunhistochemischen Befunde

Im Rahmen der Diagnostik des Mammakarzinoms werden verschiedene prognostische und prädiktive Faktoren bestimmt. Hierzu zählen Östrogenrezeptor-, und Progesteronrezeptorstatus. An der Universitäts-frauenklinik Marburg wurde im Rahmen der histologischen Aufarbeitung des Biopsiematerials für die 589 prämalignen oder malignen Befunde in 577 Fällen (97,9%) der Östrogenrezeptorstatus bestimmt, außerdem für zwei benigne Läsionen. Es liegen also für 579 Fälle Östrogenrezeptorwerte vor. Die Unterteilung in Östrogenrezeptor-positiv bzw. -negativ ist Tabelle 71 zu

entnehmen. Es waren 82,2% der Läsionen Östrogenrezeptor-positiv und 15,4% Östrogenrezeptor-negativ. Zu 14 Läsionen (2,3%) fanden sich keine Angaben bezüglich des Östrogenrezeptorstatus. Die genaue Verteilung des Rezeptorstatus je nach histologischem Befund der Läsionen ist Tabelle 72 zu entnehmen. Demnach weisen gemäß der dokumentierten Daten beide benigne Läsionen einen positiven Östrogenrezeptorstatus auf, 70,7% der prämalignen Läsionen sind östrogenrezeptorpositiv und 83,1% der malignen Läsionen.

Östrogenrezeptorstatus I	Häufigkeit	Prozent
negativ	91	15,4%
positiv	486	82,2%
Keine Angabe	14	2,3%
Gesamt	591	100,0%

Tabelle 71: Östrogenrezeptorstatus der Läsionen in Histologie I

Histologischer Befund I	**Östrogenrezeptorstatus I**		
	negativ	positiv	Keine Angabe
Hyperplasien ohne Atypien	0	1	0
Hyperplasien mit Atypien	0	1	0
DCIS	5	27	7
LCIS	0	2	0
Invasives duktales Karzinom	83	350	4
Invasives lobuläres Karzinom	1	60	0
Invasives tubuläres Karzinom	0	14	0
Sonstiger maligner Befund	2	30	2
Ohne Histologischen Befund	0	1	1
Gesamt	91	486	14

Tabelle 72: Östrogenrezeptorstatus der bioptisch gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund

Der Progesteronrezeptor wurde in Rahmen der Materialaufarbeitung der bioptisch gesicherten Läsionen ebenfalls in 579 Fällen bestimmt. Die Unterteilung in Progesteronrezeptor-positiv bzw. -negativ ist Tabelle 73 zu entnehmen. Es waren 79,6% Läsionen Progesteronrezeptor-positiv und 17,9% Progesteronrezeptor-negativ. In 14 Fällen (2,3%) fand sich zum Progesteronrezeptorstatus keine Angabe. Diese Verteilung unterscheidet sich nicht wesentlich von der Rezeptorstatus-Verteilung des Östrogenrezeptors, der insgesmt um 2,5% häufiger exprimiert wurde. Die genaue Verteilung des Progesteronrezeptorstatus je nach histologischem Befund der Läsionen ist in Tabelle 74 dargestellt. Demnach weisen beide benigne Läsionen einen

positiven Progesteronrezeptorstatus auf, 60,9 % der prämalignen Läsionen sind Progesteronrezeptor-positiv und 81,3% der malignen Läsionen.

Progesteronrezeptorstatus I	Häufigkeit	Prozent
negativ	106	17,9%
positiv	471	82,1%
Keine Angabe	14	2,3%
Gesamt	591	100%

Tabelle 73: Progesteronrezeptorstatus der Läsionen in Histologie I

Histologischer Befund I	**Progesteronrezeptorstatus I**		
	negativ	positiv	Keine Angabe
Hyperplasien ohne Atypien	0	1	0
Hyperplasien mit Atypien	0	1	0
DCIS	9	23	7
LCIS	0	2	0
Invasives duktales Karzinom	83	350	4
Invasives lobuläres Karzinom	8	53	0
Invasives tubuläres Karzinom	1	13	0
Sonstiger maligner Befund	5	28	1
Ohne histologischen Befund	0	0	2
Gesamt	106	471	14

Tabelle 74: Progesteronrezeptorstatus der bioptisch gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund

Nach operativer Therapie, der wie bereits erwähnt in einem Teil der Fälle eine neoadjuvante Chemotherapie und/oder Radiatio voraus ging, wurden erneut histologische Untersuchungen der Läsionen angestellt. Im Zuge dessen wurde in 412 Fällen auch erneut der Östrogenrezeptorstatus bestimmt. In 167 Fällen (28,8%) berief man sich auf die Histologie der Biopsie und verzichtete auf eine zweite inmmunhistochemische Untersuchung. Von den 412 zweitbefundeten Läsionen wiesen in Histologie II 325 Läsionen (56,1%) einen positiven Östrogenrezeptorstatus auf, 87 Läsionen (15%) waren Östrogenrezeptor-negativ. Diese Ergebnisse sind Tabelle 75 zu entnehmen. Die genaue Verteilung des Östrogenrezeptorstatus je nach histologischem Befund II der Läsionen ist Tabelle 76 zu entnehmen. Es fand sich demnach bei 50,9% der prämalignen Fälle ein positiver Östrogenrezeptorstatus, für ganze 29,4% der prämalignen Läsionen wurde im Rahmen der Histologie II allerdings, wie oben erwähnt keine (zweite) immunhistochemische Untersuchung durchgeführt. Die malignen Befunde wiesen in der Histologie II in 56,7% der Fälle einen positiven

Östrogenrezeptorstatus auf. Unter ihnen wurden 28,6% kein zweites Mal immunhistochemisch befundet.

Östrogenrezeptorstatus II	Häufigkeit	Prozent
negativ	87	15 %
positiv	325	56,1%
Keine Angabe	167	28,8%
Gesamt	597	100%

Tabelle 75: Östrogenrezeptorstatus der Läsionen in der Histologie II

Histologischer Befund II	**Östrogenrezeptorstatus II**			
	negativ	positiv	Keine Angabe	Gesamt
DCIS	10	24	15	49
LCIS	0	2	0	2
Invasives duktales Karzinom	68	212	116	396
Invasives lobuläres Karzinom	5	60	21	86
Invasives tubuläres Karzinom	0	12	7	19
Invasives medulläres Karzinom	1	2	0	3
Sonstiger maligner Befund	3	13	7	23
Keine Angabe	0	0	1	1
Gesamt	87	325	167	579

Tabelle 76: Östrogenrezeptorstatus der operativ gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund

Der Progesteronrezeptor wurde in Rahmen der Materialaufarbeitung der operativ gesicherten Befunde (im Rahmen der Histologie II) ebenfalls in 412 Fällen bestimmt, in 167 Fällen (28,8%) fand keine zweite immunhistochemische Untersuchung statt. Wie Tabelle 77 zu entnehmen ist, waren darunter 55,6% der Befunde Progesteronrezeptor-positiv und 15,5% Progesteronrezeptor-negativ. Tabelle 78 veranschaulicht die Verteilung des Progesteronrezeptorstatus in Bezug auf den histologischen Befund II der jeweiligen Läsion. Es waren 56,8% der prämalignen Läsionen Progesteronrezeptor-positiv, für ganze 29,4% der prämalignen Läsionen wurde im Rahmen der Histologie II allerdings, wie oben erwähnt und wie auch für den Östrogenrezeptor zutreffend, keine zweite immunhistochemische Untersuchung durchgeführt. Die malignen Befunde wiesen in Histologie II in 55,3% der Fälle einen positiven Progesteronrezeptorstatus auf. Unter ihnen wurden 28,5% kein zweites Mal immunhistochemisch befundet. Bezüglich der Exprimierung von Progesteron- und Östrogenrezeptoren unterscheiden sich die Läsionen in Histologie II, wie bereits für die Histologie I konstatiert, nicht wesentlich.

Progesteronrezeptorstatus II	Häufigkeit	Prozent
negativ	90	15,5 %
positiv	322	55,6 %
Keine Angabe	167	28,8 %
Gesamt	579	100 %

Tabelle 77: Progesteronrezeptorstatus der Läsionen in Histologie II

Histologischer Befund II	Progesteronrezeptorstatus II			
	negativ	positiv	Keine Angabe	Gesamt
DCIS	7	27	15	49
LCIS	0	2	0	2
Invasives duktales Karzinom	65	215	116	396
Invasives lobuläres Karzinom	11	54	21	86
Invasives tubuläres Karzinom	1	11	7	19
Invasives medulläres Karzinom	1	2	0	3
Sonstiger maligner Befund	5	11	7	23
Keine Angabe	0	0	1	1
Gesamt	90	322	167	579

Tabelle 78: Progesteronrezeptorstatus der operativ gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund

3.2.7.2 Korrelation der immunhistochemischen Befunde von Histologie I und Histologie II

Die Verteilung der Hormonrezeptoren ist in dieser Analyse insbesondere im Hinblick auf eine Übereinstimmung des Rezeptorstatus zwischen Histologie I und Histologie II von Interesse. Für 384 Läsionen liegen zwei, zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmte Rezeptorstatus-bestimmungen vor. In 167 Fällen trifft dies nicht zu und eine Gegenüberstellung der Werte ist folglich nicht möglich. Die Konkordanzen der Rezeptoren bezüglich Histologie I und Histologie II sind Tabellen 79 und 80 zu entnehmen. Für den Östrogenrezeptorstatus besteht eine Übereinstimmung zwischen erster und definitiver Histologie in 94,5% der Fälle, während für den Progesteronrezeptorstatus eine Übereinstimmung von 90,6% besteht. Die Biopsie stufte den Östrogenrezeptorstatus in lediglich 0,7% der Läsionen fälschlich als negativ ein, während das für den Progesteronrezeptor in 2,8% der Befunde der Fall war. Die Stanzbiopsie weist also bezüglich der Voreinschätzung der Östrogenrezeptorexpression des Tumors eine Sensitivität von 99% [95%-KI: 97,100] auf. Die Spezifität beträgt 77% [95%Ki: 67,86]. Der positiv prädiktive Wert beträgt 94,5% und der negativ prädiktive Wert 95,2%. Eine mögliche Progesteronrezeptor-expression konnte die Stanzbiopsie mit

einer Sensitivität von 96% [95%KI:93,98] und einer Spezifität von 70% [95%KI: 60,79] vorhersagen. Es bestehen ein positiv prädiktiver Wert von 92,1% und ein negativ prädiktiver Wert von 84%. Tabelle 81 stellt die Steroidrezeptoren kombiniert gegenüber. Es besteht auch hier eine hohe Übereinstimmung von 88,3%.

		Östrogenrezeptorstatus II		
		negativ	positiv	Gesamt
Östrogenrezeptor-status I	negativ	60 (15,6%)	3 (0,8%)	63
	positiv	18 (4,7%)	303 (78,9%)	321
	Gesamt	78	306	384

Tabelle 79: Konkordanz des Östrogenrezeptorstatus in Histologie I und Histologie II. Prozentangaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Östrogenrezeptorwerte vorliegen (n=384). Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der übereinstimmmenden Läsionen

		Progesteronrezeptorstatus II		
		negativ	positiv	Gesamt
Progesteronrezeptor-status I	negativ	58 (15,1%)	11 (2,9%)	69
	positiv	25 (6,5%)	290 (75,5%)	315
	Gesamt	83	301	384

Tabelle 80: Konkordanz des Progesteronrezeptorstatus in Histologie I und Histologie II Prozentangaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Progesteronrezeptorwerte vorliegen (n=384). Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der übereinstimmmenden Läsionen

		Steroidrezeptoren Histologie II				
		ER+ / PR+	ER+ / PR-	ER- / PR+	ER- / PR-	Gesamt
Steroid-rezeptoren Histologie I	ER+ / PR+	272	8	10	6	296
	ER+ / PR-	6	17	2	0	25
	ER- / PR+	1	2	10	8	21
	ER- / PR-	0	0	2	40	42
	Gesamt	279	27	24	54	384

Tabelle 81: Konkordanz der kombinierten Steroidrezeptoren in Histologie I und Histologie II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der übereinstimmmenden Läsionen

ER+ = Östrogenrezeptor positiv
ER- = Östrogenrezeptor negativ
PR+ = Progesteronrezeptor positiv
PR- = Progesteronrezeptor negativ

3.2.8 Molekularpathologische Befunde der Mammaläsionen

3.2.8.1 Beschreibung der Molekularpathologischen Befunde

Neben den Hormonrezeptoren wird bei der histologischen Untersuchung von Mammaläsionen auch der Her2/neu-Rezeptorstatus bestimmt. Dem Her2/neu-Status kommt eine erhebliche prognostische und prädiktive Bedeutung zu. Wie aus Tabelle 82 ersichtlich wird, wiesen unter den Biopsie-Befunden 133 Läsionen (23,7%) eine Her2/neu-Überexpression auf, in 445 Fällen (75,2%) wurde Her2/neu nicht überexprimiert und zu 13 Läsionen (2,1%) fanden sich diesbezüglich keine Angaben. Angaben zur Überexpression von Her2/neu in Bezug auf den histologischen Befund der Läsionen sind Tabelle 83 zu entnehmen. Von den prämalignen Läsionen waren 48,4% Her2/neu-positiv, von den malignen Läsionen zeigten 21,2% eine Überexpression von Her2/neu.

Her2/neu-Rezeptorstatus I	**Häufigkeit**	Prozent
Score 0 (negativ)	321	54,3%
Score 1+ (negativ)	124	20,9%
Score 2+ (schwach positiv)	76	12,8%
Score 3+ (stark positiv)	57	9,6%
Keine Angabe	13	2,1%
Gesamt	591	100,0%

Tabelle 82: Her2/neu-Status der bioptisch gesicherten Läsionen

Histologischer Befund I	**Her2/neu-Rezeptorstatus I**					
	Score 0	Score 1+	Score 2+	Score 3+	Keine Angabe	Gesamt
DCIS	11	5	10	5	7	38
LCIS	1	0	1	0	0	2
Invasives duktales Karzinom	229	102	58	46	2	437
Invasives lobuläres Karzinom	47	8	3	3	0	61
Invasives tubuläres Karzinom	10	2	2	0	0	14
Sonstiger maligner Befund	21	7	2	1	3	34
Ohne histologischen Befund	1	0	0	1	1	3
Gesamt	321	124	76	57	13	591

Tabelle 83: Her2/neu-Rezeptorstatus der bioptisch gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund

Ähnlich den Hormonrezeptoren wurde auch der Her2/neu-Rezeptor in der definitiven Histologie für einen Teil der Läsionen erneut bestimmt. Für 411 Läsionen fand sich in der Histologie II ein Her2/neu-Befund, für 168 Läsionen fand im Rahmen der definitiven histologischen Untersuchung keine (zweite)

Bestimmung des Her2/neu-Rezeptorstatus statt. Wie Tabelle 84 zu entnehmen ist, waren 324 Proben Her2/neu-Rezeptor-negativ und 85 Her2/neu-Rezeptor-positiv. Tabelle 85 veranschaulicht die Verteilung der Her2-Überexpression in Bezug auf die definitiven histologischen Befunde der Läsionen. Demnach waren 41,1% der prämalignen Läsionen Her2/neu-Rezeptor-positiv, während sich zu 33,3% der Läsionen keine Angaben fanden. Unter den malignen Läsionen wiesen 19,3 eine Her2/neu-Überexpression auf, für weitere 28,4% wurde allerdings kein zweiter Her2/neu-Rezeptorstatus-Befund erhoben.

Her2/neu-Rezeptorstatus II	**Häufigkeit**	Prozent
Score 0 (negativ)	240	41,4%
Score 1+ (negativ)	84	14,5%
Score 2+ (schwach positiv)	44	7,5%
Score 3+ (stark positiv)	43	7,4%
Keine Angabe	168	29%
Gesamt	579	100%

Tabelle 84: Her2/neu-Rezeptorstatus der operativ gesicherten Läsionen (Histologie II)

Histologischer Befund II	**Her2/neu-Rezeptorstatus II**					
	negativ 0	negativ 1+	positiv 2+	positiv 3+	Keine Angabe	Gesamt
DCIS	12	7	8	6	16	49
LCIS	1	0	0	0	1	2
Invasives duktales Karzinom	162	59	27	34	114	396
Invasives lobuläres Karzinom	43	13	6	2	22	86
Invasives tubuläres Karzinom	11	1	0	0	7	19
Invasives medulläres Karzinom	1	2	0	0	0	3
Sonstiger maligner Befund	10	2	3	1	7	23
Keine Angabe	0	0	0	0	1	1
Gesamt	240	84	44	43		579

Tabelle 85: Her2/neu-Rezeptorstatus der Histologie II in Bezug auf den histologischen Befund

3.2.8.2 Korrelation der molekularpathologischen Befunde von Histologie I und Histologie II

Um die Biopsie in ihrer Aussagekraft zu überprüfen, ist die Her2/neu-Expression der Läsionen insbesondere in Bezug auf eine Übereinstimmung zwischen erster und definitiver Histologie von Bedeutung. Für 386 Läsionen (70,3%) wurde der Her2/neu-Rezeptorstatus zweimal bestimmt und ein Vergleich der Befunde ist dementsprechend möglich. Für 163 Läsionen (29,6%) fehlt entweder der Her2neu-Rezeptorstatus Befund der ersten oder der definitiven Histologie. Die Konkordanz zwischen erster und definitiver Histologie in Bezug auf den Her2/neu-Rezeptorstatus wird aus Tabelle 86 ersichtlich. Es stimmten von den Läsionen mit zwei diesbezüglichen Angaben 306 (79,3%) genau überein, 80 Läsionen (20,7%) unterschieden sich in Histologie I und Histologie II um einen oder mehr Anfärbungsgrade. Vergleicht man die Her2/neu-Überexpression nur in Bezug auf eine vorhandene oder nicht vorhandene Überexpression (Zusammenfassung von Score 0 und Score 1 zu „negativ“) und vernachlässigt dabei den Anfärbungsgrad, so besteht für ganze 343 Läsionen (88,8%) Konkordanz während sich 43 Läsionen (11,1%) unterscheiden. (Tabelle 87)

		Her2/neu-Status II					
		Score 0	Score 1+	Score 2+	Score 3+	Keine Angabe	Gesamt
Her2/neu -Status I	Score 0	201 (36,6%)	17 (3,1%)	4 (0,7%)	2 (0,34%)	74	298
	Score 1+	20 (3,6%)	49 (8,9%)	5 (0,73)	0 (0%)	44	118
	Score 2+	9 (1,6%)	9 (1,6%)	24 (4,4%)	5 (0,73)	24	71
	Score 3+	2 (0,4%)	3 (0,5)	4 (0,7%)	32 (5,8%)	13	54
	Keine Angabe	0	0	1	2	5	8
	Gesamt	232	78	38	41	160	549 (100%)

Tabelle 86: Konkordanz der Her2/neu-Überexpression in Histologie I und Histologie II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmenden Läsionen.

		Her2/neu-Status II			
		negativ	Score 2+	Score 3+	Gesamt
Her2/neu-Status I	negativ	287 (74,3%)	9 (2,3%)	2 (0,5%)	298
	Score 2+	18 (4,7%)	24 (6,2%)	5 (1,3%)	47
	Score 3+	5 (1,3%)	4 (1,0%)	32 (8,3%)	41
	Gesamt	310	37	39	386 (100%)

Tabelle 87: Konkordanz des Her2/neu Status in Histologie I und Histologie II, Zusammenfassung von Score 0 und Score 1 zu „negativem Rezeptorstatus“. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmenden Läsionen.

3.2.8.3 Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) nach Her2/neu-Rezeptorstatus-Bestimmung

Ergibt die immunhistochemische Her2/neu-Rezeptorstatus-Bestimmung einen negativen (0/1+) oder positiven (3+) Reaktionsausfall, so ist keine weitere Untersuchung der Genamplifikation notwendig. Bei unklarem positivem Reaktionsausfall (2+) bietet sich eine zusätzliche Überprüfung des Her2/neu-Rezeptorstatus mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) an. Diese wurde für die Mammaläsionen im Rahmen der histologischen Befunderhebung nach Biopsie (Histologie I) in lediglich 9 Fällen (11% der Läsionen mit Her2-Reaktion 2+) durchgeführt (Tabelle 88). Diesem Umstand lag die bereits beschriebene Tatsache zugrunde, nach der eine FISH bei positivem Ausfall zum Zeitpunkt dieser Analyse keine Handlungs-Konsequenz nach sich zog. In drei der dennoch durchgeführten Fälle konnte der immunhistochemische Her-2/neu-Rezeptorstatus-Befund bestätigt werden, für die übrigen sechs Läsionen war das nicht der Fall. Im Rahmen der histologischen Befunderhebung nach Tumorextirpation (Histologie II) wurde in nur 8 Fällen eine FISH durchgeführt, darunter für 3 Läsionen, die mit einem Her2/neu-Reaktionsausfall von lediglich 1+ vorbefundet waren. In diesen drei Fällen ergab die FISH eine positive Genamplifikation. Die restlichen 5 FISH-Befunde wurden, gemäß den Empfehlungen, bei Läsionen mit einem Her2neu-Reaktionsausfall von 2+ durchgeführt. Unter ihnen konnte für weitere drei Läsionen der Her2/neu-Rezeptorstatus-Befund bestätigt werden, in zwei Fällen ergab die FISH keine Genamplifikation. Die FISH-Befunde der definitiven Histologie sind Tabelle 89

zu entnehmen. Eine FISH wurde für keine der Läsionen doppelt, das heißt sowohl in der ersten als auch in der definitiven histologischen Untersuchung durchgeführt, so dass eine Konkordanzanalyse der Befunde nicht möglich war. Inwieweit die Biopsie in Bezug auf die FISH repräsentative Ergebnisse für den Gesamttumor liefert, kann dementsprechend hier nicht evaluiert werden.

FISH I	Häufigkeit	Prozent %
Negativ	6	7,8
Positiv	3	3,9
Nicht durchgeführt	67	88,1
Gesamt	76	100

Tabelle 88: FISH im Rahmen der Histologie I

FISH II	Häufigkeit	Prozent
Negativ	2	4,2%
Positiv	6	12,7%
Nicht durchgeführt	39	82,9%
Gesamt	47	100%

Tabelle 89: FISH im Rahmen der Histologie II

3.2.9 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der erhobenen Parameter in Histologie I und II

3.2.9.1 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der histologischen Befunde

Die Korrelation von Histologie I und Histologie II bezogen auf die Größe der abzuklärenden Läsionen wird in Tabelle 90 und Abbildung 6 dargestellt. Mittels der transkutanen Biopsien konnte ungeachtet der Tumorgröße bezüglich eines histologischen Befundes in durchschnittlich 93,6% der Fälle repräsentatives Stanzmaterial gewonnen werden.

Größe des Herdbefundes in mm		Histologie I entspricht Histologie II	Histologie I entspricht Histologie II nicht	Gesamt
0-5	Anzahl	5	1	6
	Prozent	83,3%	16,6	100%
6-10	Anzahl	98	8	106
	Prozent	91,5%	7,5%	100%
11-15	Anzahl	127	10	137
	Prozent	92,0%	7,2%	100%
16-20	Anzahl	141	7	148
	Prozent	95,2%	4,7%	100%
21-30	Anzahl	154	11	165
	Prozent	93,3%	6,6%	100%
31-40	Anzahl	60	1	61
	Prozent	96,7%	1,6%	100%
41-50	Anzahl	17	0	17
	Prozent	100%	0%	100%
51-60	Anzahl	14	1	15
	Prozent	93,3%	6,6%	100%
61-70	Anzahl	10	1	15
	Prozent	93,3%	6,6%	100%
71-80	Anzahl	3	0	3
	Prozent	100%	0%	100%
81-90	Anzahl	2	0	2
	Prozent	100%	0%	100%
91-100	Anzahl	2	0	2
	Prozent	100%	0%	100%

Tabelle 90: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des histologischen Befundes

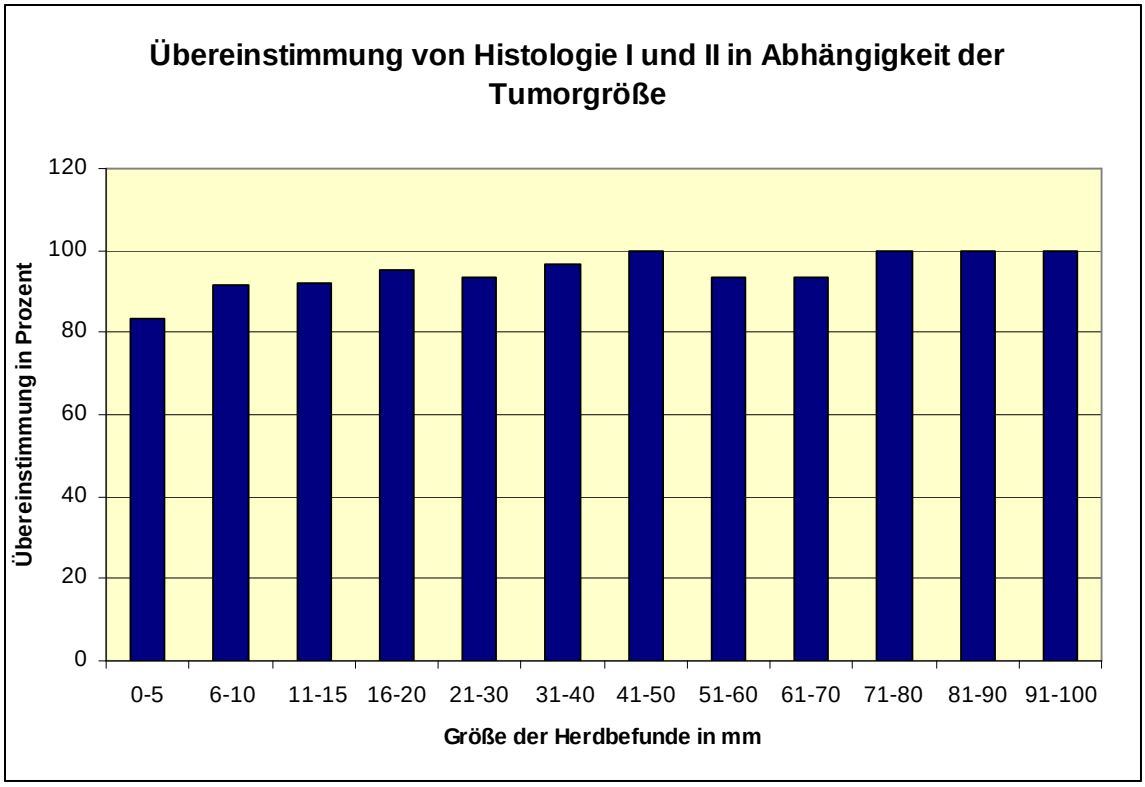

Abbildung 6: Übereinstimmung von Histologie I und Histologie II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde

3.2.9.2 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung des Gradings

Die Korrelation von Grading I und Grading II bezogen auf die Größe der abzuklärenden Läsionen wird in Tabelle 91 und Abbildung 7 dargestellt. Mittels der transkutanen Biopsien konnte bezüglich des Gradings in durchschnittlich 89,6% der Fälle repräsentatives Stanzmaterial gewonnen werden.

Größe des Herdbefundes in mm		Grading I entspricht Grading II	Grading I entspricht Grading II nicht	Gesamt
0-5	Anzahl	4	0	4
	Prozent	100%	0%	100%
6-10	Anzahl	50	8	58
	Prozent	82,2%	13,7%	100%
11-15	Anzahl	83	10	93
	Prozent	89,2%	10,7%	100%
16-20	Anzahl	99	10	109
	Prozent	90,8%	9,1%	100%
21-30	Anzahl	111	20	131
	Prozent	84,7%	15,2%	100%
31-40	Anzahl	42	11	53
	Prozent	79,2	20,7%	100%
41-50	Anzahl	10	3	13
	Prozent	76,9%	23,1%	100%
51-60	Anzahl	10	2	12
	Prozent	83,3%	16,6%	100%
61-70	Anzahl	8	1	9
	Prozent	88,8%	11,1%	100%
71-80	Anzahl	3	0	3
	Prozent	100%	0%	100%
81-90	Anzahl	1	0	1
	Prozent	100%	0%	100%
91-100	Anzahl	2	0	2
	Prozent	100%	0%	100%

Tabelle 91: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Grading

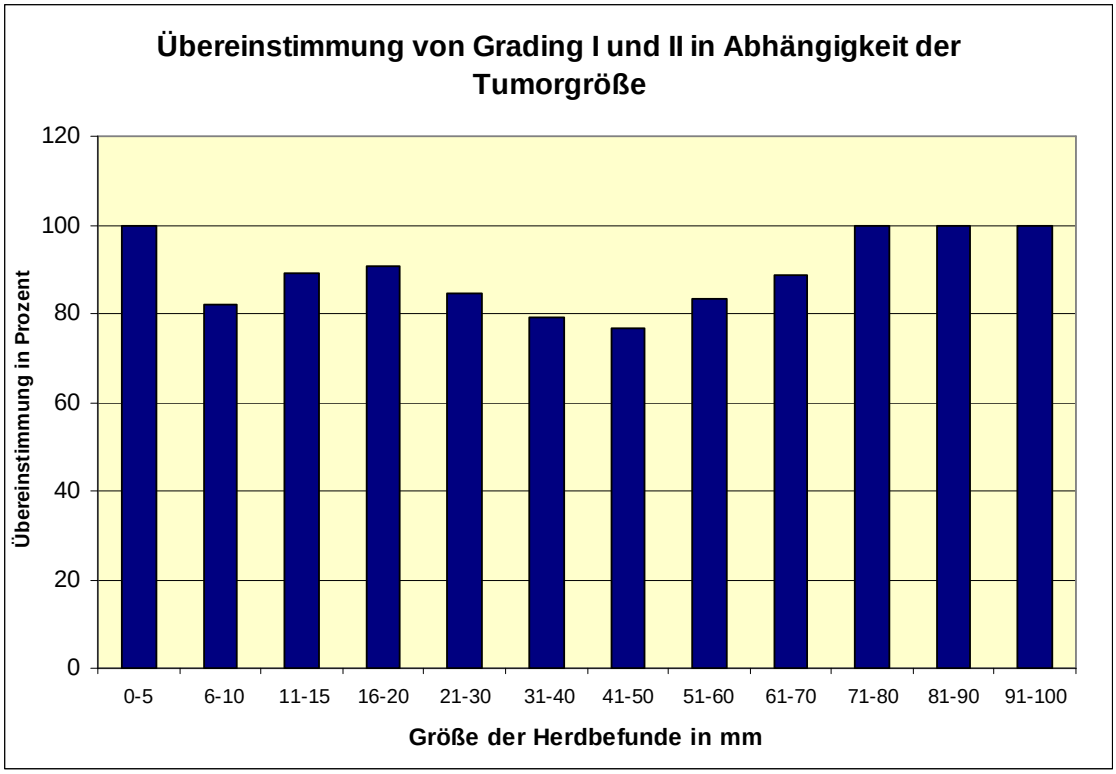

Abbildung 7: Übereinstimmung von Grading I und Grading II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde

3.2.9.3 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der Östrogenrezeptor-Werte

Die Korrelation von Östrogenrezeptorstatus I und Östrogenrezeptorstatus II bezogen auf die Größe der abzuklärenden Läsionen wird in Tabelle 92 und Abbildung 8 dargestellt. Mittels der transkutanen Biopsien konnte bezüglich des Östrogenrezeptorstatus in durchschnittlich 93,4% der Fälle repräsentatives Stanzmaterial gewonnen werden.

Größe des Herdbefundes in mm		Östrogenrezeptor-status I entspricht Östrogenrezeptorstatus II	Östrogen-rezeptorstatus I entspricht Östrogen-rezeptorstatus II nicht	Gesamt
0-5	Anzahl	4	0	4
	Prozent	100%	0%	100%
6-10	Anzahl	58	6	64
	Prozent	86,4%	9,3%	100%
11-15	Anzahl	89	7	96
	Prozent	92,7%	7,2%	100%
16-20	Anzahl	149	6	155
	Prozent	96,1%	3,8%	100%
21-30	Anzahl	118	9	127
	Prozent	92,9%	7,0%	100%
31-40	Anzahl	52	3	55
	Prozent	94,5%	5,4%	100%
41-50	Anzahl	13	0	13
	Prozent	100%	0%	100%
51-60	Anzahl	11	1	12
	Prozent	91,6%	8,3%	100%
61-70	Anzahl	9	0	9
	Prozent	100%	0%	100%
71-80	Anzahl	2	1	3
	Prozent	66,6%	33,3%	100%
81-90	Anzahl	1	0	1
	Prozent	100%	0%	100%
91-100	Anzahl	2	0	2
	Prozent	100%	0%	100%

Tabelle 92: **Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Östrogenrezeptorstatus**

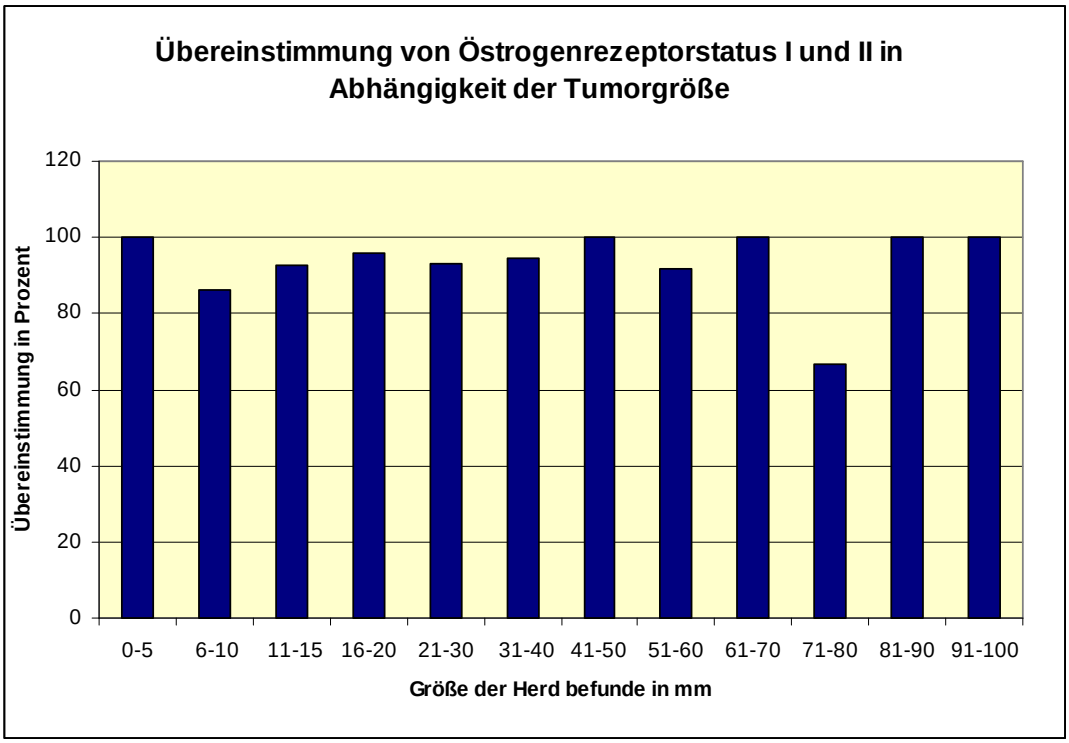

Abbildung 8: Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und Östrogenrezeptorstatus II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde

3.2.9.4 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der Progesteronrezeptor-Werte

Die Korrelation von Progesteronrezeptorstatus I und Progesteronrezeptorstatus II bezogen auf die Größe der abzuklärenden Läsionen wird in Tabelle 93 und Abbildung 9 dargestellt. Mittels der transkutanen Biopsien konnte bezüglich des Progesteronrezeptorstatus in durchschnittlich 88,8% repräsentatives Stanzmaterial gewonnen werden.

Größe des Herdbefundes in mm		Progesteron-rezeptorstatus I entspricht Progesteron-rezeptorstatus II	Progesteron-rezeptorstatus I entspricht Progesteron - rezeptorstatus II nicht	Gesamt
0-5	Anzahl	3	1	4
	Prozent	75%	25%	100%
6-10	Anzahl	57	7	64
	Prozent	89%	10,9%	100%
11-15	Anzahl	87	9	96
	Prozent	90,6%	9,3%	100%
16-20	Anzahl	99	11	110
	Prozent	90%	10%	100%
21-30	Anzahl	116	20	136
	Prozent	85,2%	14,7%	100%
31-40	Anzahl	49	6	55
	Prozent	89%	10,9%	100%
41-50	Anzahl	13	0	13
	Prozent	100%	0%	100%
51-60	Anzahl	11	1	12
	Prozent	91,6%	8,3%	100%
61-70	Anzahl	8	1	9
	Prozent	88,8%	11,1%	100%
71-80	Anzahl	2	1	3
	Prozent	66,6%	33,3%	100%
81-90	Anzahl	1	0	1
	Prozent	100%	0%	100%
91-100	Anzahl	2	0	2
	Prozent	100%	0%	100%

Tabelle 93: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Progesteronrezeptorstatus

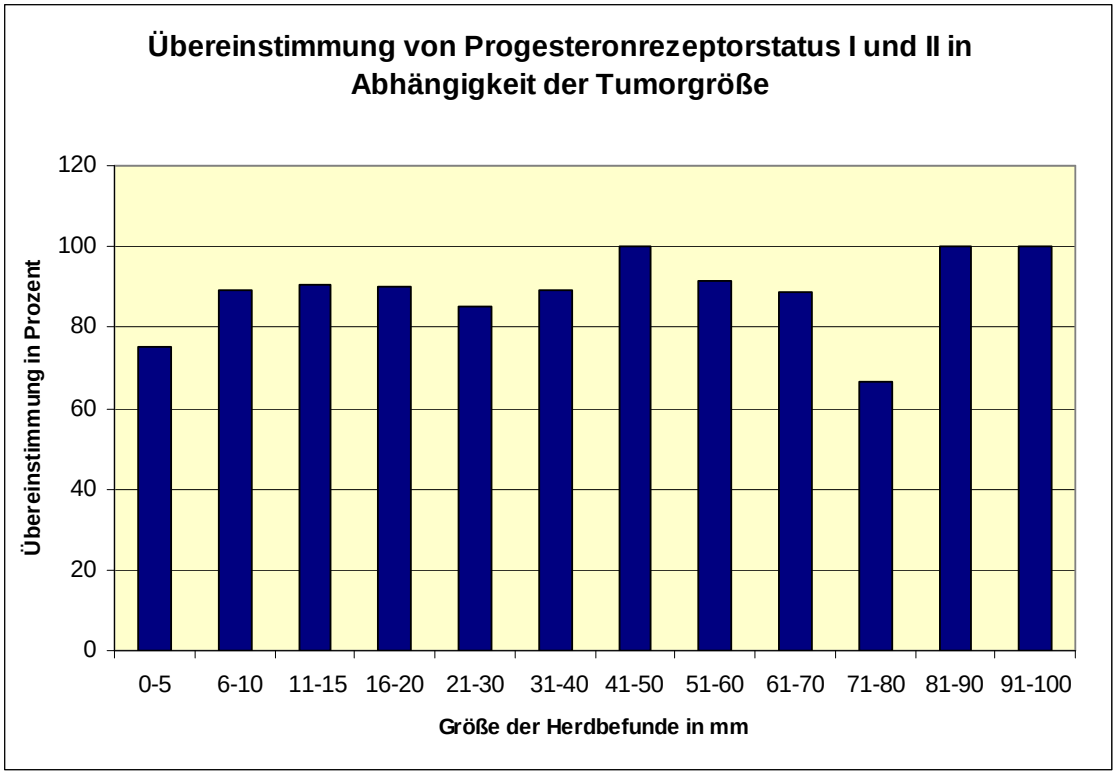

Abbildung 9: Übereinstimmung von Progesteronrezeptorstatus I und Progesteronrezeptorstatus II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde

3.2.9.5 Einfluss der Herdbefundgröße auf die Übereinstimmung der Her2/neu-Rezeptor-Werte

Die Korrelation von Her2/neu-Rezeptorstatus I und Her2/neu-Rezeptorstatus II bezogen auf die Größe der abzuklärenden Läsionen wird in Tabelle 94 und Abbildung 10 dargestellt. Mittels der transkutanen Biopsien konnte bezüglich des Her2/neu-Rezeptorstatus in durchschnittlich 92,6% der Fälle repräsentatives Stanzmaterial gewonnen werden.

Größe des Herdbefundes in mm		Her2/neu-Rezeptorstatus I entspricht Her2/neu-Rezeptorstatus II	Her2/neu-Rezeptorstatus I entspricht Her2/neu-Rezeptorstatus II nicht	Gesamt
0-5	Anzahl	3	1	4
	Prozent	75%	25%	100%
6-10	Anzahl	43	3	46
	Prozent	93,4%	6,5%	100%
11-15	Anzahl	57	8	65
	Prozent	87,6%	12,3%	100%
16-20	Anzahl	70	8	78
	Prozent	89,7%	10,2%	100%
21-30	Anzahl	73	12	85
	Prozent	85,8%	14,1%	100%
31-40	Anzahl	35	4	39
	Prozent	92,1%	10,2%	100%
41-50	Anzahl	10	0	10
	Prozent	100%	0%	100%
51-60	Anzahl	7	1	8
	Prozent	87,5%	12,5%	100%
61-70	Anzahl	7	0	7
	Prozent	100%	0%	100%
71-80	Anzahl	2	0	2
	Prozent	100%	0%	100%
81-90	Anzahl	1	0	1
	Prozent	100%	0%	100%
91-100	Anzahl	2	0	2
	Prozent	100%	0%	100%

Tabelle 94: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Her2/neu-Rezeptorstatus

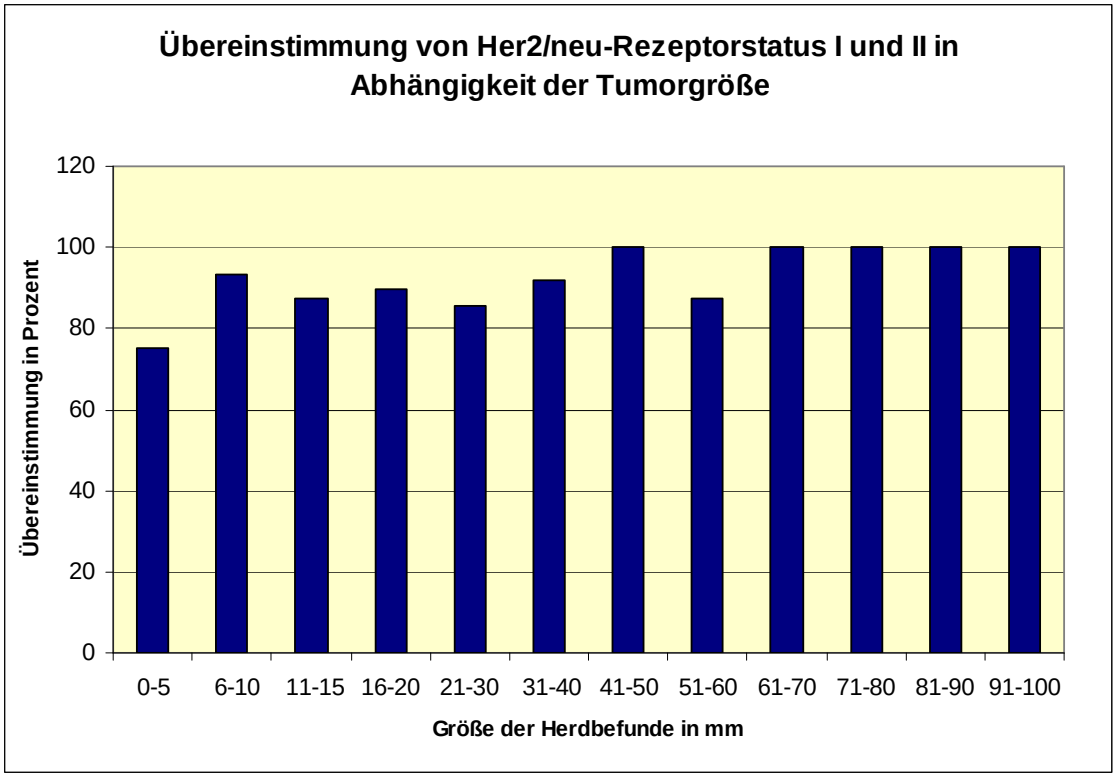

Abbildung 10: Übereinstimmung von Her2/neu-Rezeptorstatus I und Her2/neu-Rezeptorstatus II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde

3.3 Entwicklung der Versorgungsdaten der Mammakarzinompatientinnen im Verlauf der Jahre 2001 bis 2004

3.3.1 Durchgeführte Interventionen im Verlauf der Jahre

Wie aus Tabelle 95 ersichtlich wird, verteilten sich die durchgeführten Biopsien gleichmäßig auf die vier berücksichtigten Jahre. Gleiches gilt für die im Anschluss durchgeführten Zweiteingriffe. (Tabelle 96)

Jahr	Anzahl durchgeführter Interventionen	Prozent %
2001	326	22,2
2002	429	29,3
2003	376	25,7
2004	329	22,4
Keine Angabe	3	0.2
Gesamt	1463	100

Tabelle 95: Anzahl der durchgeführten Interventionen pro Jahr

Jahr	Anzahl durchgeführter Zweiteingriffe	Prozent %
2001	188	25,2
2002	187	25,1
2003	198	26,6
2004	168	22,5
Keine Angabe	3	0.4
Gesamt	744	100

Tabelle 96: Anzahl der durchgeführten Zweiteingriffe pro Jahr

3.3.2 Dauer der senologischen Diagnostik der Mammaläsionen im Verlauf der Jahre

Auch die Dauer der diagnostischen Abklärung der Mammaläsionen variierte im Verlauf der Jahre 2001 bis 2004 nicht. Im Jahr 2001 betrug das durchschnittliche diagnostische Intervall für Mammakarzinompatientinnen 12 Tage, Im Jahr 2002 waren es 14,5 Tage, Im Jahr 2003 betrug das diagnostische Intervall 11,5 Tage und im Jahr 2004 durchschnittlich 12,75 Tage. (Tabelle 97 und Abbildung 11)

Jahr	Dauer des diagnostischen Intervalls in Tagen	
2001	41,72	(Mittelwert)
	12	(Median)
	6	(Minimum)
	1506	(Maximum)
2002	32,54	(Mittelwert)
	14,5	(Median)
	4	(Minimum)
	355	(Maximum)
2003	28,26	(Mittelwert)
	11,5	(Median)
	2	(Minimum)
	476	(Maximum)
2004	40,86	(Mittelwert)
	12,75	(Median)
	1	(Minimum)
	446	(Maximum)

Tabelle 97: Dauer der diagnostischen Abklärung im Verlauf der Jahre

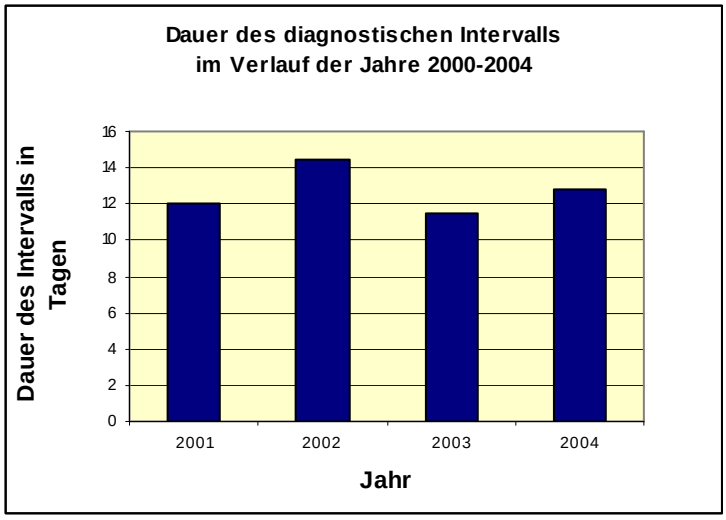

Abbildung 11: Dauer der diagnostischen Abklärung im Verlauf der Jahre

3.3.3 Übereinstimmung der histopathologischen Parameter im Verlauf der Jahre

3.3.3.1 Übereinstimmung des histologischen Befundes

Mittels der Stanzbiopsien konnte in den Jahren 2001 bis 2004 in über 90% der Fälle eine verlässliche Vorhersage bezüglich der histologischen Befunde der Mammaläsionen gemacht werden. Diese Übereinstimmung ließ sich für alle vier untersuchten Jahren konstant nachweisen. (Tabelle 98 und Abbildung 12)

Jahr	Übereinstimmung von histologischem Befund I und II	Anzahl der Läsionen	Prozent %
2001	ja	177	92,6
	nein	14	7,9
	Gesamt	191	100
2002	ja	176	94,7
	nein	10	5,3
	Gesamt	186	100
2003	ja	180	90,4
	nein	19	9,6
	Gesamt	199	100
2004	ja	160	95,2
	nein	8	4,7
	Gesamt	168	100

Tabelle 98: Übereinstimmung der histologischen Befunde von Intervention und Zweiteingriff im Verlauf der Jahre

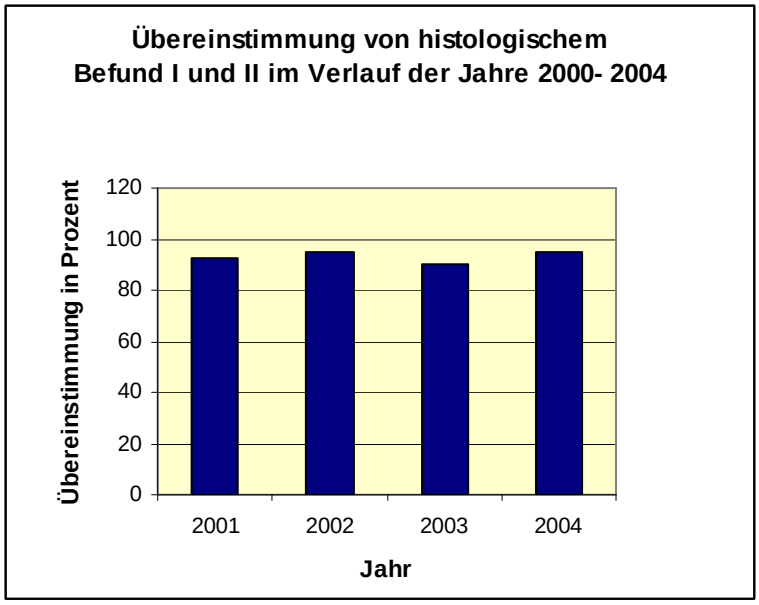

Abbildung 12 Übereinstimmung von histologischem Befund I und II im Verlauf der Jahre 2000-2004

3.3.3.2 Übereinstimmung der immunhistochemisch bestimmten Hormonrezeptoren

Die Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und Östrogenrezeptorstatus II erreichte im Verlauf der Jahre 2001 bis 2004 konstant Werte um die 90%. Gleiches gilt für die Übereinstimmung des Progesteronrezeptorstatus zwischen erster und definitiver Histologie. (Tabellen 99 und 100, Abbildung 13 und 14)

Jahr	Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und II	Anzahl der Läsionen	Prozent %
2001	ja	88	94,6
	nein	5	5,3
	Gesamt	93	100
2002	ja	116	92,8
	nein	9	7,2
	Gesamt	125	100
2003	ja	125	95,4
	nein	6	4,5
	Gesamt	131	100
2004	ja	33	97,1
	nein	1	2,9
	Gesamt	34	100

Tabelle 99: Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre

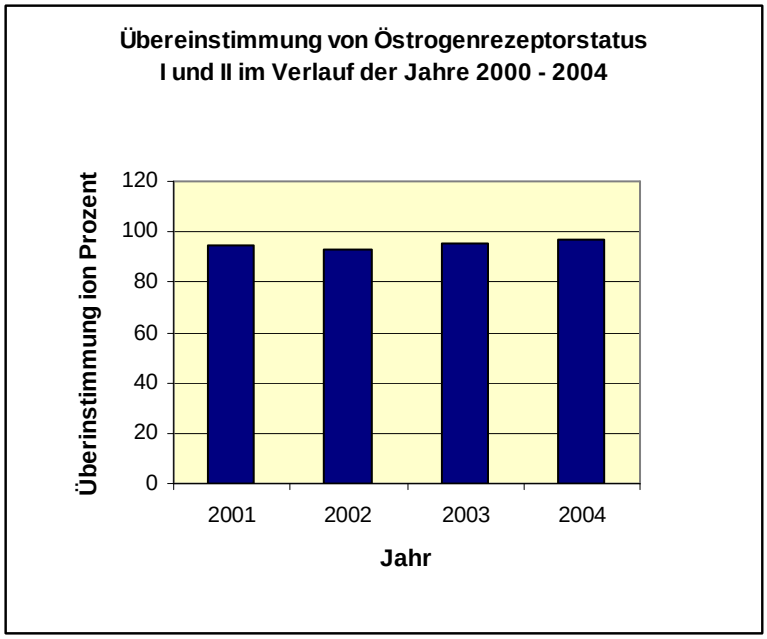

Abbildung 13: Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre

Jahr	Übereinstimmung von Progesteronrezeptorstatus I und II	Anzahl der Läsionen	Prozent %
2001	ja	85	91,4
	nein	8	8,6
	Gesamt	93	100
2002	ja	110	88
	nein	15	12
	Gesamt	125	100
2003	ja	118	90,1
	nein	13	9,9
	Gesamt	131	100
2004	ja	34	100
	nein	0	0
	Gesamt	34	100

Tabelle 100: Übereinstimmung von Progesteronrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre

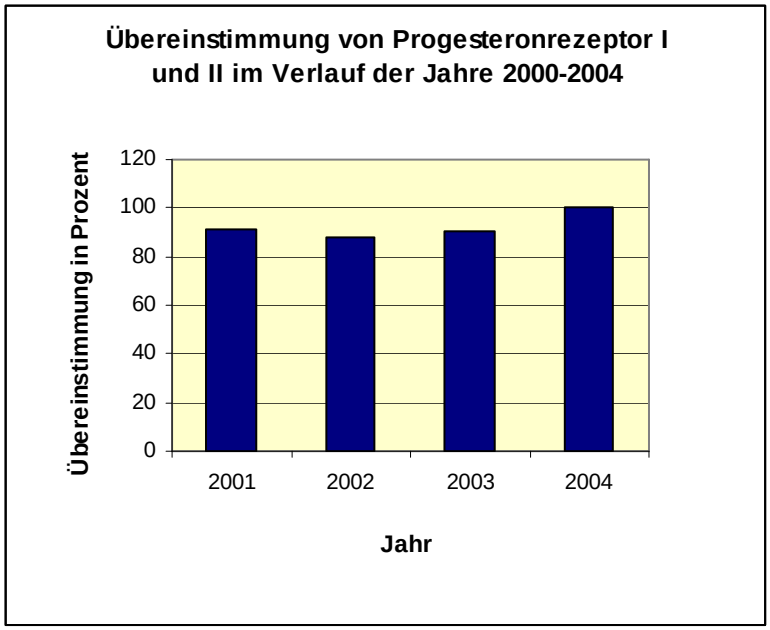

Abbildung 14: Übereinstimmung von Progesteronrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre

3.3.3.3 Übereinstimmung der molekularpathologisch bestimmten Her2/neu-Rezeptor-Werte

Im Verlauf des untersuchten Zeitraums konnte auch für den Her2/neu-Rezeptorstatus eine konstante Übereinstimmung zwischen erster und definitiver Histologie erreicht werden. Sie lag, wie oben beschrieben durchschnittlich bei 88,8%. (Tabelle 101 und Abbildung 15)

Jahr	Übereinstimmung von Her2/neu-Rezeptorstatus I und II	Anzahl der Läsionen	Prozent %
2001	ja	82	89,1
	nein	10	10,9
	Gesamt	92	100
2002	ja	113	89
	nein	14	11,7
	Gesamt	127	100
2003	ja	122	92,5
	nein	10	7,5
	Gesamt	132	100
2004	ja	27	77,1
	nein	8	22,8
	Gesamt	35	100

Tabelle 101: Übereinstimmung Her2/neu-Rezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre

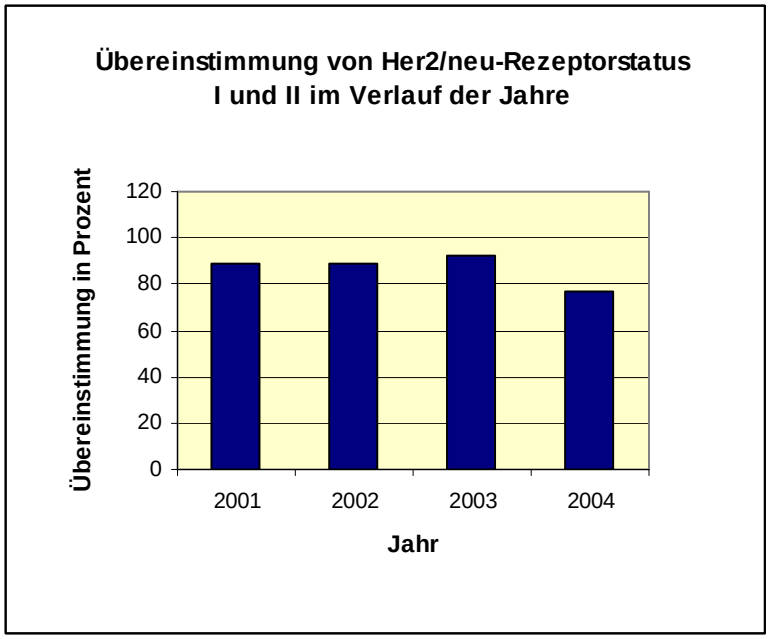

Abbildung 15: Übereinstimmung Her2/neu-Rezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre

3.4 Leitlinienkonformität innerhalb der Routineversorgung von Mammakarzinom-Patientinnen

3.4.1 Qualitätsindikatoren in der Versorgungskette

An der Universitätsfrauenklinik Marburg wurde im Zeitraum 2001-2004 entsprechend den nach der S-3-Leitlinie für die senologisch-diagnostischen Versorgungskette geltenden Qualitätsindikatoren gearbeitet.

3.4.1.1 Mammographie

Der für die Mammographie zugelassene Anteil an falsch-positiven Befunden beträgt <10%. Wie aus dem Ergebnisteil dieser Analyse zu entnehmen ist, wurde dieses Ziel mit einem Anteil von 4,1% falsch-positiver Mammographiebefunde an der Universitätsfrauenklinik Marburg erreicht. (Tabelle 102)

Anteil der mammographisch als BI-RADS V diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positive)	Anforderung der S3-Leitlinie	< 10%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	4.1%

Tabelle 102: Überprüfte Leitlinien-Kriterien Mammographie

3.4.1.2 Mammasonographie

Der Anteil der Frauen mit mammographischen Befund BI-RADS IV oder V, die zusätzlich eine Sonographie erhielten, lag wie aus dem Ergebnisteil dieser Analyse zu entnehmen ist, an der Universitätsfrauenklinik Marburg bei Leitlinien-konformen 97,1%. Gemäß den dargelegten Ergebnissen vergingen vom Tag der Mammographie (entspricht dem Erstkontakt) bis zur Durchführung der interventionellen Zusatzdiagnostik (Vorliegen der Histologie des Ersteingriffes) unabhängig von der Art der Intervention im Mittel 4,5 Tage. Vom Erstkontakt bis zum Vorliegen der definitiven postoperativen Histologie ergab sich für Patientinnen mit suspektem Mammabefund an der Universitätsfrauenklinik Marburg eine durchschnittliche Dauer von 12,5 Tagen. Demnach konnten die geforderten Qualitätsindikatoren erreicht werden. (Tabelle 103)

Anteil der Frauen mit einem mammographischen Befund BI-RADS IV und V, die eine Mammasonographie erhalten	Anforderung der S3-Leitlinie	≥ 97%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	97,1%
Wartezeit zwischen Mammographiebefund und interventioneller Zusatzdiagnostik in Arbeitstagen	Anforderung der S3-Leitlinie	≤ 5
	Universitätsfrauenklinik Marburg	4,5
Wartezeit zwischen Entscheidung zur operativen Intervention und Aufnahmetag in Arbeitstagen	Anforderung der S3-Leitlinie	≤ 15
	Universitätsfrauenklinik Marburg	12,5

Tabelle 103: Überprüfte Leitlinien-Kriterien Mammasonographie

3.4.1.3 Interventionelle Techniken

Wie aus dem Ergebnisteil dieser Analyse ersichtlich wird, waren 31 von 872 Läsionen, die durch interventionelle Maßnamen als benigne eingestuft wurden, in der definitiven postoperativen Histologie als maligne oder prämaligne befundet worden. Mit einer sich somit ergebenen Falsch-negativ-Rate der interventionellen Methoden von 3,5% blieb man unter der in der S-3-Leitlinie geforderten Rate. Mit 41 von 589 benignen Befunden, die im Rahmen der Biopsie als maligne oder prämaligne Läsionen diagnostiziert wurden, wurde auch eine Falsch-positiv-Rate von 0,8 % und damit Leitlinienkonformität erreicht. (Tabelle 104)

Falsch-negativ-Rate der mammographisch-, oder sonographisch- kontrollierten interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	Anforderung der S3-Leitlinie	<5%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	3,5%
Falsch-positiv-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	Anforderung der S3-Leitlinie	<1%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	0,8%

Tabelle 104: Überprüfte Leitlinien-Kriterien interventionelle Techniken

3.4.1.4 Operative Abklärung

Wie oben beschrieben, ergaben sich nach den insgesamt 23 durchgeführten offenen Biopsien 16 benigne und 7 maligne Befunde. Damit wurde die in der Leitlinie geforderte Rate benigner zu maligner Befunde nach offener Biopsie von <1:1 nicht erreicht. (Tabelle 105)

Rate von benignen : malignen Befunden nach einer offenen Biopsie	Anforderung der S3-Leitlinie	< 1:1
	Universitätsfrauenklinik Marburg	2,3:1

Tabelle 105: Überprüfte Leitlinien-Kriterien operative Abklärung

3.3.5.1 Mammapathologie

Wie im Ergbenisteil dargelegt, wurde sowohl nach Biopsie als auch nach operativer Tumorexstirpation in nahezu allen Fällen (99,9%) Angaben zum histologischen Tumortyp gemacht. Es herrschte somit Leitlinienkonformität. Angaben zur pTNM-Klassifikation bzw. zu den UICC-Stadien waren für 527 von 579 Malignomen (91%) vorhanden, so dass man hier knapp unter den gestellten Anforderungen zurückblieb. Im Rahmen der Biopsie wurde für 96,1% aller Malignome und nach Tumorexstirpation für 97,5% ein Grading bestimmt. Wie im Ergbnisteil dieser Analyse ersichtlich wird, wurde nach durchgeführter Biopsie für 98,9 % aller invasiven Karzinome sowohl ein Östrogen- als auch ein Progesteronrezeptor-Status bestimmt. Nach Tumorexstirpation erfolgte die erneute Bestimmung allerdings nur in 71,3 % der Fälle, während man für die restlichen Karzinome auf die Werte, die am Stanzmaterial erhoben wurden, zurückgriff. (Tabelle 106)

Angaben des histologischen Tumortyps (WHO-Klassifikation) und der pTNM-Klassifikation	Anforderung der S3-Leitlinie	≥ 95%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	Histologie: 99,9% TNM: 91%
Angaben zum Grading invasiver Karzinome nach Elston und Ellis	Anforderung der S3-Leitlinie	≥ 95%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	nach Biopsie: 96,1% nach Zweiteingriff: 97,5%
Angaben zum Hormonrezeptorstatus invasiver Karzinome (Östrogen- und Progesteron-Rezeptor)	Anforderung der S3-Leitlinie	≥ 95%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	nach Biopsie: 98,9% nach Zweiteingriff: 71,3%

Tabelle 106: Überprüfte Leitlinien-Kriterien Mammapathologie

3.4.1.5 Apparative Diagnostik-operative Abklärung

An der Universitätsfrauenklinik Marburg schloss sich im ausgewerteten Zeitraum 2001–2004 gemäß der S-3-Leitlinie für Befunde mit Gesamt-BI-RADS-Kriterium IV und/oder V in 97,3% der untersuchten Fälle eine weiterführende, interventionelle diagnostische Methode an. (Tabelle 107)

Befunde nach BI-RADS IV und V und/oder Ultraschallbefunde IV und V: Anteil der nicht-tastbaren, malignen Befunde, die präoperativ durch mammographisch- oder sonographisch- kontrollierte, interventionelle Methoden (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden	Anforderung der S3-Leitlinie	> 70%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	97,3%

Tabelle 107: Überprüfte Leitlinien-Kriterien apparative Diagnostik-operative Abklärung

3.4.1.6 Apparative Diagnostik-Pathologie

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, blieben die bioptischen Methoden unter den gemäß Leitlinie als zulässig geltenden Falsch-negativ-, sowie Falsch-positiv-Raten. (Tabelle 108)

Falsch-negativ-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	Anforderung der S3-Leitlinie	< 5%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	3,5%
Falsch-positiv-Rate der mammographisch- oder sonographisch-kontrollierten, interventionell angewandten Methode (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)	Anforderung der S3-Leitlinie	< 1%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	0,8%

Tabelle 108: Überprüfte Leitlinien-Kriterien apparative Diagnostik-Pathologie

3.4.1.7 Apparative Diagnostik- operative Abklärung-Pathologie

Den Qualitätsanforderungen an die Rate von benignen zu malignen Befunden nach offener Biopsie konnte, wie bereits oben beschrieben, nicht entsprochen werden. (Tabelle 109)

Rate von benignen : malignen Befunden nach einer offenen Biopsie	Anforderung der S3-Leitlinie	< 1:1
	Universitätsfrauenklinik Marburg	2,3:1

Tabelle 109: Überprüfte Leitlinien-Kriterien apparative Diagnostik-operative Abklärung-Pathologie

3.4.1.8 Ergebnisqualität der gesamten Diagnosekette

Der Anteil der duktalen in-situ-Karzinome unter allen malignen Befunden lag nach Biopsie bei 6,6%, nach Tumorexstirpation bei 8,9%. Ein Anteil duktaler in-situ Karzinome von ≥10% wurde demnach im untersuchten Zeitraum nicht ermittelt. Der Anteil der Lymphknoten-negativen invasiven Karzinome (UICC Stadien I und II) lag, mit 78,4% über den von den Leitlinien angenommenen 75%. (Tabelle 110)

Anteil der duktalen In-situ-Karzinome	Anforderung der S3-Leitlinie	≥ 10%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	Nach Biopsie: 6,6% Nach Zweiteingriff: 7,9%
Anteil der Lymphknoten-negativen invasiven Karzinome	Anforderung der S3-Leitlinie	≥ 75%
	Universitätsfrauenklinik Marburg	78,4%

Tabelle 110: Überprüfte Leitlinien-Kriterien gesamte Diagnosekette

4 Diskussion

4.1 Leitlinienkonformität innerhalb der Routineversorgung von Mammakarzinom-Patientinnen

Die Stufe-3-Leitlinie „Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland“ setzt sich eine messbare Verbesserung der Gesundheitsversorgung von Mammakarzinom-Patientinnen zum Ziel. (Schulz et Albert, 2003) Inwieweit eine Implementierung nationaler Leitlinien in Hessen bereits gelungen ist, wurde im Rahmen einer Ist-Analyse zu Qualitätsindikatoren der Diagnosekette für 58 regionale Krankenhäuser, Kliniken und Praxen mit Belegbetten bereits 2001 evaluiert. Die Ausgangslage der senologischen Diagnostik und Therapie wurde damals von 80% der beteiligten Häuser als defizitär und verbesserungswürdig eingestuft, was die Notwendigkeit eines Disease Managements nahe legt (Albert et al, 2003; Nass-Griegoleit et al, 2002) Die teilnehmenden Kliniken und Praxen konnten die geforderten Werte zur Prozess-, und Ergebnisqualität nur teilweise erreichen. Gemäß der Definition der S-3-Leitlinie ist eine gelungene Routineversorgung von Mammakarzinompatientinnen „das Ergebnis der Funktionsfähigkeit einer qualitätsgesicherten diagnostischen und therapeutischen Versorgungskette einschließlich der Nachsorge.“ (Schulz et Albert, 2003) Diese Versorgungskette schließt bildgebende diagnostische, minimal-invasive sowie die, bei Malignität der Läsion angeschlossenen operativen Verfahren gleichermaßen mit ein. Innerhalb dieser Analyse wurden dementsprechend die einzelnen beschriebenen Teilaspekte einer hochwertigen senologischen Patientenversorgung anhand von einleitend erwähnten Leitlinien-gerechten Qualitätsindikatoren überprüft. Dabei fanden Faktoren wie die Dauer des Klinikumsaufenthaltes einer senologisch untersuchten Patientin ebenso Berücksichtigung wie die hochwertige Durchführung der einzelnen diagnostischen Methoden.

Es muss ergänzt werden, dass innerhalb dieser Analyse mit den Jahren 2001–2003 ein Zeitraum berücksichtigt wurde, in dem an der Universitätsfrauenklinik Marburg bereits in Anlehnung an die S3-Leitlinie gearbeitet wurde, diese allerdings erst im Jahr 2003 veröffentlicht wurde. Anhand der erfüllten bzw. nicht erfüllten Qualitätsindikatoren kann für den Zeitraum 2001–2003 demnach

nur abgelesen werden, inwieweit bereits in der Formulierungsphase der Leitlinien gemäß ihrer Vorgaben gearbeitet wurde. Ob eine tatsächliche Implementierung der Leitlinien gelungen ist, lässt sich nur für den Zeitraum 2003–2004 evaluieren.

Der Ergebnisteil dieser Analyse veranschaulicht, dass die Qualitätsindikatoren an der Universitätsfrauenklinik Marburg zum größten Teil mit Erfolg implementiert (bzw. vorgezeichnet) wurden und eine Leitlinien-konforme senologische Versorgung der Patientinnen im Zeitraum 2001–2004 gewährleistet war. So blieb die Wartezeit, die Patientinnen zwischen Mammographiebefund und interventioneller Zusatzdiagnostik in Kauf nehmen mussten, in Marburg mit 4,5 Tagen noch unter den Leitlinien-geforderten 5 Tagen. Der Zeitraum zwischen Erstkontakt und Vorliegen einer definitiven Histologie umfasste mit 12,5 Tagen weniger als die geforderten 15 Tage. Die interventionellen Techniken zur Befundung einer Mammaläsion ergaben akzeptable falsch-positiv (0,8%) und falsch-negativ Raten (3,5%). Von einer qualitativ hochwertigen technischen Durchführung der diagnostischen Methoden sowie einer qualitativ hochwertigen angeschlossenen Befunderhebung an der Universitätsfrauenklinik Marburg kann demnach ausgegangen werden.

Nicht entsprochen wurde der Leitlinie im Hinblick auf das geforderte Verhältnis von benignen zu malignen Befunden nach offener Biopsie. Dies ist durch die insgesamt relativ geringe Anzahl offener Biopsien (n=23) innerhalb dieser Analyse verständlich. Betrachtet man zudem die vor Biopsie durchgeführte Bildgebung, so wurde für 17 Läsionen ein Gesamt-BI-RADS-Kriterium von 4 oder 5 und für 6 Läsionen ein Gesamt-BI-RADS-Kriterium von 2 oder 3 vergeben. Dies entspricht einer Leitlinien-konformen Rate von benignen zu malignen Läsionen nach offener Biopsie von 0,3:1. Die Entscheidung zur offenen Biopsie war demnach korrekterweise vor allem für die als potentiell maligne eingestuften Läsionen getroffen worden. In 6 Fällen hatte man sich zudem auf Wunsch der Patientin oder aufgrund bestimmter anamnestischer Risikofaktoren für eine interventionelle Diagnostik entscheiden müssen, obwohl dies gemäß BI-RADS Kriterien von 2 oder 3 nach Bildgebung nicht indiziert war. Für 91,1 % der Läsionen war ein TNM bzw. UICC-Stadium vorhanden, sodass man hier nur knapp den Qualitätsindikator von 95% unterschritt. Ein

genauer histologischer Befund sowie Angaben zum Grading waren entsprechend der Anforderungen der S3-Leitlinie in jeweils mehr als 95% der Fälle vergeben worden. Eine ebenso vollständige Befundung (in 98,9%) fand sich an der Universitätsfrauenklinik Marburg bezüglich der Bestimmung von Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus. Vorgegeben ist auch hier eine Bestimmung der Werte in 95% der Fälle. Diese Maßgabe wurde bezüglich der Untersuchung der Tumorresektionspräparate nicht erfüllt, hier fanden sich für lediglich 71,3% der Läsionen Angaben zum Hormonrezeptorstatus. Für diese waren die immunhistochemischen Untersuchungen bereits am Biopsiegewebe durchgeführt worden, so dass man auf eine Zweitbefundung verzichtete. Dies mag Ausdruck einer bereits in den klinischen Alltag implementierten Erkenntnis sein, die die Validität der Stanzbiopsie bezüglich Ihrer Vorhersagekraft für verschiedene prädiktive Parameter als sehr hoch einschätzt. Verschiedene Arbeiten in der Vergangenheit konnten bereits mit hoher Signifikanz nachweisen, dass sich die Angaben für Östrogen-, sowie Progesteronrezeptorstatus am Stanzmaterial durch die Zweitbefundung am Extraktionspräparat bestätigen lassen. (Badoual et al, 2004; Burge et al, 2006; Mann et al, 2005; Sarakbi et al, 2005) Dies weist darauf hin, dass die einmalige Befundung des Hormonrezeptorstatus ausreichend ist und man demnach in Marburg zu Recht in lediglich 71,3 % der Fälle eine Zweitbefundung folgen ließ. Die angenommene Validität der Biopsie bezüglich der Bestimmung der genannten Parameter konnte innerhalb dieser Analyse anhand einer großen Fallzahl erneut bestätigt werden. Der Anteil der duktalen in-situ-Karzinome unter allen Malignomen ist mit 6,6% nach Biopsie und 7,9% nach Exzision in Marburg geringer als die in den Leitlinien geforderten 10%. Dies mag in unserem Kollektivseinen Ursprung darin haben, dass duktale in-situ-Karzinome im Vorfeld bereits einer stereotaktischen Behandlung zugeführt und somit innerhalb dieser Analyse nicht berücksichtigt wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Zeitraum 2003–2004 an der Universitätsfrauenklinik Marburg eine optimale Implementierung der S3-Leitlinie zur „Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland“ stattgefunden hat und sich dies anhand der Qualitätsindikatoren objektiv nachweisen lässt. Für den Zeitraum 2001–2003 lässt sich aufgrund der oben aufgeführten Gründe von einer „Leitlinien-konformen“ Diagnostik und Therapie sprechen. In Einzelfällen mögen

Faktoren wie fortgeschrittenes Alter der Patientin, Komorbidität, Unverträglichkeiten verschiedenster Therapieformen und nicht zuletzt der Wunsch der Patientin, nicht die vorgeschlagene Therapie durchzuführen für eine nicht leitlinienkonforme Behandlung ursächlich gewesen sein.

4.2 Prädiktionen von Inspektion/Palpation, Mammasonographie und Mammographie (Korrelation von BI-RADS Kriterien und histologischem Befund)

Die optimale Diagnostik und Therapie suspekter Mammaläsionen beschreibt ein multidisziplinäres Vorgehen unter Berücksichtigung aller oben beschriebenen klinischen und bildgebenden Verfahren. (Wallis et al, 2006) Es war daher zusätzlich erklärtes Ziel dieser Analyse, diese „Eckpfeiler“ der modernen Mammadiagnostik erneut auf ihre Aussagekraft und Verlässlichkeit hin zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurden für die einzelnen Verfahren gängige, biomathematische Gütekriterien ermittelt (Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert) Dies geschah anhand der Gegenüberstellung von BI-RADS Kriterien (Kriterium 1–3: wahrscheinlich benigne, Kriterium 4–6: malignitätsverdächtig) und histologischem Befund (benigne, maligne). Die histologische Befundung wurde als „Goldstandard“ zur Dignitäts-Bestimmung einer Mammaläsion angenommen und der jeweilige BI-RADS-Wert folgerichtig als richtig-, oder falsch-positiv bzw. richtig-, oder falsch-negativer „Vorhersagewert“. Aufgrund der Vollständigkeit der, innerhalb dieser Analyse erhobenen Daten lässt sich der jeweilige BI-RADS-Befund sowohl dem histologischen Befund nach Biopsie als auch dem nach endgültiger Tumorexzision gegenüberstellen. Es ergaben sich demnach für die einzelnen Verfahren der senologischen Diagnostik jeweils zwei Gütekriterien, die mitunter stark divergierten.

Im Hinblick auf den endgültigen histologischen Befund erreichte die Sonographie unter den Methoden die höchste Sensitivität (94,9%) für die Detektion maligner Befunde bei vergleichsweise niedriger Spezifität (25%). Im Bezug auf den histologischen Befund nach Biopsie ergaben sich ähnliche Werte (Sensitivität der Sonographie: 94,4%, Spezifität der Sonographie: 25%) Durch die Zusammenfassung der Befunde aller inspektorischen und bildgebenden Verfahren zu einem Gesamt-BI-RADS-Kriterium konnte die

Sensitivität noch weiter erhöht werden (97,3% in Bezug auf den endgültigen histologischen Befund, 96,7% für den bioptisch gesicherten histologischen Befund) Dies ist auch in sofern erwähnenswert, als dass die Ermittlung eines Gesamt-BI-RADS-Kriteriums in der Form erst in der 2. deutschen ACR Auflage von 2006 empfohlen wird, in Marburg aber bereits seit 2000 Bestandteil der senologischen Diagnostik war. Lorenzen et al. korrelierten die BI-RADS Befunde ausschließlich mit dem histologischen Endbefund und fanden für die Sonographie eine Sensitivität von 86% bei einer Spezifität, die allerdings bei vergleichsweise hohen 75% lag. (Lorenzen et al, 2005) In Analogie zu den Ergebnissen von Lorenzen et al. konnte auch in unserer Analyse die Sensitivität durch eine Kombination mit (Inspektion und) Mammographie noch optimiert werden. Nach Auswertung von 11130 Brustkrebs-Screening-Befunden beschrieben Kolb et al den gleichen Effekt und beobachteten eine Sensitivität von 97%, wenn Sonographie und Mammographie als bildgebende Verfahren zur Abklärung einer Mammaläsion kombiniert wurden. Die Autoren bezogen sich ausschließlich auf bioptisch gesicherte histologische Befunde (Kolb et al, 2002)

Für alle untersuchten Verfahren ließ sich innerhalb unserer Analyse ein sehr hoher positiv prädiktiver Wert ermitteln, wenn man für die als „richtig“ geltende Dignitätseinschätzung einer Mammaläsion den endgültigen histologischen Befund ansieht. Die Inspektion/Palpation erreichte in dem Fall mit 89,2% den höchsten positiv prädiktiver Wert unter den Verfahren, während die Sonographie mit einem höheren negativ prädiktiven Wert einherging (48,1%). Die Inspektion/Palpation erreichte außerdem die höchste Spezifität. Stellt man den BI-RADS Werten die histologischen Befunde nach Biopsie gegenüber, ergibt sich ein umgedrehtes Verhältnis von positiv und negativ prädiktiven Werten. Hier werden für alle Verfahren hohe negativ prädiktive Werte erreicht (Inspektion: 81,9%, Sonographie:8 6,9%, Mammographie: 85,1%) bei vergleichsweise niedrigen positiv prädiktiven Werten (entsprechend 65,8%, 45,8% und 41,5%). Wie die Sonographie konnte auch die Mammographie innerhalb dieser Analyse mit 35,2% (bzw. 42,4% im Hinblick auf den histologischen Befund nach Biopsie) eine nur geringe Spezifität erreichen und ergab damit Falsch-Positiv-Raten, die eher den von Elmore et al. beschriebenen Falsch-Positiv-Raten von Screening-Mammographien

entsprechen. (Elmore et al, 1998) Sobti A et al. empfehlen nach der Analyse von 27 themenbezogenen Studien ebenfalls, die hohe Falsch-Positive Rate beim diagnostischem Einsatz der Mammographie nicht außer Acht zu lassen. (Sobti et al, 2005) Dies ist insbesondere auch in Bezug auf das dadurch in Mitleidenschaft gezogene Vertrauen der Patientinnen in medizinische Vorsorgentersuchungen von Bedeutung, wie auch Brewer et al zu bedenken geben. (Brewer et al, 2007) Um die niedrige Spezifität von sowohl Sonographie als auch Mammographie zu erklären, können verschiedene Ansätze in Betracht gezogen werden. Gemäß Lorenzen et al kann zum Einen die Angabe eines Tastbefundes (BI-RADS Kriterien 4-6 nach Inspektion/ Palpation) zu einer signifikanten Abnahme der Spezifität (von Mammographie und Sonographie) und damit zu einer Erhöhung unnötiger Biopsieindikationen führen. (Barlow et al, 2002; Elmore et al, 1998) Die Läsionen könnten allein durch die Vergabe eines hohen BI-RADS-Kriteriums nach Palpation einer weiteren Abklärung zugeführt worden sein, obwohl der sonographische oder mammographische Befund allein nicht als verdächtig angesehen worden wäre. Die Angabe eines Tastbefundes seitens der Patientin oder durch den Untersucher selbst könnte in diesen Fällen zu einer strengeren Befundung der bildgebenden Verfahren geführt haben. Innerhalb dieser Analyse war entsprechend für 50 der 744 zweitbefundeten Läsionen (6,7%) im Rahmen der Inspektion/ Palpation ein BI-RADS Kriterium von ≥ 4 vergeben worden, während sich in der endgültigen Histologie ein benignes Ergebnis zeigte (Falsch-Positive). In weiteren 22 Fällen (2,9%) waren Tastbefunde als „kontrollbedürftig“ (BI-RADS=3) eingeschätzt worden, während die histologische Untersuchung auch hier benigne Befunde ergab. Im Hinblick auf die stanzbioptisch gesicherten histologischen Befunde war für 226 der 1463 insgesamt gestanzten Läsionen(15,4%) im Rahmen der Inspektion/ Palpation ein BI-RADS Kriterium von ≥ 4 vergeben worden, während sich in der folgenden Histologie ein benignes Ergebnis zeigte (Falsch-Positive). Hier kamen 123 „kontrollbedürftige“ Tastbefunde (BI-RADS=3) hinzu, denen ebenfalls ein benigner Befund nach Biopsie gegenüberstand. Aspekte wie Alter der Patientin, Gewebedichte der Brust oder ein im Rahmen der Selbstuntersuchung der Brust aufgefallener Knoten mögen innerhalb dieser Analyse zusätzlich die Wahrscheinlichkeit erhöht haben, dass Mammographie-, oder Sonographiebefunde als verdächtig angesehen wurden, während die Läsion letztendlich ein benignes Endergebnis aufwies. Barlow et al.

beschrieben denselben Effekt für eine niedrige Spezifität von Sonographie und Mammographie. (Barlow et al, 2002) Die Beurteilung der Spezifität aller Verfahren innerhalb dieser Analyse ist zudem dadurch limitiert, dass nur diejenigen Läsionen berücksichtigt wurden, die einer bioptischen Abklärung zugeführt wurden. Damit wurde der Anteil der untersuchten Mammaläsionen, die sich inspektorisch, sonographisch und mammographisch unauffällig gezeigt hatten, a priori exkludiert. Einen ähnlichen Effekt beschreiben Lee et al und vermuten, dass die Spezifität der bildgebenden Verfahren in der klinischen Praxis um ein vielfaches höher angenommen werden muss. (Lee et al, 1999) Dies könnte auch die niedrige Spezifität von 8,8% (in Bezug auf die bioptisch gesicherten Befunde von 8,7%) des Gesamt-BI-RADS-Kriteriums zu erklären, da es für die Vergabe eines Gesamt-BI-RADS-Kriteriums von ≥ 4 ausreichend ist, wenn eines der bildgebendes Verfahren sich für einen potentiell malignen Aspekt der Mammaläsion ausspricht. Gesamt-BI-RADS-Kriterien von ≤ 3 führen zudem normalerweise nicht zu einer bioptischen Abklärung und fehlen deshalb innerhalb dieser Analyse als Richtig-Negative Läsionen. Dieses wiederum führt zu einem artifiziell erhöhten Anteil Falsch-Positiver Läsionen und damit zu einer niedrigen Spezifität. Nichts desto trotz konnte in der Mehrheit der Fälle die endgültige Dignität einer Läsion durch alle genannten diagnostischen Verfahren korrekt veorhergesagt werden. (Positiv prädiktive Werte von durchschnittlich über 80%) Die Inspektion lag darunter mit 89,2% Richtig-Positiver Tastbefunde am höchsten. Bei Angabe eines Tastbefundes und konsequenter Vergabe eines BI-RADS Kriterium von ≥ 4 konnte demnach in den mehrheitlichen Fällen auch ein maligner histologischer Befund nachgewiesen werden. In Gegenüberstellung mit dem endgültigen histologischen Befund ergeben sich eher niedrige negativ prädiktive Werte (im Durchschnitt waren 45,4% der Fälle richtig-negativ befundet worden) Dies erklärt sich durch den Umstand, dass der Großteil der Richtig-Negativen Fälle im Vorfeld bereits bioptisch abgeklärt worden sind und es durch den wahrscheinlich ermittelten benignen Befundes nicht zu einer Zweitbefundung mittels Tumorexzision kam. Folgerichtig ergaben sich wie bereits erwähnt in Bezug auf die Voreinschätzung der bioptisch gesicherten histologischen Befunde hohe negativ prädiktive Werte. Durch die Biopsie konnte eine im Vorfeld als „wahrscheinlich benigne“ (BI-RADS 1–3) klassifizierte Läsion auch als histologisch benigne bestätigt werden.

In Konklusion ergab diese Untersuchung in Konkordanz mit der aktuellen Literatur, dass sich klinische, sonographische und mammographische Pathologien anhand des BI-RADS Systems akkurat klassifizieren lassen und somit die Dignität einer Mammaläsion valide vorgezeichnet werden kann.

4.3 Validität der minimal invasiven diagnostischen Verfahren (Übereinstimmung von histologischen und immunhistochemischen Befunden nach Bestimmung am Biopsie-material und erneuter Bestimmung am Tumorextraktionspräparat)

4.3.1 Notwendigkeit einer hohen Reliabilität der bioptischen Ergebnisse

Die klinischen und bildgebenden Verfahren zur Befundung einer suspekten Mammaläsion müssen in Ihrer Durchführung und Auswertung höchsten qualitativen Ansprüchen genügen. Standardisiert werden in Ergänzung dazu minimal invasive transkutane bioptischen Methoden in der senologischen Diagnostik eingesetzt. (Dillon et al, 2005) Die Durchführung bioptischer Verfahren lässt sich in weniger als einer Stunde realisieren, das histologische Ergebnis folgt zumeist am selben Tag, während Komplikationen selten auftreten. (Parker et al, 1994) Unstrittig erscheint es daher, welche Bedeutung der Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich der korrekten Voreinschätzung der Dignität einer Mammaläsion zukommt. So muss die Biopsie höchsten qualitativen Ansprüchen genügen, indem sie verlässliches Material gewinnt, das repräsentativ für den Gesamttumor ist, und somit als Grundlage für die Entscheidung über Prognose und Therapie herangezogen werden kann.

Zur technischen Durchführung der Stanzbiopsie wird bis heute kontrovers diskutiert, wie viele Stanzzylinder notwendigerweise entnommen werden müssen, um verlässliche histologische und immunhistochemisch Ergebnisse bestimmen zu können. Während sich Sauer et al für die Gewinnung von drei Zylindern aussprechen, konnten de Lucena et al eine gute stanzbioptische Prädiktion mit der Gewinnung von zwei Zylindern nachweisen. (de Lucena et al, 2007; Sauer et al, 2005) Wie in unserer Analyse gezeigt, konnten in Marburg unabhängig von der Tumorgröße regelhaft zwei oder mehr Cores pro Biopsie entnommen werden. Damit ist ein weiteres Qualitätskriterium einer hochwertigen Mammadiagnostik erfüllt und eine weitere Anforderung der S3-Leitlinie in den klinischen Alltag impletiert.

Eine Überprüfung der Validität und Effizienz der Biopsie erfolgt in der Literatur zumeist anhand von Übereinstimmungsanalysen, in denen bereits mehrfach gezeigt werden konnte, dass mit der Bestimmung von histologischen, immunhistochemischen und molekularpathologischen Parametern am Stanzmaterial verlässliche Vorraussagen in Bezug auf den Charakter des Gesamttumors getroffen werden können. In Analogie dazu wurde auch in dieser Analyse anhand einer großen Fallzahl die Übereinstimmung von zweifach ermittelten Befunden am Biopsiematerial einerseits und am Tumorextirpationsmaterial andererseits bestimmt.

4.3.2 Übereinstimmung der histologischen Befunde

In der Vergangenheit konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden, dass sowohl Sensitivität als auch Spezifität der Biopsie hinsichtlich der ermittelten histologischen Befunde suspekter Mammaläsionen hervorragende Werte erreichen. Als Goldstandard der histologischen Befundung galt stets die Bestimmung der Tumordignität am postoperativen Extraktionsmaterial. So fanden Sauer et al eine Sensitivität von 96,1% (Sauer, et al 2005) und eine Spezifität von 100%. Wu et al (Wu et al, 2006) konnten innerhalb ihrer Analyse Werte von 97% (Sensitivität) und ebenfalls 100% (Spezifität) erreichen, während die Sensitivität bei Ciatto et al bei 94,2% und die Spezifität bei 88,1% lagen. (Ciatto et al, 2007) Burge et al fanden eine Übereinstimmung des histologischen Befundes nach Stanzbiopsie einerseits und Tumorextirpation andererseits, die bei 100% lag. Die berücksichtigt Fallzahl war mit 87 untersuchten Läsionen allerdings gering. (Burge et al, 2006) In Konkordanz damit gehen auch aktuelle Studien übereinstimmend von einer sehr guten Validität der Biopsie bei der Dignitätsbestimmung einer Mammaläsion aus. (Crystal et al, 2005; Schueller et al, 2008; Tonegutti et Girardi, 2008; Youk et al, 2008; Zuiani et al, 2007) Alle Autoren sprechen sich dafür aus, die histologischen Befunde nach Biopsie vor allem in Zusammenschau mit den Ergebnissen der vorangegangenen Bildgebung zu interpretieren. Zudem sollten benigne Läsionen einem engmaschigen follow up zugeführt werden.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen fanden wir eine ähnlich hohe Sensitivität für die Detektion von Brustmalignomen von 94% bei einer Spezifität von 96,8%. Ganze 93,4% der Läsionen stimmten bezüglich des histologischen

Befundes überein. Die Rate an falsch-positiven Ergebnissen war sehr gering (0,8%), so dass es in jeden Fall zu empfehlen ist, die histologischen Befunde der Stanzbiopsie als Basis der weiteren Therapieplanung anzunehmen. Im Falle der 6 falsch-positiv befundeten Läsionen, mag außerdem ein von Libermann et al beschriebener Effekt auch in dieser Analyse verantwortlich gewesen sein, nachdem gerade falsch positive Befunde schlecht von tatsächlich malignen (richtig-positiven) Befunden, die durch die transkutane Biopsie komplett entfernt wurden, zu unterscheiden sind. (Libermann et al, 1996) Darüber hinaus wurden unter den malignen Läsionen 34,3% nach Biopsie direkt mittels Mastektomie therapiert, sodass sich dadurch für die Patientin eine geringere Anzahl an Eingriffen ergab. Diesen Vorteil der transkutanen Biopsie betonen auch White et al in ihrer Analyse. (White et al, 2001) Morrow et al argumentieren allerdings, dass bei der Tumorextirpation von stanzbioptisch diagnostizierten Malignomen mehr Gewebe entfernt wird als nach initialer offener Biopsie. (Morrow et al, 2001) Dieses ginge mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis einher und könne somit nicht im Interesse der Patientin liegen. Darüber hinaus führen Sauer et al an, dass die Biopsie trotz hoher Genauigkeit die Gefahr mit sich bringt, dass invasive Karzinome am Stanzmaterial als in-situ Karzinome, bzw. DCIS als atypische duktile Hyperplasien (ADH) unterschätzt werden könnten. (Sauer et al, 2005) Das würde aufgrund unterschiedlicher Therapiemodalitäten ein klinisches Problem nach sich ziehen. Weitere Autoren teilen diese Auffassung. (Foster et al, 2004; Jackmann et al, 2002; Mahoney et al, 2006) Margenthaler et al empfehlen daher, der Stanzbiopsie bei der Detektion einer ADH bzw. einer ALH unbedingt eine routinemäßige chirurgische Exzision folgen zu lassen, sodass die Dignität der Läsion nicht unterschätzt wird. (Margenthaler et al, 2006) Die Autoren dieser Analyse geben allerdings zu bedenken, dass Ihre Studie aufgrund geringer Fallzahl sowie unbekannter zusätzlicher Faktoren, die bei ADH-Diagnose zur Exzision geführt haben, in ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist.

In Analogie dazu ergab die histologische Zweitbefundung nach Tumorextirpation innerhalb unserer Studie für 19 Läsionen (10,1%) die Diagnose DCIS bzw. LCIS, nachdem am Stanzmaterial ein benigner Befund erhoben wurde. Von den ursprünglich benigne genannten Läsionen stellten sich 12 (6,4%) als invasive Karzinome heraus. Für alle 31 in Ihrer Dignität

unterschätzten Läsionen fand sich eine Diskrepanz zwischen bildgebender Diagnostik und Stanzbefund, so dass White et al sowie Carder et al zurecht nahe legen, die Ergebnisse aller diagnostischer Methoden vor allem in Bezug auf ihre Korrelation zu interpretieren. (Carder et al, 2005 ; White et al, 2001) Auf der anderen Seite konnte das benigne Ergebnis der Biopsie in 156 Fällen (83,4%) bestätigt werden. Wäre die Biopsie bereits als verlässliche Methode zur Bestimmung der Tumordignität eingestuft worden, hätte den Patientinnen hier die unnötige Operation erspart werden können. Diese These deckt sich ebenfalls mit den von White et al postulierten Ergebnissen, die der Stanzbiopsie eine hohe Validität hinsichtlich der korrekten Voreinschätzung einer Mammaläsion zusprechen. (White et al, 2001) Auch der innerhalb unserer Analyse ermittelte hohe negative prädiktive Wert von 83,4% gibt Patientinnen und Ärzten die Gewissheit, dass die transkutane Biopsie bei benignem Ergebnis ein akkurates Bild des Gesamttumors vorzeichnet. Damit bestätigen wir die Aussagen von Burns et al, deren negativ prädiktiver Wert sogar 98,8% erreichte. (Burns et al, 2000) Entscheidend muss noch hinzu gefügt werden, dass sich die hohe Konkordanz der zweifach bestimmten histologischen Befunde innerhalb unserer Analyse als unabhängig von der jeweiligen Tumorgröße erwies. Die Übereinstimmung beider Werte lag für Herdbefunde einer Größe von 5mm bis hin zu 10cm bei durchschnittlich 93,6%. Diese Unabhängigkeit von Verlässlichkeit der Biopsie einerseits und Tumorgröße andererseits konnte auch in mehreren aktuellen Analysen nachgewiesen werden. So fanden Tonegutti et al bei einem Kollektiv von kleinen, nicht palpablen Mammaläsionen (67% der untersuchten 268 Läsionen wiesen eine Größe von ≤10 mm auf) eine hohe Übereinstimmung von bioptisch und operativ gewonnenen histologischen Befunden. (Tonegutti et Girardi, 2008) Eine hohe Validität der Biopsie bezüglich der Dignitätsbestimmung von Mammaläsionen postulieren auch Zuiani et al. Ihr untersuchtes Kollektiv enthielt 176 Läsionen (77,2%) einer Größe von ≤10mm. (Zuiani et al, 2007) Die gute Prädiktion der Biopsie in Bezug auf den histologischen Befund blieb zudem innerhalb unserer Analyse über den untersuchten Zeitraum von vier Jahren (2001–2004) stets auf hohem Niveau konstant. Limitiert war unsere Untersuchung bei der Überprüfung möglicher falsch-negativ-Ergebnisse der Biopsie allerdings dadurch, dass immerhin 78,5% aller benignen Läsionen

keiner weiteren Therapie und somit keiner histologischen Re-Evaluation zugeführt wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Stanzbiopsie nicht nur im Falle eines benignen Ergebnisses der Patientin die unnötige Operation ersparen kann, sondern im Falle eines malignen Ergebnisses ein so akkurates histologisches Bild des Gesamttumors vorzeichnet, dass sie als Grundlage weitere Therapieentscheidungen herangezogen werden kann und sollte. Im Falle eines malignen Befundes ergibt sich durch die Biopsie für die Patientin außerdem eine geringere Wartezeit (hier im Mittel 4,5 Tage) zwischen der Detektion einer suspekten Mammaläsion in der Bildgebung und der Auskunft über das histologische Ergebnis sowie die anzustrebende Therapie. Diese Ergebnisse gelten auch für kleine, ggf. nicht palpable Tumore und ließen sich an der Universitätsfrauenklinik Marburg über einen Zeitraum von vier Jahren konstant nachweisen. Ergänzend sollte trotz guter Validität der Biopsie immer die Korrelation zwischen radiologischen und pathologischen Befunden erfolgen. Um eine gute senologische Versorgung von Mammaläsionen zu gewährleisten, gilt weiterhin die Empfehlung, benigne oder high risk Läsionen einer engmaschigen Nachkontrolle zuzuführen.

4.3.3 Übereinstimmung von Grading, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, Her-2/neu-Überexpression

Neben der Möglichkeit einen verlässlichen histologischen Befund zu akquirieren, bietet das Gewebematerial der Stanzbiopsie auch die Gelegenheit, verschiedene prognostische und prädiktive Parameter wie Grading, Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor und Her-2/neu-Rezeptor-Status zu bestimmen. (Gotzinger et al 1998; Puglisi et al, 1998) Dies ist von hoher Bedeutung, da anhand dieser Parameter Aussagen zur Prognose der Patientin gemacht sowie therapeutische Entscheidungen getroffen werden können. Eine hohe Korrelation zwischen primär-, und endgültig bestimmten prädiktiven Parametern ist daher unabdingbar. So ist es gerade bei der Planung einer primären Chemotherapie notwendig, eine möglichst genaue präoperative Charakterisierung des Tumors vorzunehmen und um ggf. im Vorfeld die therapeutische Ansprechrate der Läsion einschätzen zu können. (Kaufmann et al, 2003; Mano et Awada, 2004) Eine primär systemische Therapie verbessert

die Operabilität primär inoperabler Karzinome, erhöht die Chance auf eine brusterhaltende Operation und erlaubt die Selektion einer individuellen Therapie durch früheres Erkennen des Therapieeffektes. Sie ist bei inoperablen, und inflammatorischen Mammakarzinomen indiziert, wird aber zunehmend auch bei operablen Karzinomen eingesetzt. Die Indikation für eine vergleichbare postoperative Chemotherapie sollte vorher eindeutig gestellt werden. (AGO, 2008) Trotz einiger gegenteiliger Auffassungen, so beispielsweise von Arens es al wurde überdies hinaus diskutiert, ob eine präoperative Systemtherapie die Expression von prognostischen Parametern des Primärtumors alterniert, so dass man bei Zweitbefundung am Extraktionspräparat keine Rückschlüsse mehr auf dessen Profil ziehen kann. (Arens et al, 2005; Piper et al, 2004) Eine dementsprechende Diskonkordanz zwischen den zweifach bestimmten Werten wurde auch von Lower et al postuliert, sodass eine frühstmögliche Bestimmung der prognostischen Marker angestrebt werden sollte. (Lower et al, 2005)

4.3.3.1 Grading

Das Tumorgrading ist ein wichtiger prognostischer Indikator des Mammakarzinoms, (Bloom, 1957; Contesso et al, 1987; Elston et Ellis, 1991; Frierson et al, 1995) der als solcher einfach zu bestimmen und zu reproduzieren sein sollte. (Consensus statement on the treatment of early stage breast cancer, 1992) Monticciolo überprüfte 2005 inwieweit das am Stanzmaterial ermittelte Grading mit dem am Tumorpräparat bestimmten Werten übereinstimmt. Es fand sich eine Konkordanz in 76,6% aller Fälle. Die entsprechenden Läsionen unterschieden sich bezüglich Tumorgröße, Tumorpathologie oder Anzahl der Stanzzylinder nicht von den verbleibenden 23,4%. (Monticciolo, 2005)

In Konkordanz dazu fanden wir eine ebenfalls hohe Übereinstimmung des Gradings von 87,1%. Bei Unterscheidung der beiden Werte wurde das Grading durch die Stanze eher unterschätzt, dementsprechend nach Tumorextraktion nach oben korrigiert. Diese Beobachtung deckte sich ebenfalls mit den von Monticicciolo postulierten Ergebnissen. Auch Burge et al sprechen sich dafür aus, die am Biopsiematerial bestimmten Parameter, so auch das Grading (bei einer Übereinstimmung von 77%) als repräsentativ für den Gesamttumor

anzunehmen. (Burge et al, 2006) Innerhalb unserer Analyse konnte gezeigt werden, dass diese hohe Übereinstimmung der zweifach bestimmten Grading-Werte auch für Läsionen erreicht werden konnte, die vor Tumorextraktion einer präsystemischen Therapie zugeführt worden waren. Diese scheint demnach die Morphologie des Tumors bezüglich des Gradings nicht verändert zu haben. In dieser wie in anderen Studien wurde bei Diskrepanz beider Grading-Werte die Ursache dafür in einer möglichen Unterschätzung der Mitoserate sowie einer Überschätzung des Kerngradings im Rahmen der Untersuchung am Tumorextraktionsmaterial gesucht. (Sharifi et al, 1999; Elston et Ellis, 1991) Badoual et al fanden ebenfalls eine Übereinstimmung der Gradingwerte von 73,1%. Für schlecht differenzierte Tumore (G3) fanden sie eine hervorragende Übereinstimmung von 100%. Sie sprachen sich in Konkordanz mit Harris et al dafür aus, durch Entnahme größerer Stanzzylinder die Übereinstimmung des Gradings zu verbessern. (Badoual et al, 2004; Harris et al, 2003) Wie in aktuellen Untersuchungen erneut postuliert, scheint die Verlässlichkeit der Stanzbiopsie bei der Charakterisierung einer Mammaläsion aber vorrangig von der Anzahl und nicht dem Durchmesser der entnommenen Gewebszylinder abzuhängen. (Tonegutti et Girardi, 2008; Zuiani et al, 2007) Verschiedene Autoren schlussfolgern sogar, dass das Grading am Operationsmaterial nur unzulänglich bestimmt werden kann und daher in jeden Fall am Stanzmaterial erhoben werden sollte. (Sharifi et al, 1999; Connor et al, 2002) Die Anzahl der nach Tumorextraktion schlecht differenziert genannten Läsionen, die auch in der Stanze als G3-Tumore bewertet wurden, lag innerhalb unserer Analyse bei nur 55%. In einer weiteren aktuellen Studie konnte anhand des Stanzgewebes auch das Grading von lobulären Karzinomen bei adäquater Übereinstimmung mit dem Extraktionspräparat vorhergesagt werden. (Cahill et al, 2006) Dessen Validität wird in der Literatur allerdings ansonsten kontrovers diskutiert. (Sinha et al, 2000) In Analogie zu den histologischen Befunden zeigte sich innerhalb unserer Analyse auch in Bezug auf das Grading unabhängig von der jeweiligen Tumorgröße eine hohe Konkordanz der zweifach bestimmten Werte. Die Übereinstimmung beider ermittelten Differenzierungswerte für Herdbefunde einer Größe von 5 mm bis hin zu 10 cm bei durchschnittlich 89,6%. Auch in Bezug auf das zweifach bestimmte Grading zeigte sich im Verlauf der Jahre 2001-2004 in Analogie zu den histologischen Befunden stets eine hohe Konkordanz.

4.3.3.2 Östrogen-, und Progesteronrezeptor

Östrogen-, und Progesteronrezeptor sind auch deshalb wichtige prognostische Faktoren des Mammakarzinoms, da sie mit signifikanter Aussagekraft voraussagen, inwieweit ein Tumor auf eine endokrine Therapie ansprechen wird. (Weidner et al, 1997; Donegan et al, 1997) Der Östrogenrezeptor wurde in vergangenen Studien bereits mit hoher Konkordanz am Stanzgewebe einerseits und am operativ gewonnenen Tumormaterial andererseits bestimmt. So beispielsweise mit einer Übereinstimmung von 90,3% bei Badoual et al, (Badoual et al, 2004) 95% bei Burge et al (Burge et al, 2006) 95 % bei Sarakbi et al (Sarakbi et al, 2005) sowie 86% bei Mann et al. (Mann et al, 2005) Die Übereinstimmung der zweifach bestimmten Östrogenwerte war in der Analyse von Cahill et al mit 68% etwas geringer. (Cahill et al, 2006) Sutela et al schlussfolgern entsprechend, dass sich zukünftig bei guter Übereinstimmung der zweifach bestimmtem Hormonrezeptorwerte auf die Bestimmung am Exzisionsmaterial verzichten ließe. (Sutela et al, 2008)

In Analogie dazu fanden wir eine sehr gute Übereinstimmung des Östogenrezeptorstatus von 94,5%. Die oben genannten Autoren wiesen für den Progesteronrezeptor Übereinstimmungen von vergleichsweise etwas geringeren 89,3%, 89%, 95%,83% sowie 71% nach. (Badoual et al, 2004; Burge et al, Cahill et al, 2006; 2006; Mann et al, 2005; Sarakbi et al, 2005;) Dass die Übereinstimmung des Progesteronrezeptorstatus etwas unter der Übereinstimmung des Östogenrezeptorstatus lag, konnte innerhalb unserer Anlese mit einer nachgewiesenen Übereinstimmung von 90,6% bestätigt werden. Cahill et al fanden als einzige der oben genannten Autoren eine höhere Übereinstimmung für den Progesteronrezeptor als für den Östrogenrezeptor (71% vs. 68%). Betrachtet man die Übereinstimmung in Bezug auf einen zusammengefassten Hormonrezeptorstatus (Östrogen-, und Progesteronrezeptorstatus: je beide positiv bzw. beide negativ bzw. einer positiv/einer negativ), so konnte in der Literatur auch hier eine hohe Übereinstimmung von 90% erreicht werden. (Mann et al, 2005) Analog dazu fanden auch wir für die zusammengefassten Hormonrezeptoren eine hohe Konkordanz der Werte in 88,3% der Fälle.

Badoual et al konkludierten, dass durch die Bestimmung am Tumorpräparat eine leichte Unterschätzung des Östrogenrezeptors im Vergleich zur Bestimmung am Stanzgewebe riskiert würde. Zurückgeführt wird dieses Ergebnis auf die unterschiedliche Art der Fixierung der beiden Gewebearten und/oder die Tatsache, dass die Stanze Gewebe aus der Tumorperipherie gewinnt, in der gemäß aktueller Literatur eine höhere Expression des Hormonrezeptors besteht als in dessen Zentrum. (Douglas-Jones et al, 2001) In Konkordanz dazu stellten auch Mann et al die Hypothese auf, dass die Rate an falsch-negativen Ergebnissen bei der Bestimmung der Hormonwerte steigen würde, verließe man sich auf die Untersuchung am definitiven Operationspräparat. (Mann et al, 2005) Dabei sei der qualitativ hochwertigere, da vollständigere Fixierungsprozess am Stanzmaterial ursächlich. Entsprechend hohe falsch-negativ Raten konnten auch in anderen Analysen gefunden werden. (Rhodes et al 2000; Rudiger et al, 2002) Der ebenfalls denkbare Umstand, dass die nach Stanzbiopsie hormonrezeptor-positive genanten Tumore (denen eine hormonrezeptornegatives Tumor-Extraktionspräparat gegenüber stand) falsch-positiv befundet seien könnten, widersprachen Mann et al, da sie in diesem Fall ein anderes, ungewöhnlicheres und nicht auf das eigentliche Tumorgewebe begrenztes Anfärbungsverhalten des Tumors erwarten würden. In Übereinstimmung mit Barnes et al halten sie es daher für wahrscheinlicher, dass die Tumore am Extraktionspräparat falsch-negativ befundet werden. Dies kann auch aus der Tatsache abgeleitet werden, dass vermeintlich Hormonrezeptor-negative Karzinome (Bestimmung am Tumorextraktionspräparat) auf eine endokrinologische Therapie angesprochen hatten. (Mann et al, 2005; Barnes et al, 1998) Auch Cahill et al stellten in ihrer Analyse fest, dass die Pathologie nach Stanzbiopsie den Hormon-rezeptorstatus in der Regel höher einstufte als die Untersuchungen nach Tumorentnahme. Dies trifft in der Analyse von Wood et al insbesondere für die Bestimmung des Progesteronrezeptors zu. (Wood et al, 2007) Einer weiteren aktuellen Studie zufolge, könnte die Genauigkeit der Stanzbiopsie bei der Bestimmung von Hormonrezeptoren allerdings eingeschränkt sein, wenn größere Tumore untersucht werden. Für diese Fälle wird empfohlen, eine größere Anzahl an Stanzzylindern zu entnehmen. (Cavaliere et al, 2005) Innerhalb unserer Analyse zeigte die Tumorgröße allerdings keinen Einfluss auf die Genauigkeit der am Stanzgewebe durchgeführten histologischen und

immunhistochemischen Untersuchungen und es konnten sowohl kleine Läsionen von 5 mm als auch große von 10 cm richtig klassifiziert werden. Die etwas geringere Übereinstimmung des Progesteronrezeptors mag auf die typischerweise heterogene Rezeptor-Verteilung im Tumor zurückzuführen sein. (Zidan et al, 1997) Auch ein empfindlicheres Verhalten des Progesteronrezeptors gegenüber verschiedenen Fixierungsprozessen wurde in der Literatur bereits als Ursache einer eventuell schlechteren Übereinstimmung der zweifach bestimmten Progesteronrezeptorwerte diskutiert. (Connor et al, 2002)

Innerhalb unserer Analyse allerdings wurde wie bereits angeführt sowohl für den Östrogenrezeptor-, als auch für den Progesteronrezeptorstatus eine hohe Konkordanz beider Bestimmungen ermittelt. Die Biopsie erreichte bezüglich der Bestimmung des Hormonrezeptorstatus eine exzellente Sensitivität von 99% für den Östrogenrezeptor und 96% für den Progesteronrezeptor. Die jeweiligen Spezifitäten lagen mit 77% (Östrogenrezeptor) bzw. 70% (Progesteronrezeptor) etwas darunter. Auch die positiv prädiktiven Werte lagen für beide Hormonrezeptoren bei über 90%, die negativ prädiktiven Werte beide bei über 87%. Auch die Konkordanz des zweifach bestimmten Hormonrezeptorstatus erwies sich innerhalb unserer Analyse als unabhängig von der jeweiligen Tumorgröße. Die Übereinstimmung beider Werte lag für Herdbefunde einer Größe von 5 mm bis hin zu 10 cm bei durchschnittlich 93,4% für den Östrogen-, und bei 88,8% für den Progesteronrezeptor. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse wurde überdies hinaus dadurch bestätigt, dass auch in Bezug auf den Hormonrezeptorstatus ähnliche Werte im gesamten Verlauf des untersuchten Zeitraumes 2001–2004 ermittelt wurden.

In Zusammenschau dieser sowie der bereits in der Literatur beschriebenen Ergebnisse lässt sich zusammenfassend von einer ausgesprochen guten Prädiktion der Biopsie in Bezug auf den Hormonrezeptorstatus ausgehen. Auf die Zweitbestimmung von Östrogen-, und Progesteronrezeptorstatus am Tumorextirpationsmaterial könnte daher, wie im klinischen Alltag auch bereits praktiziert, verzichtet werden.

4.3.3.3 Her2/neu Überexpression

Die Kenntnis über eine etwaige Her2/neu-Überexpression in Mammakarzinomen ist zurzeit vor allem in Bezug auf den möglichen therapeutischen Einsatz von Trastuzumab von Bedeutung. Auch die Kombination mit einem Chemotherapeutikum innerhalb eines neoadjuvanten Therapieansatzes macht es notwendig, den genauen prätherapeutischen Her2/neu-Status zu kennen. (Shak, 1999) Inwieweit die Biopsie den Her2/neu-Status des Gesamttumors bereits zu frühzeitig valide voraussagt, muss daher evaluiert werden. An der Universitätsfrauenklinik Marburg erfolgte im untersuchten Zeitraum die Bestimmung des Her2/neu-Status hauptsächlich mittels immunhistochemischer Methoden und wurde nicht durch eine angeschlossene FISH verifiziert. Dies erklärt sich durch die mangelnde Verfügbarkeit von Trastuzumab im damaligen klinischen Alltag und durch die damit noch fehlende Relevanz einer genauen Bestimmung des Her2/neu-Status. Müller-Holzner et al konnten 2001 eine hohe Übereinstimmung in 92 % der Fälle zwischen der am Stanzmaterial einerseits sowie am Tumorexzisionspräparat andererseits erhobenen Her2/neu-Überexpression nachweisen. (Müller-Holzner et al, 2001) Andere Autoren beschrieben eine Übereinstimmung von 96% oder 89,7%. (Burge et al, 2006; Cavaliere et al, 2005) Mann et al wiesen eine etwas niedrigere Übereinstimmung von 80% nach. (Mann et al, 2005) Arens et al empfehlen ebenfalls, den Her2/neu Status auch zwecks Kostenreduktion nur entweder am Stanzgewebe oder nach Tumorextraktion zu erheben, da sie wie auch andere aktuelle Studien eine hohe diesbezügliche Übereinstimmung nachweisen konnten. (Taucher et al, 2003; Vincent-Salomon et al, 2002; Arens et al, 2005) Innerhalb unserer Analyse konnte im Falle einer Her2/neu-Überexpresion eine hohe Übereinstimmung der zweifach bestimmten Werte von 88,8% ermittelt werden. In Ergänzung dazu ließ sich zeigen, dass die Größe des Gesamttumors im Unterschied zur Übereinstimmung der Hormonrezeptoren eventuell einen Einfluss auf die Übereinstimmung des Her2/neu-Status am Stanzmaterial einerseits und am Extraktionspräparat andererseits nimmt. Während die Übereinstimmung der Ergebnisse bei kleineren Tumoren bei 75% lag, konnte bei größeren Tumoren eine Übereinstimmung von 100% erreicht werden. Die zeitliche Konstanz der guten Übereinstimmung gilt für den Her2/neu-Status

allerdings in gleichem Maße wie für den histologischen Befund und die Hormonrezeptoren beschrieben. Für die Jahre 2001-2004 konnte jeweils eine Übereinstimmung des Her2/neu-Rezeptor-Status von über 80% nachgewiesen werden. Eine konstant hochwertige Qualität der senologischen Diagnostik kann somit auch für diese Untersuchungsmethose angenommen werden.

Es ist auf der anderen Seite Gegenstand kontroverser Diskussion, inwieweit die Bestimmung einer Her2/neu-Überexpression mittels Immunhistochemie(ICH) überhaupt ein aussagekräftiges Ergebnis darstellt. Da die Her2/neu-Werte innerhalb der Studie von Connor et al, sofern sie sich unterschieden, immer eine Diskrepanz zwischen negativ einerseits und 2+ anderseits aufwiesen, wurde an der dortigen Institution eine FISH zur Quantifizierung der Her2/neu-Überexpression eingeführt. (Connor et al, 2002) Dies war zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht in den klinischen Alltag implementiert, sodass unsere Ergebnisse in Bezug auf die Bestimmung einer potentiellen Her2/neu-Überexpression limitiert sind. Der Empfehlung, eine FISH durchzuführen, schließen sich aufgrund Ihrer Ergebnisse auch andere Autoren an, (Mann et al, 2005) während beispielsweise Schnitt et al die ICH-Bestimmung einer Her2/neu-Überexpression für ausreichend befinden. (Schnitt et al, 2001) Grundsätzlich überwiegt in der Literatur die Meinung, die Her2/neu-Expression einer Mammaläsion ließe sich mit großer Validität am Material der Stanzbiopsie bestimmen und dieses Vorgehen sei auch qualitativ zu favorisieren. (Cahill et al, 2006) Reproduzierbar erscheint diese These durch mehrere aktuelle Studienergebnisse, die ebenfalls eine hohe Konkordanz für den Her2/neu-Status ermitteln konnten. (Chivukula et al, 2008; Wood et al, 2007)

4.3.4 Fazit zur Bestimmung der prognostischen Faktoren

In Anbetracht der oben diskutierten hohen Konkordanz zwischen histologischen und prognostischen Parametern, die einerseits am Stanzmaterial und andererseits am Tumorextraktionspräparat erhoben werden, scheint es aus mehreren Gründen sinnvoll, auf eine der beiden Bestimmungen zu verzichten. Bei benignem histologischem Ergebnis nach Biopsie kann im Folgenden auf eine Tumorextraktion verzichtet werden und der Patientin damit der invasivere Eingriff erspart werden. Allerdings muss bei High-risk-Situation (Diagnose einer ADH/ALH) besonderes Augenmerk auf die Korrelation des histologischen

Stanzergebnisses mit der vorgeschalteten bildgebenden Diagnostik gelegt werden. Bei sich widersprechenden Befunden ist die Re-Biopsie oder Tumorextirpation zu empfehlen. Wird ein maligner Befund diagnostiziert, kann die Stanze dank hervorragender Übereinstimmung mit den Ergebnissen der „definitiven Histologie“ als Grundlage zur weiteren Therapieplanung herangezogen werden. Bei der Bestimmung von prognostischen Faktoren wie Grading, Östrogen, Progesteron-, und Her2/neu-Rezeptorstatus scheint es in Anbetracht unserer sowie verschiedener anderer Studienergebnisse angebracht, davon abzuweichen, die Werte der endgültigen Histologie (nach Tumorextirpation) als Goldstandard anzunehmen und stattdessen die Stanzergebnisse als hochwertig und repräsentativ für den Gesamttumor anzusehen. Die Patientin enthält damit nicht nur zu einem früheren Zeitpunkt Auskunft über Prognose und Therapieoptionen, sondern profitiert auch von endokrinologischen Behandlungsverfahren (oder dem Einsatz von Trastuzumab), die ihr bei falsch-negativ befundetem Tumor ansonsten verwehrt geblieben wären. Dies wird zudem noch dadurch bestätigt, dass sich die hohe Konkordanz der an der Universitätsfrauenklinik Marburg ermittelten Befunde im Verlauf der Jahre 2001 bis 2004 nicht veränderte. Damit scheint nicht nur eine hohe Qualität der diagnostischen minimal-invasiven Verfahren nachgewiesen zu sein, sondern zudem eine Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse.

Ergänzend sollten zudem finanzielle Gesichtspunkte bei der Frage nach der Notwendigkeit einer Doppelbestimmung bestimmter Parameter nicht unberücksichtigt bleiben. An der Universitätsfrauenklinik Marburg werden, wie unsere Analyse zeigte, pro Jahr etwa 365 Biopsien durchgeführt, die im Mittel 147 maligne Läsionen pro Jahr ergeben. Pro histologischer Befundung sowie Bestimmung der prädiktiven Parameter (Grading, Östrogen-, Progesteron-, und Her2/neu-Rezeptor) ergeben sich Kosten von 142,8 Euro pro Stanzbiopsie, dementsprechend Gesamt-Kosten von ca. 20000 Euro pro Jahr. Diese fallen bei Zweitbefundung erneut an und könnten bei angenommener guter Reliabilität von an der Stanzbiopsie erhobenen Befunden eingespart werden.

In Zusammenschau aller erhobenen Ergebnisse dieser Analyse erscheint eine einfache, am Biopsiematerial durchgeführte Bestimmung der verschiedenen Parameter zur Charakterisierung einer Mammaläsion ausreichend zu sein. Entstehende Kosten, der diagnostische und zeitlicher Aufwand sowie nicht

zuletzt die psychische und physischen Belastung der betroffenen Patientin ließen sich so weiter reduzieren. Es wäre wünschenswert, dass sich dieses bereits im klinischen Alltag praktizierte Procedere in aktuell geltenden Empfehlungen zur senologischen Diagnostik wiederspiegelt.

5 Zusammenfassung

Die qualitätsgesicherte Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar und liefert nur bei optimaler Zusammenarbeit aller beteiligten Disziplinen akzeptable Resultate. Leitlinien, so beispielsweise die „Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland“ postulieren dabei Fakten, die anhand von Qualitätsindikatoren eine optimale Gesundheitsversorgung von Patientinnen im klinischen Alltag sicherstellen sollen. Ist eine suspekte Mammaläsion auffällig geworden, so stehen am Anfang der diagnostischen Kette klinische und bildgebende Verfahren wie Inspektion/Palpation, Sonographie und Mammographie, an Hand derer das weitere diagnostische und ggf. therapeutische Procedere festgelegt wird. Zur Standardisierung der erhobenen Befunde dieser Verfahren erfolgt eine Klassifizierung der jeweiligen Mammaläsion nach dem BI-RADS System. Ein BI-RADS-Kriterium in einer der genanten Untersuchungsmethoden von ≥ 4 gilt für unsere Analyse als Schwellenwert für konsekutiv angeschlossene minimal invasive Verfahren zur Dignitätsklärung der jeweiligen Läsion. Die minimal-invasiven Stanzbiopsien stellen etablierte Verfahren in der senologischen Diagnostik dar und dienen neben der Ermittlung des histologischen Befundes (Tumortyp) auch der Bestimmung von prädiktiven und prognostischen Parametern. Zu diesen Parametern zählen Grading, Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus sowie der immunhisto-chemisch bestimmte und ggf. mittels FISH verifizierte Her2/neu-Rezeptorstatus einer Mammaläsion. Neben dem Alter sowie ggf. weiteren Patienten-individuellen Kriterien sind diese Faktoren maßgebend für die Festlegung des im Anschluss durchgeführten therapeutischen Procedere. Dies gilt insbesondere, da sich im aktuellen klinischen Alltag die Durchführung einer primär systemischen Therapie noch vor operativer Therapie einer malignen Mammaläsion etabliert hat.

Die einzelnen diagnostischen Verfahren der Versorgungskette werden, wie oben dargestellt, konsekutiv durchgeführt. Die Qualitätssicherung jedes einzelnen Verfahrens ist daher von großer Bedeutung für die Sicherung einer insgesamt optimalen senologischen Versorgung.

Ziel dieser Analyse war es, einzelne Aspekte der oben geschilderten Routineversorgung von Mammaläsionen an der Universitätsfrauenklinik Marburg auf ihre Qualität hin zu überprüfen. Dies geschah auf Grundlage der Daten aller Patientinnen, die im Zeitraum 2001–2004 an der Universitätsfrauenklinik Marburg eine bioptische Untersuchung einer im Vorfeld auffällig gewordenen Mammaläsion erhielten. Auf diese Weise wurden die Daten von 1388 Patientinnen mit insgesamt 1463 Biopsien berücksichtigt. In 744 Fällen folgte der Biopsie ein operativer Zweiteingriff.

Innerhalb dieser Analyse wurde zunächst evaluiert, in wie weit eine gelungene Implementierung der „Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland“ an der Universitätsfrauenklinik Marburg erfolgte. Dabei kann für den Zeitraum 2001–2003 gemäß ihrer erstmaligen Veröffentlichung in 2003 nur von einer Leitlinien-analogem Arbeiten und erst ab 2003 von einer Leitlinien-Implementierung gesprochen werden.

Zum zweiten wurden die verschiedenen diagnostischen Verfahren zur Beurteilung einer Mammaläsion auf ihre Vorhersagekraft und Verlässlichkeit hin überprüft. Für die einzelnen bildgebenden Verfahren (Inspektion/Palpation, Mammographie und Sonographie) wurden hierzu statistische Gütekriterien wie Sensibilität, Spezifität, positiv-, und negativ prädiktiver Wert ermittelt. Die jeweilige BI-RADS-Klassifikation einer Mammaläsion nach Bildgebung wurde dazu mit den stanzbioptisch und/oder am Tumorexisionsmaterial bestimmten histologischen Befunden korreliert.

Ein weiteres Augenmerk dieser Analyse lag auf der Validierung der Nadelbiopsie als Verfahren zur Bestimmung der oben genanten prognostischen und prädiktiven Parameter. Dazu wurde die Übereinstimmung der entsprechenden am Stanzmaterial bestimmten Parameter (Grading, Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus, Her2/neu-Rezeptorstatus) mit denen der erneuten Bestimmung am Tumorexisionsmaterial überprüft.

Bezüglich der Berücksichtigung der S3 Leitlinie im klinischen Alltag der Universitätsfrauenklinik Marburg kann insgesamt von einer sehr guten Übereinstimmung mit den geforderten Qualitätsindikatoren ausgegangen werden. Von den untersuchten 16 Qualitätsindikatoren entsprachen 12 den

Anforderungen der S-3-Leitlinie. Die Einzelfälle, in denen man von den Vorgaben der Leitlinie abwich, lassen sich zumeist durch die Diskrepanz von theoretischer Leitlinie einerseits und praktischem klinischen Alltag andererseits erklären.

Die bildgebenden Verfahren erreichten insgesamt sehr gute statistische Gütekriterien. Die Inspektion/Palpation erreichte eine Sensitivität von 77% in Bezug auf die Voreinschätzung des histologischen Befundes nach Nadelbiopsie (73,8% in Bezug auf die histologischen Befunde nach Bestimmung am Tumorexisionsmaterial), eine Spezifität von 72% (bzw. 67,7 %) einen positiv prädiktiven Wert von 65,8 % (bzw. 89,2 %) sowie einen negative prädiktiver Wert von 81,9% (bzw. 41,5%) Die Sonographie zeigte sich in Bezug auf die histologischen Befunde des Stanzmaterials sowie der Zweitbefunde in 94,4% sensitiv. Es konnte für die Sonographie eine Spezifität von 25% (bzw. 16,6%) ein positiv prädiktiver Wert von 45,8% (bzw. 80,1%) und ein negativ prädiktiver Wert von 48,1% (bzw. 86,9%) ermittelt werden. Für die Mammographie ergaben sich eine Sensitivität von 88,5% (bzw. 88,8%), eine Spezifität von 42,4% (bzw. 35,2%), ein positiv prädiktiver Wert von 49,7% (bzw. 84,8%) sowie ein negativ prädiktiver Wert von 85,1% (bzw. 43,7%) Für ein, aus den einzelnen diagnostischen Verfahren zusammengefasstes Gesamt-BI-RADS-Kriterium ermittelten wir eine Sensitivität von 96,7% (bzw. 97,3%), eine Spezifität von 8,7% (bzw. 8,8%), einen positiv prädiktiven Wert von 41,5% (bzw. 79,2%) und einen negativ prädiktiven Wert von 79,7% (bzw. 48,3%) in Bezug auf den histologischen Befund.

Die Nadelbiopsie als Verfahren zur Bestimmung der oben genanten prognostischen und prädiktiven Parameter wird durch die Ergebnisse unserer Analyse validiert. Bezüglich der histologischen Befunde stimmten 93,7 % der Läsionen nach Untersuchung am Stanzmaterial einerseits und am Tumorexzisionsmaterial andererseits überein. Nimmt man die histologischen Befundung am Tumorexzisionsmaterial als Goldstandard an, ermittelten wir für die Nadelbiopsie eine hohe Sensitivität für die Detektion von Brustmalignomen von 94% bei einer Spezifität von 96,8%. Die Rate an falsch-positiven Ergebnissen war sehr gering (0,8%). Es ergab sich auch für das Grading eine hohe Übereinstimmung von 87,1%. Bei Unterscheidung der beiden Werte wurde das Grading durch die Stanze eher unterschätzt, dementsprechend nach

Tumorextirpation nach oben korrigiert. Dieses Ergebnis konnte unabhängig von der jeweiligen Tumorgröße bestätigt werden. Die Übereinstimmung beider ermittelten Differenzierungswerte lag für Herdbefunde einer Größe von 5 mm bis hin zu 10 cm bei durchschnittlich 89,6%. Auch in Bezug auf das zweifach bestimmte Grading zeigte sich im Verlauf der Jahre 2001–2004 in Analogie zu den histologischen Befunden stets eine hohe Konkordanz. Werte für den zweifach bestimmten Östrogenrezeptorstatus stimmten in 94,5% überein. Die Übereinstimmung des Progesteronrezeptorstatus lag mit 90,6% etwas darunter. Für die zusammengefassten Hormonrezeptoren fanden wir eine hohe Konkordanz der Werte in 88,3% der Fälle. Die Biopsie erreichte bezüglich der Bestimmung des Hormonrezeptorstatus eine exzellente Sensitivität von 99% für den Östrogenrezeptor und von 96% für den Progesteronrezeptor. Die jeweiligen Spezifitäten lagen mit 77% (Östrogenrezeptor) bzw. 70% (Progesteronrezeptor) etwas darunter. Auch die positiv prädiktiven Werte lagen für beide Hormonrezeptoren über 90%, die negativ prädiktiven Werte jeweils über 87%. Auch die Konkordanz des zweifach bestimmten Hormonrezeptorstatus erwies sich innerhalb unserer Analyse als unabhängig von der jeweiligen Tumorgröße. Die Übereinstimmung beider Werte lag für Herdbefunde einer Größe von 5 mm bis hin zu 10 cm bei durchschnittlich 93,4% für den Östrogen-, und bei 88,8% für den Progesteronrezeptor. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse wurde überdies hinaus dadurch bestätigt, dass auch in Bezug auf den Hormonrezeptorstatus ähnliche Werte im gesamten Verlauf des untersuchten Zeitraumes 2001–2004 ermittelt wurden. Innerhalb unserer Analyse konnte auch im Falle einer Her2/neu-Überexpression eine hohe Übereinstimmung der zweifach bestimmten Werte von 88,8% ermittelt werden. Es ließ sich zeigen, dass die Größe des Gesamttumors allerdings eventuell einen Einfluss auf die Übereinstimmung des Her2/neu- Status am Stanzmaterial einerseits und am Extraktionspräparat andererseits nimmt. Während die Übereinstimmung der Ergebnisse bei kleineren Tumoren bei 75% lag, konnte bei größeren Tumoren eine Übereinstimmung von 100% erreicht werden. Für die Jahre 2001–2004 konnte jeweils eine Übereinstimmung des Her2/neu-Rezeptor-Status von über 80% nachgewiesen werden, so dass auch hier von einer konstanten Qualität der senologischen Diagnostik ausgegangen werden kann.

Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zufolge konnte eine Leitlinien-getreue Diagnostik und Therapie von Mammaläsionen an der Universitätsfrauenklinik Marburg in Zeitraum 2001–2004 gewährleistet werden.

Die einzelnen diagnostischen Methoden (Inspektion/Palpation, Sonographie und Mammographie) konnten mit hoher Sensitivität und Spezifität den histologischen Befund nach Biopsie und/oder Tumorexzision vorhersagen.

Bei guter Übereinstimmung der prognostischen und prädiktiven Parameter (Grading, Östrogen-, Progesteron-, und Her2/neu-Rezeptorstatus) am Stanzmaterial einerseits und am Tumorexisionsmaterial andererseits wäre es denkbar, auf die zweifache Befundung in Zukunft zu verzichten und von einer Validität der nadelbioptischen Methoden auszugehen.

6 Appendix

6.1 Abkürzungen

ADH	Atypische duktale Hyperplasie
BET	Brust erhaltende Therapie
BI-RADS	Breast-Imaging-Reporting-and-Data-System
Bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
DCIS	Duktales Karzinom in situ
DIN	Deutsches Institut für Normung
€	Euro
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
°	Grad (Winkel)
℃	Grad Celsius
Ggf.	Gegebenenfalls
>	größer als
≥	größer als/gleich
Her2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HPF	High Power Fields
IRS	Immuno Reaktiver Score
<	kleiner als
≤	kleiner als/gleich
LCIS	Lobuläres Karzinom in situ
M	Metastasen
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
N	Noduli
%	Prozent
PR	Progesteronrezeptor
®	registrierte Marke
S-3-Leitlinie	Stufe-3-Leitlinie
T	Tumor
™	Trademark
UICC	Union International Contre le Cancer
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

6.2 Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Kommission Mamma. Primär systemische Therapie. Deutsche Version 08.1.1 (Stand 2008)

Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Nanasawa T, Matuso K, Hasegawa, Tsuda H. Treatment of non-invasive carcinoma: fifteen year results at the National Cancer Center Hospital in Tokyo. Breast Cancer 2000;7:341–344

Albert US, Nass-Griegoleit I, Davis E, Doherty J. Früherkennung von Brustkrebs - Der Hausarzt in der Pflicht. Der Hausarzt 2000;12:38–42

Albert US, Koller M, Lorenz W, Schulz K. Report über die Entwicklung der Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland: methodisches Vorgehen, Ergebnisse und Implikationen. Gesundh ökon Qual manag 2003; 8: 39–51

Albert US für die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierung 2008 In: Zuckschwerdt (Hrsg). München, 2008

American College of radiology (ACR) (1998) Breast Imaging and Data System (BI-RADS) 3rd edition. American College of Radiology, Reston, VA

American College of radiology (ACR) (2003) Breast Imaging and Data System (BI-RADS), 4th edition. American College of Radiology, Reston, VA

Anderson E, Clarke RB, Howell A: Estrogen responsiveness and control of normal human breast proliferation. J Mammary Gland Biol Neopl 1998; 3:23–35

Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki 67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Virchows Archiv, Springer Verlag 2005; Volume 446(5):489–496

Badoual C, Maruani A, Ghorra C, Lebas P, Avigdor S, Michenet P. Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies—correlation with subsequent surgical excisions Breast 2004; 14:22–2

Bässler R (1997) Mamma. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie. 2. Aufl. Band 4. Springer, Berlin Heidelberg New York

Bancej C, Decker K, Chiarelli A, Harrison M, Turner D, Brisson J. Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. J Med Screen 2003; 10(1):16–21

Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrullis I, O'Malley FP. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. Mod Pathol 2005; 18(5):651–8

Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, Carney PA, Geller BM, Rosenberg R, Kerlikowske K, Weaver DL, Taplin SH. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002; 94(15):1151–9

Barnes DM, Millis RR, Beex LVAM. Increased use of immunhistochemistry for oestrogen receptor measurement in mammary carcinoma: the need for quality assurance. Eur J Cancer 1998 ; 34:1677–1681

Bassett LW, Kimme-Smith C. Breast sonography, AJR.1991; 156:449

Berruti A, Brizzi MP, Generali D, Ardine M, Dogliotti L, Bruzzi P, Bottini A. Presurgical Systemic Treatment of Nonmetastatic Breast Cancer: Facts and Open Questions. Oncologist. 2008 Nov 7, ahead of print

Eddesn G Liberman L, Deutch BM, Abramson AF. Sonographic and clinical findings in women with palpable breast disease and negative mammography. Breast Dis 1995; 8:13

Beckmann MW, Fasching PA, Weiss JM, Magener A, Ortmann O. Update primäres Mammakarzinom. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63:R65–85

Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957; 11:359–77

Bloom. The Newsletter of Reach to Recovery International, Issue 4/November 2005

Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, et al. Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accurancy. AJR Am J Roentgenol. 1996; 166(2):341–6

Brewer, NT, Salz T, BS, Lillie SE. Systematic Review: The Long-Term Effects of False-Positive Mammograms Ann Intern Med 2007; 146:502–510

Burge CN, Chang HR, Apple SK. Do the histological features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? Breast 2006; 15(2):167–72

Burns RP, Brown JP, Roe M, Sprouse II R, Yancey AE, Witherspoon LE Stereotactic Core-Needle Breast Biopsy by Surgeons. Minimum 2-Year Follow Up of Benign Lesions. Ann of Surg 2000; 232(4):542–548

Cahill RA, Walsh D, Landers RJ, Watson G. Preoperative Profiling of Symptomatic Breast Cancer by Diagnostic Core Biopsy. Ann Surg Oncol 2006;13(1):45–51

Carder OPJ, Garvican J, Haigh I, Lsiston JC. Needle core biopsies can reliably distinguish between benign and malignant papillary lesions of the breast. Histopathology 2005; 46:325

Cavaliere A, Sidoni A, Scheibel M, Bellezza G, Brachelente G, Vitali R, Bucciarelli E. Biopathologic profile of breast cancer core biopsy: is it always a valid method? Cancer Letters 2005; 218:117–121

Chivukula M, Bhargava R, Brufsky A, Surti U, Dabbs DJ. Clinical importance of HER2 immunohistologic heterogeneous expression in core-needle biopsies vs. resection specimens for equivocal (immunohistochemical score 2+) cases. Mod Pathol 2008; 21 (4):363–8

Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B, Catarzi S, Risso G. Accurancy and Underestimation of Malignancy of Breast Core Needle Biopsy: the Florence Experience of Over 4000 Consecutive Biopsies. Breast Cancer Res Treat. 2007; 101(3):291–7

Ciatto S, Rosselli del Turco M, Catarzi S, Cataliotti L, Cardona G, Teglia C, Pacini P, Caridi G. Causes of breast cancer misdiagnosis at physical examination. Neoplasma 1991; 38:523–31

Clark GM (1996) Prognostic and predictive factors. In: Harris JR; Lippmann ME, Morrow M, Hellmann S (eds) Diseases of the breast. Lippincott-Raven, Philadelphia; 461–485

Coleman RE: Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer. Cancer 2003; 97:880–886

Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, Gelber RD, Curigliano G, Torrisi R, Luini A, Intra M, Galimberti V, Renne G, Nolè F, Peruzzotti G, Goldhirsch A. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Res 2004; 10: 6622–6628

Consensus statement: treatment of early stage breast cancer. NIH Consensus Development Panel. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11:1–5

Connor CS, Tawfik OW, Joyce AJ, Davis MK, Mayo MS, Jewell WR. A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimens. Am J Surg 2002; 184(4):322–324

Contesso G, Mouriesse H, Friedman S, et al. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1010 patients uniformly treated at the Institute Gustave-Roussy. J Clin Oncol 1987; 5:1378–86

Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, Mc Grath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke u, Levinson A, Ullrich A. Tyrosine kinas receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. Science 1985; 230:1132-1139

Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. J Clin Ultrasound. 2005; 33(2):47-52

Deutsche Röntgengesellschaft, Fischer U (2003) Mammographiebefund nach BI-RADS™. Thieme, Stuttgart

Dershaw DD, Eddesn G Liberman L, Deutch BM, Abramson AF. Sonographic and clinical findings in women with palpable breast disease and negative mammography. Breast Dis.1995; 8:13

Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N. The Accurancy of Ultrasound, Stereotactic, and Clinical Core Biopsies in the Diagnosis of Breast Cancer, With an Analysis of False-Negative Cases. Ann Surg 2005; 242: 701-707

Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. CA Cancer J Clin 1997; 47: 28-51

Douglas-Jones AG, Collett N, Morgan JM, Jasani B. Comparison of core oestrogen receptor (ER) assay with excised tumour: intratumoral distribution of ER in breast carcinoma. J Clin Pathol 2001; 54:951-5

Dowsett M, Cooke T, Ellis I, Gullick WJ, Gusterson B, Mallon E, Walker R. Assessment of HER2 status in breast cancer: why, when and how? Eur J Cancer 2000; 36:170-176

EC working group on breast screening pathology. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening-open biopsy and resection specimens. In: Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg 2001:173-211

Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. N Engl J Med 1998; 338(16):1089-96

Elmore JG; Well CK, Lee CH, et al. Variability in radiologist's interpretations of mammograms. N Engl J Med 1994; 331:1493-1499

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19:403-410

Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. Semin Oncol 2003; 30: 338-48

Engel J, Eckel R, Kerr J, et al. The process of metastasation for breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1794-1806

Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J, Schnitt S, Page DL, McNeil BJ; Radiologist Investigators of the radiologic Diagnostic Oncology Group V. Stereotactic and sonographic large-core biopsies of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. Acad Radiol. 2004; 11(3): 293-308

Fischer U, Helbich T. ACR BI-RADS™. Illustrierte Anleitung zur einheitlichen Befunderstellung von Mammographie, Mammasonographie, MR Mammographie. Hrsg. im Auftr. d. Österreich. Röntgenges. (ÖRG) u. d. Dtsch. Röntgenges. (DRG) 2. überarb. Aufl. , (2006) Thieme Verlag

Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al (eds): “AJCC cancer staging manual.” 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997

Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? Radiology. 2004 Jun; 231(3):813-9

Frierson HF, Wolber RA, Berean KW, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. Am J Clin Pathol 1995; 103:195-98

Gerber B, Seitz E, Muller H et al.: Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumorspread. Breast Cancer Res Treat 2003; 82: 29–37

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel Members: Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Annals of Oncology 2005; 16:1569–1583

Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Clinical pathologic implications of E-cadherin reactivity in patients with lobular carcinoma in situ of the breast. Cancer 2001; 92:738–747

Gotzinger P, Gebhard B, Gnant M, Rudas M, Reiner A, Jakesz R: Value of punch biopsy in diagnosis of palpable breast tumors. A prospective study of 150 patients. Chirurg 1998; 69:1068-1071

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds): AJCC cancer staging manual." 6th edition New York: Springer; 2002

Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AH, Ellis IO, Elston CW, et al. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. Am J Surg Pathol 2003; 27:11–15

Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunhistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:147

Heywang-Köbrunner SH et Schreer I, Klinischer Befund. In: Bildgebende Mammadiagnostik 2.Auflage, Thieme 2003, S:13-89

Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Küchler Ch. Contrast enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur J Radiol 1997;24:94-108

Heywang-Köbrunner SH; Schreer I, Decker TH, Böcker W. Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum assisted stereotactic core needle biopsy. Eur J Radiol 2002

Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumor biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. Nature 2002; 416(6878):279-280

Jackmann RJ, Marzoni FA, Nowels KW. Percutaneous removal of benign mammographic lesions: Comparison of automated large-core and directional vacuum-assisted stereotactic biopsy techniques. AJR 1998; 171:1325-1330

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 Aug; 224(2):548-54

Jackson VP, The role of US in breast imaging. Radiology 1990;177:305

Kassenärztliche Bundesvereinigung. Beschluss einer Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die

Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“) in der Fassung vom 26. April 1976. Bekanntmachung vom 15. 12. 2003

Kassenärztliche Vereinigung Hessen (KVH): Vereinbarung von Qualitätssicherungs-maßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur kurativen Mammographie (Mammographie-Vereinbarung) vom 08.Dezember 2006 in der ab 01. Januar 2007 geltenden Fassung.

Kaufmann M, Von Minckwitz G, Smith R et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. J Clin Oncol 2003;21:2600-8

King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erb-B-2-related gene in human mammary carcinoma. Science 1985; 229:974-976

Kolb TM, Lichy J, Newhopuse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27825 patient evaluations. Radiology 2002; 225:165-175

Komaki K, Sano N, Tangoku A Problems in histological grading of malignancy and its clinical significance in patients with operable breast cancer. Breast Cancer 2006;13(3):249-53

Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, v. Minckwitz G, Possinger K, Sauerbrei W, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten

medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Eine nationale S3-Leitlinie. Version: Juni 2004

Lake DE, Hudis C. Aromatase inhibitors in breast cancer: An update. Cancer Control 2002; 9:490-498

Lee CH, Philpotts LE, Horvath LJ et al. Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core needle biopsy: frequency of mammographic change and false negative rate. Radiology 1999; 212:189-94

Lee HJ, Kim EK, Kim MJ, Youk JH, Lee JY, Kang DR, Oh KK. Observer variability of Breast Imaging Reporting Data System (BI-RADS) for breast ultrasound. Eur J Radiol 2008; 65:293-298

Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie. Gemäß Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(39); 29-30

Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP et al. Core needle biopsy of synchronous ipsilateral breast lesions: impact on treatment. AJR 1996; 166:1429-32

Liberman L, Evans WP, Dershaw DD et al. Specimen radiography of microcalcifications in stereotactic mammary core biopsy specimens. Radiology 1994; 190:223-5

Libermann L, Smolkin JH, Dershaw DD, et al. Calcifications retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum assisted breast biopsy. Radiology 1998; 208:251-260

Lorenzen J, Wedel AK, Lisboa BW, Löning T, Adam G. Diagnostic Mammography and Sonography: Concordance of the Breast Imaging Reporting Assessments and Final Clinical Outcome. Fortschr Röntgenstr 2005; 177:1545-1551

Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. Breast Cancer Res Treat 2005; 90:65–70

Lucena de CE, Dos Santos Júnior JL, de Lima Resende CA, do Amaral VF, de Almeida Barra A, Reis JH. Ultrasound-guided core needle biopsy of breast masses: How many cores are necessary to diagnose cancer? J Clin Ultrasound. 2007;35 (7):363-6.

Lux, MP, Kreis H, Fasching PA, Wenkel E, Bautz WA, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW. Risiko und Früherkennung des Mammakarzinoms. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2005;3:1-16

Lux, MP, Kreis H, Fasching PA, Wenkel E, Bautz WA, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW. Risiko und Früherkennung des Mammakarzinoms. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2005;3: 17-40

Madjar H, Ohlinger R , Mundinger A, Watermann D, Frenz JP , Bader W, Schulz-Wendtland R, Degenhardt F. BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von

Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. Ultraschall in Med 2006; 27: 374–379

Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. AJR Am J Roentgenol. 2006; 187 (4):949-54

Mano MS, Awada AS. Primary chemotherapy for breast cancer: the evidence and the future. Ann Oncol 2004; 15:1161-71

Mann BG, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR: Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:5148-5154

Margenthaler JA, Duke D, Monsees BS, Barton PT, Clark C, Dietz JR. Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions. Am J Surg 2006; 192:534-537

Mesurolle B, El-Kjoury M, Hori D, Phancao JP, Kary S, Kao E, Fleiszer D. Sonography of postexcision specimens of nonpalpable breast lesions: value, limitations, and description of a method. AJR AM J Roentgenol. 2006; 186 4:1014-24

Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, Glass A, Zehnbauer BA, Lister K, Parwaresch R; Cooperative Breast Cancer Tissue Resource. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom and Richardson

system vs. proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. Mod Pathol 2005; 18(8):1067-78

Monticciolo DL. Histologic Grading at Breast Core Needle Biopsy: Comparison with Results from the Excised Breast Specimen. The Breast Journal 2005; 11 1: 9–14

Morrow M, Venta L, Stindon T, Bennett C. Prospective Comparison of Stereotactic Core Biopsy and Surgical Excision as Diagnostic Procedures for Breast Cancer Patients. Ann of Surg 2001; 233(4):537-541

Müller-Holzner E, Fink V, Frede T, Marth C. Immunhistochemical determination of HER2 expression in breast cancer from core biopsy Specimens: a reliable predictor of the whole tumor. Breast Cancer Res Treat 2001; 69:13-19

Nass-Griegoleit I, König K, Doherty J, Albert US. Brustkrebs-Früherkennung-Ältere Frauen verstärkt zur Teilnahme an der Untersuchung motivieren. Frauenarzt 2002; 43:257-260

Non-operative diagnosis subgroup of the national coordinating group for breast screening pathology. Guidelines for non-operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. Sheffield, UK, NHSBSP publication no. 50. June 2001.

Oestreicher N, Lehmann CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. AJR Am J Roentgenol 2005; 184(2):428-32

O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, Rutgers EJT, Mattheiem W, da Silvy MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions. Eur J Surg Oncol 1998 ; 24:96-98

Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Anderson JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. Breast Cancer Res Treat 2000; 62:197–210

Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Romond E, Hiller W, Park K, Brown A, Yothers G, Anderson S, Smith R, Wickerham DL, Wolmark N. Real-world performance of HER-2 testing-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (11):852-854

Parker SH, Burbank F, Jackman RJ et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multiinstitutional study. Radiology 1994; 193:359-64

Phiilpotts LE, Shaheen NA, Carter D et al. Comparison of rebiopsy rates after stereotactic core needle biopsy of the breast with 11-gauge vacuum suction probe versus 14-gauge-needle and automatic gun. AJR 1999; 172: 683-7

Pietras RJ, Fendly B, Chazin VR, Pegram MD, Howell SB, Slamon DJ. Antibody to Her-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian carcinoma cells. Oncogene 1994; 9: 1829-1838

Piper GL, Patel NA, Patel JA, Malay MB, Julian TB, Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. Am Surg 2004; 70:1103-6

Puglisi F, Scalone S, Bazzocchi M, Fabris C, Cacitti V, Beltrani CA, Di Loreti C: Image guided core breast biopsy: a suitable method for preoperative biological characterization of small (pT1) breast carcinomas. Cancer Lett 1998; 133:223-229

Radford DM, Phillips NHJ, Fair KL, Ritter JH, Holt M, Donis-Keller H. Allelic loss and the progression of breast cancer. Cancer Res 1995;55:5180-3

Reintgen D, Berman C, Cox C et al. The anatomy of missed breast cancers. Surg Oncol. 1993;2:65-75

Remmele W, Stegner HE. Vorschlag zur einheitlichen Definierung eines immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-nachweis (ER-ICR) im Mammakarzinomgewebe. Pathologe 1987; 8:138-140

Reynolds HE, Poon CM, Goulet RJ, Lazaridis DL. Biopsy of breast microcalcifications using an 11 gauge directional vacuum-assisted device. AJR 1998; 171:611-3

Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, et al: Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: Interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. J Clin Pathol 2000; 53:125-130

Ries LAG, Eisner Mp, Kosary CL et al. SEER cancer statistics review. Bethesda, Md.: National Cancer Institute 2003; 1973-1999.

Robert Koch-Instituts und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. Überarbeitete Auflage, 2008

Roche PC, Ingle JN. Increased HER-2 with U.S. FDA-approved antibody. J Clin Oncol 1999; 17:434-435

Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, Davidson NE; Martino S, Kaufman PA, Addo FK, Murphy B, Ingle JN, Perez EA. Concordance between local and central laboratoy HER-2 testing in the breast intergroup trial N9831. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (11): 855-857

Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson Mr et al. Effects of age breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology 1998; 209:511-8

Rosenblatt R, Fineberg SA, Sparano JA, Kaleya RN. Stereotactic core needle biopsy of multiple sites in the breast: efficiency and effect on patient care. Radiology 1996; 201:67-70

Rudiger T, Hofler H, Kreipe HH, et al. Quality assurance in immunohistochemistry: Results of an interlaboratory trial involving 172 pathologists. Am J Surg Pathol 2002; 26:873-882

Sarakbi WA, Salhab M, Thomas V, Mokbel K. Is preoperative core biopsy accurate in determining the hormone receptor status in women with invasive breast cancer? Int Sem Surg Oncol 2005; 15:1-4

Sauer G, Deissler H, Strunz K, Helms G, Remmel E, Koretz K, Terinde R, Kreienberg R. Ultrasound guided large-core needle biopsies of breast lesions: analysis of 962 cases to determine the number of samples für reliable tumour classification. British Journal of Cancer 2005; 92:231-235

Schenk U, Burger G, Jutting U, Eiermann W: Cytomorphological grading and hormone receptor status in breast carcinoma. Visual studies of smear preparations. Dtsch Med Wochenschr 1986; 111 (51-52):1949-53

Schnitt SJ, Jacobs TW. Current status of Her2/neu testing: caught between a rock and a hard place. AM J Clin Pathol 2001; 116:806-10

Schueller G, Sylvia Jaromi S, Ponhold L, Fuchsjaeger M, Memarsadeghi M, Rudas M, Weber M , Liberman L, Helbich TH. US-guided 14-gauge Core-Needle Breast Biopsy: Results of a Validation Study in 1352 Cases. Radiology. 2008;248(2):406-13

Schulz K-D, Albert U-S und die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2003 In: Zuckschwerdt (Hrsg).München,2003

Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Lang N, Bautz W. Mammographisch/stereotaktisch gezielte Vakuum/ Exzisionsbiopsie. Radiologie 2001; 41,379-384

Schulz-Wendtland R, Krämer S, Aichinger U, Wenkel E, Bautz W. Erste Erfahrungen mit einer neuen Biopsievorrichtung (VacuFlash®) zur Entnahme von Gewebeproben aus der weiblichen Brust. EJR 2003; 13,193

Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of Her-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1993; 11:1936-42

Shak S: Overview of Trastuzumab (Herceptin) anti-Her2 monoclonal antibody clinical program in Her2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin multinational investigator study group. Semin Oncol 1999; 26:71-77

Sharifi S, Perterson MK, Baum JK, Raza S, Schnitt SJ. Assessment of pathologic prognostic factors in breast core needle biopsy. Mod Pathol 1999; 12:941-5

Shih C, Opadhy LC, Murray M, Weinberg RA. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. Nature 1981; 290:261-264

Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995; 345:1154-115

Singletary ES, Allred C, Ashley P et al.: Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628–36

Sinha PS, Bendall S, bates T. Does routine grading of invasive lobular cancer of the breast have some prognostic significance as for ductal cancers? Eur J Oncol 2000;26:733-7

Sittek H (2001) Interventionen an der Mamma. In: Görich J, Brambbs HJ (eds) Interventionelle Radiologie. Thieme, Stuttgart New York, pp 103-134

Slalom DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification on Her-2/neu oncogene. Science 1987; 235:177-182

Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA; Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ; Stuart SG, Udove J, Ullrich A, Press MF. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1998; 244 (4905):707-712

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton LA. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her-2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her-2. N Engl J Med 2001; 344:783-792

Sobin LH, Wittekind Ch (eds): “TNM classification of malignant tumours.” 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997

Sobin LH, Wittekind Ch (eds): “TNM classification of malignant tumours.” 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002

Sobti A, Sobti P, Keith LG. Screening and diagnostic mammograms: why the gold standard does not shine more brightly. Int J Fertil Womens Med. 2005; 50:199-206

Sutela A, Vanninen R, Sudah M, Berg M, Kiviniemi V, Rummukainen J, Kataja V, Kärjä V. Surgical specimen can be replaced by core samples in assessment of ER, PR and HER-2 for invasive breast cancer. Acta Oncol 2008; 47(1):38-46

Taucher S, Rudas M, Mader RM, Gnant M, Sporn E, Dubsky P, Roka S, Bachleitner T, Kandioler D, Wnezel C, Steger GG, Mittlböck M, Jakesz R. Influence of neoadjuvant chemotherapy with epirubicin and docetaxel on the expression of HER2/neu in patients with breast cancer. Breast Cancer Treat 2003; 82:207-213

The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Cancer 1997; 80:1798-1802

Tonegutti M, Girardi V. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 268 nonpalpable lesions. Radiol med 2008; 113:65–75

Travassoli FA: Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasie. Mod. Pathol. 1998; 11: 140-154

Van Djick JAAM, Verbeek ALM, Hendricks JHCL, Holland R. The current detectability of breast cancer in a mammographic screening program. Cancer 1993; 72:1933

Vincent-Salomon A, Jouve M, Genin P, Freneauy P, Sigal-Zafrani B, Caly M, Beuzeboc P, Pouillart P, Sastre-Garau X. HER2 in patients with breast carcinoma is not modified selectively by preoperative chemotherapy and is stable during the metastatic process. Cancer 2002; 94:2169-2173

Von Wasielewski R, Klopper K, Luck HJ, Kreipe H. Improvement of breast cancer grading in punch biopsies. Pathologe 2006 Sep; 27(5):337-45

Wallis M, Tarvidon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. Eur Radiol 2006; 10

Weidner N, Cady B, Godson WH. Pathologic prognostic factors in early breast carcinoma. Which factors are important. Surg Oncol Clin N Am 1997; 6: 415-462

Wen D, Peles E, Cupples R, Suggs SV, Bacus SS, Luo Y, Trail G, Hu S, Silbinger SM, Levy RB, et al. Neu differentiation factor: a transmembrane glycoproteine containing an EGF domain and an immunoglobulin homology unit. Cell 1992; 69:559-572

WHO (2003) Classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA, Devilee P (eds). IARC Press, Lyon

White RR, MD, Halperin BA, Olson Jr. JA, MD, PhD, Soo MS, MD, Bentley MD, Seigler HF, MD. Impact of Core-Needle Breast Biopsy on the Surgical Management of Mammographic Abnormalities. Ann Surg 2001; 233(6):706

Wood B, Junckerstorff R, Sterrett G, Frost F, Harvey J, Robbins P. A comparison of immunohistochemical staining for oestrogen receptor, progesterone receptor and HER-2 in breast core biopsies and subsequent excisions. Pathology 2007 Aug; 39(4):391-5

Wu YC, Chen DR, Juo SJ. Personal experience of ultrasound-guided 14-gauge core biopsy of breast tumor. Eur J Surg Oncol 2006;32(7):715-8

Youk 2008Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. Am J Roentgenol. 2008; 190(1):202-7

Zidan A, Christie Brown JS, Peston D, Shousha S. Oestrogen and progesterone receptor assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. J Clin Pathol 1997; 50:27–9

Zuiani C, Mazzarella F, Londero V, Linda A, Puglisi F, Bazzocchi M. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: results, follow-up and correlation with radiological suspicion. Radiol Med. 2007; 112(2):304-17

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: allgemeine Darstellung einer Vierfeldertafel 49
Abbildung 2: Durchgeführte diagnostische Methoden am Gesamtkollektiv 51
Abbildung 3: Anamnestische Daten des Patientinnen-Kollektivs (n=1388) 53
Abbildung 4: Verlauf der Diagnostik und Therapie –Die Läsionen von der Biopsie zur definitiven Histologie 64
Abbildung 5: BI-RADS Befunde im Verlauf und endgültiger histologischer Befund 75
Abbildung 6: Übereinstimmung von Histologie I und Histologie II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde 91
Abbildung 7: Übereinstimmung von Grading I und Grading II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde 93
Abbildung 8: Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und Östrogenrezeptorstatus II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde 95
Abbildung 9: Übereinstimmung von Progesteronrezeptorstatus I und Progesteronrezeptorstatus II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde 97
Abbildung 10: Übereinstimmung von Her2/neu-Rezeptorstatus I und Her2/neu-Rezeptorstatus II in Abhängigkeit der Größe der Herdbefunde 99
Abbildung 11: Dauer der dignostischen Abklärung im Verlauf der Jahre 101
Abbildung 12 Übereinstimmung von histologischem Befund I und II im Verlauf der 102
Abbildung 13: Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre 103
Abbildung 14: Übereinstimmung von Progesteronrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre 104
Abbildung 15: Übereinstimmung Her2/neu-Rezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre 105

6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Qualitätsindikatoren der Mammographie....11
Tabelle 2: Qualitätsindikatoren Mammasonographie....11
Tabelle 3: Qualitätsindikatoren interventionelle Techniken....12
Tabelle 4: Qualitätsindikatoren offene Biopsie....12
Tabelle 5: Qualitätsindikatoren Mammapathologie....12
Tabelle 6: Qualitätsindikatoren Diagnostik-opperative Abklärung....13
Tabelle 7: Qualitätsindikatoren apparative Diagnostik-Pathologie....13
Tabelle 8: Qualitätsindikatoren apparative Diagnostik-operative Abklärung- Pathologie....13
Tabelle 9: Qualitätsindikatoren der Diagnosekette....14
Tabelle 10: Absolutes Risiko nach Lebensalter....15
Tabelle 11: weitere Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms....15
Tabelle 12: Beurteilungskategorien für die Mammographie nach BI-RADS™ (ACR 2003)....21
Tabelle 13 Beurteilungskategorien für die Sonographie nach BI-RADS™ (ACR 2003)....23
Tabelle 14: Immunreaktiver Score(IRS) nach Remmele und Stegner....31
Tabelle 15: Umrechnung Hormonrezeptorenexpression in Prozent in IRS....31
Tabelle 16: Bewertung HER-2/neu Immunhistochemie und FISH....34
Tabelle 17: Nukleäres Grading des DCIS....35
Tabelle 18: Grading des DCIS nach WHO (WHO 2003)....36
Tabelle 19: Kriterien des Gradings für das invasive Mammakarzinom....36
Tabelle 20: B-Klassifikation der Mammaläsionen....38
Tabelle 21: pTNM-Klassifiaktion des Mammakarzinoms....39
Tabelle 22: UICC Einteilung nach TNM (www.uicc.org)....40
Tabelle 23: Zuordnung Union International Contre le Cancer (UICC/TNM-Stadieneinteilung) (Singletary et al, 2002)....40
Tabelle 24: Patientinnendaten: Biographische und anamnestische Daten....41
Tabelle 25 Patientinnendaten: Befunde der Mammadiagnostik und Versorgungsdaten....42
Tabelle 26: Befundung der Herceptin-gefärbten Schnitte....48
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Brustkrebsfamilienanamnese und definitiver Histologie der Mammaläsionen....53
Tabelle 28: Häufigkeiten der verschiedenen Ersteingriffe....54
Tabelle 29: Häufigkeiten der verschiedene Zweiteingriffe....55
Tabelle 30: Intervall zwischen Erstkontakt und Histologie I (in Tagen)....55
Tabelle 31: Zeitliches Intervall zwischen Histologie I und Histologie II (in Tagen)....55
Tabelle 32: Zeitliches Intervall zwischen Erstkontakt und Histologie II (in Tagen)....56
Tabelle 33: Inspektion/Palpation: BI-RADS Kriterien....57
Tabelle 34: Mammographie: BI-RADS Kriterien....57
Tabelle 35: Sonographie: BI-RADS Kriterien....58
Tabelle 36: Gesamt- BI-RADS Kriterien....58
Tabelle 37: Zusammenhang von Gesamt- BI-RADS- Beurteilung und konsekutiver Intervention....59
Tabelle 38: Anzahl der entnommenen Stanzzylinder....60
Tabelle 39: Zusammenhang zwischen Größe der Herdbefunde und Anzahl der entnommenen Stanzzylinder....60
Tabelle 40: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Biopsie....61
Tabelle 41: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Biopsie, zusammengefasst in benigne, prämaligne und maligne Läsionen....61
Tabelle 42: Zusammenhang zwischen Art der Intervention und histologischem Ergebnis der Mammaläsionen (Histologie I)....61
Tabelle 43: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Zweiteingriff....62

Tabelle 44: Histologische Befunde der Mammaläsionen nach Zweiteingriff, zusammengefasst in benigne, prämaligne und maligne Läsionen 62
Tabelle 45: Zusammenhang zwischen Art des Zweiteingriffes und endgültigem histologischem Ergebnis der Mammaläsionen (Histologie II) 62
Tabelle 46: Übereinstimmung des histologischen Befundes zwischen Histologie I und Histologie II, (Prozentangaben für den Anteil der Befunde, in denen das Ergebnis der Biopsie [Histologie I] durch den Befund am Tumorextirpationsmaterial [Histologie II] bestätigt wurde) Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmmenden Läsionen 65
Tabelle 47: Übereinstimmung des histologischen Befundes zwischen Histologie I und Histologie II, Prämaligne Befunde wurden als Maligne gewertet 65
Tabelle 48: Übereinstimmung des histologischen Befundes zwischen Histologie I und Histologie II in Bezug auf die Läsionen mit primärsystemischer Therapie. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmmenden Läsionen 65
Tabelle 49: Korrelation BI-RADS der Inspektion und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 67
Tabelle 50: Korrelation BI-RADS der Inspektion und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0-3) und *abklärungsbedürftig* (4-6) 67
Tabelle 51: Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 68
Tabelle 52: Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6) 68
Tabelle 53: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 69
Tabelle 54: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6) 69
Tabelle 55: Korrelation Gesamt-BI-RADS und histologischer Befund I. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 70
Tabelle 56: Korrelation Gesamt-BI-RADS und histologischer Befund I, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6) 70
Tabelle 57: Korrelation von BI-RADS der Inspektion/Palpation und histologischem Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 71
Tabelle 58: Korrelation BI-RADS der Inspektion/Palpation und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0-3) und *abklärungsbedürftig* (4-6) 71
Tabelle 59:Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 72
Tabelle 60: Korrelation BI-RADS der Sonographie und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6) 72
Tabelle 61: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 73

Tabelle 62: Korrelation BI-RADS der Mammographie und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu *nicht abklärungsbedürftig* (0–3) und *abklärungsbedürftig* (4–6) 73
Tabelle 63: Korrelation Gesamt BI-RADS und histologischer Befund II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die richtig eingeschätzten Befunde mit eindeutigem BI-RADS Kriterium und eindeutigem histologischen Befund 74
Tabelle 64: Korrelation Gesamt-BI-RADS und histologischer Befund II, Zusammenfassung der BI-RADS Kriterien zu nicht abklärungsbedürftig (0–3) und abklärungsbedürftig (4–6) 74
Tabelle 65: Verteilung BI-RADS Befunde und endgültiger histologischer Befund 77
Tabelle 66: Verteilung des Gradings der Läsionen in Histologie I 77
Tabelle 67: Verteilung des Gradings der Läsionen in Histologie II 77
Tabelle 68: Übereinstimmung des Gradings zwischen Histologie I und Histologie II, Prozentabgaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Gradingangaben vorliegen (n=482). Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmmenden Läsionen 78
Tabelle 69: Übereinstimmung des Gradings zwischen Histologie I und der Histologie II in Bezug auf die Läsionen mit *primärsystemischer Therapie.* Prozentabgaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Gradingangaben vorliegen (n=48) 79
Tabelle 70: UICC Stadien der Mammaläsionen 79
Tabelle 71: Östrogenrezeptorstatus der Läsionen in Histologie I 80
Tabelle 72: Östrogenrezeptorstatus der bioptisch gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund 80
Tabelle 73: Progesteronrezeptorstatus der Läsionen in Histologie I 81
Tabelle 74: Progesteronrezeptorstatus der bioptisch gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund 81
Tabelle 75: Östrogenrezeptorstatus der Läsionen in der Histologie II 82
Tabelle 76: Östrogenrezeptorstatus der operativ gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund 82
Tabelle 77: Progesteronrezeptorstatus der Läsionen in Histologie II 83
Tabelle 78: Progesteronrezeptorstatus der operativ gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund 83
Tabelle 79: Konkordanz des Östrogenrezeptorstatus in Histologie I und Histologie II. Prozentangaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Östrogenrezeptorwerte vorliegen (n=384). Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der übereinstimmmenden Läsionen 84
Tabelle 80: Konkordanz des Progesteronrezeptorstatus in Histologie I und Histologie II Prozentangaben in Bezug auf die Gesamtheit der Läsionen, für die zwei Progesteronrezeptorwerte vorliegen (n=384). Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der übereinstimmmenden Läsionen 84
Tabelle 81: Konkordanz der kombinierten Steroidrezeptoren in Histologie I und Histologie II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der übereinstimmmenden Läsionen 84
Tabelle 82: Her2/neu-Status der bioptisch gesicherten Läsionen 85
Tabelle 83: Her2/neu-Rezeptorstatus der bioptisch gesicherten Läsionen in Bezug auf den histologischen Befund 85
Tabelle 84: Her2/neu-Rezeptorstatus der operativ gesicherten Läsionen (Histologie II) 86
Tabelle 85: Her2/neu-Rezeptorstatus der Histologie II in Bezug auf den histologischen Befund 86
Tabelle 86: Konkordanz der Her2/neu-Überexpression in Histologie I und Histologie II. Die graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmenden Läsionen. 87
Tabelle 87: Konkordanz des Her2/neu Status in Histologie I und Histologie II, Zusammenfassung von Score 0 und Score 1 zu „negativem Rezeptorstatus“. Die

graue Hinterlegung kennzeichnet die Anzahl der genau übereinstimmenden Läsionen. 88
Tabelle 88: FISH im Rahmen der Histologie I 89
Tabelle 89: FISH im Rahmen der Histologie II 89
Tabelle 90: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des histologischen Befundes 90
Tabelle 91: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Grading 92
Tabelle 92: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Östrogenrezeptorstatus 94
Tabelle 93: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Progesteronrezeptorstatus 96
Tabelle 94: Einfluss der Herdbefundsgröße auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie bezüglich des Her2/neu-Rezeptorstatus 98
Tabelle 95: Anzahl der durchgeführten Interventionen pro Jahr 99
Tabelle 96: Anzahl der durchgeführten Zweiteingriffe pro Jahr 100
Tabelle 97: Dauer der diagnostischen Abklärung im Verlauf der Jahre 100
Tabelle 98: Übereinstimmung der histologischen Befunde von Intervention und Zweiteingriff im Verlauf der Jahre 101
Tabelle 99: Übereinstimmung von Östrogenrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre 102
Tabelle 100: Übereinstimmung von Progesteronrezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre 103
Tabelle 101: Übereinstimmung Her2/neu-Rezeptorstatus I und II im Verlauf der Jahre 104
Tabelle 102: Überprüfte Leitlinien-Kriterien Mammographie 105
Tabelle 103: Überprüfte Leitlinien-Kriterien Mammasonographie 106
Tabelle 104: Überprüfte Leitlinien-Kriterien interventionelle Techniken 107
Tabelle 105: Überprüfte Leitlinien-Kriterien operative Abklärung 107
Tabelle 106: Überprüfte Leitlinien-Kriterien Mammapathologie 108
Tabelle 107: Überprüfte Leitlinien-Kriterien apparative Diagnostik-operative Abklärung 108
Tabelle 108: Überprüfte Leitlinien-Kriterien apparative Diagnostik-Pathologie 108
Tabelle 109: Überprüfte Leitlinien-Kriterien apparative Diagnostik-operative Abklärung-Pathologie 109
Tabelle 110: Überprüfte Leitlinien-Kriterien gesamte Diagnosekette 109

6.5 Tabellarischer Lebenslauf

Name:	Neeße, geb. Lisiak
Vorname	Anne Kathrin
Geburtsdatum:	22. 05.1981
Geburtsort:	Essen
Familienstand:	verheiratet
Schulausbildung:	1986-1990 Grundschule, Essen 1990-1996 Gymnasium, Essen 1997-1998 Bishop's College School, Quebec, Canada 1998-2000 Gymnasium, Essen
Schulabschluss:	Mai 2000 Abitur
Studium:	Ab 2000 Studium der Medizin in Marburg Physikum 2002 1.Staatsexamen 2003 2.Staatsexamen 2006 3.Staatsexamen 2007
Auslandsaufenthalt:	2004-2005: medizinisches Auslandssemester Poitiers, Frankreich
Praktisches Jahr:	1.Tertial Dermatologie Universitätsklinikum Marburg 2.Tertial Innere Medizin King's College London (Großbritannien) und Universitätsklinikum Marburg 3.Tertial Chirurgie Universitätsklinikum Pointe-à-Pitre, Guadeloupe (Frankreich)
Weiterbildung:	Ab 2007 Assistenzärztin in der Weiterbildung im Zentrum für Dermatologie und Venerologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

6.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Geus, Görg, Gotzen, Grau, Griss, Gudermann, Happle, Hasilik, Heeg, Hofmann, Höffken, Hoyer, Jungclas, Kann, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Löffler, Maisch, Mandek, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Oertel, Rausch, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Seyberth, Steiniger, Struder, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Wilke, Wirth, Wulf, Zielke

6.7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Professor Dr. Jackisch für die Überlassung des Dissertations-Themas und die überaus motivierende Betreuung und Unterstützung meiner Arbeit. Er war in allen Phasen des Promotionsprozesses von der anfänglichen Themensuche und Einarbeitung bis hin zur abschließenden Verfassung dieser Arbeit stets Ansprechpartner und engagierter Betreuer.

Den Mitarbeitern des Brustzentrums unter der Leitung von Frau Dr. Albert sowie der Abteilung für senologische Diagnostik, allen voran und stellvertretend Herrn Dr. Duda sei für die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft in allen inhaltlichen und formalen Fragen herzlich gedankt. Die Offenheit und freundliche Atmosphäre der Abteilung ermöglichte mir nicht nur durch den gewährten Zugriff auf Ihre Daten erst das Verfassen dieser Arbeit.

Weiter möchte ich mich bei Frau Dr. Ramaswamy aus dem Institut für Pathologie bedanken, die mir bei Fragen zur mikroskopischen und zytopathologischen Diagnostik stets weiterhalf.

Sehr herzlich gedankt sei auch den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie. Darunter vor allem Herrn Dr. Müller für die kompetente biomathematische Beratung sowie Tilman Görk für den zeitlichen Aufwand und das Engagement, mit dem er mir bei der statistischen und graphischen Analyse meiner Daten zur Seite stand. Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Paul Kaiser, der mich als medizinischer Dokumentar des Studiensekretariats der Universitätsfrauenklinik bei der Bewältigung der großen Menge erfasster Daten, die dieser Arbeit zugrunde liegen, stets fachlich und moralisch unterstützte. Seine sachkundigen Ratschläge sowie die immerwährende Hilfsbereitschaft haben einen erheblichen Teil zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

6.8 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Korrelation bildgebender und histopathologischer Parameter von Mammaläsionen. Resultate der medizinischen Routineversorgung an der Universitätsfrauenklinik Marburg

in der Medizinischen Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Professor Dr. med. U. Wagner ohne sonstige Hilfe selbständig durchgeführt und bei der Abfassung dieser Arbeit keine anderen als in dieser Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem anderen in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den