

Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Albertinen-Krankenhauses
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg
Leitender Arzt Professor Dr. med. M. H. Carstensen

**Die sonographisch gesteuerte, freihändige
Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie von Mammatumoren:
Histologischer und immunhistochemischer Vergleich zwischen Stanz- und
Operationspräparat**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Manthana Stephanie Haritaworn
aus Köln

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich
Medizin der Universität Hamburg
am 8. 12. 2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des
Fachbereichs Medizin der Universität
Hamburg

Prüfungsausschuss

Vorsitzender:
Prof. Dr. M. H. Carstensen

2. Gutachter:
Prof. Dr. F. Jänicke

3. Gutachter:
Prof. Dr. Th. Löning

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1	ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	1
2	EINLEITUNG	2
2.1	Untersuchung der Brust	2
2.2	Minimal-invasive Mammadiagnostik	3
2.3	Die freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie	4
2.4	Klinischer Nutzen der Stanzbiopsie	6
3	MATERIAL UND METHODEN	8
3.1	Patienten	9
3.2	Mammabefunde vor Stanzbiopsie (Tumoreigenschaften)	9
3.3	Durchführung der Stanzbiopsie (Stanzmodalitäten)	11
3.4	Histopathologische Untersuchung	15
3.4.1	Immunhistochemische Aufbereitung von Mammakarzinomen	15
3.4.2	Beurteilungskriterien für immunhistochemische Karzinomeigenschaften	17
3.4.3	Beurteilungskriterien für histologische Karzinomeigenschaften	17
3.5	Vergleich zwischen Stanz- und operativer Biopsie	19
3.6	Statistik	20
4	ERGEBNISSE	21
4.1	Vergleich zwischen Stanz- und Operationsdignität	22
4.1.1	Übereinstimmende Stanz- und OP-Dignität	22
4.1.2	Nicht übereinstimmende Stanz- und OP-Dignität	23
4.1.2.1	Fibroadenome mit Verdacht auf Mammakarzinom am Stanzpräparat	24
4.1.2.2	Mammakarzinome ohne Malignitätszeichen am Stanzpräparat	25
4.1.2.3	Mammakarzinome mit Verdacht auf Malignität am Stanzpräparat	27
4.1.3	Gründe für nicht übereinstimmende Stanz- und OP-Dignität von Mammakarzinomen	28
4.1.3.1	Tumoreigenschaften	29
4.1.3.2	Stanzmodalitäten	30
4.1.3.3	Stanzmaterial	30
4.2	Vergleich zwischen Stanzbiopsie und nicht-invasiver Mammadiagnostik	32
4.3	Stanzbiopsien ohne nachfolgende Operation	33
4.4	Operationen ohne vorangegangene Stanzbiopsie	33
4.5	Verhältnis maligner zu benignen Mammabefunde	35

4.6	Vergleich immunhistochemischer und histologischer Karzinomeigenschaften an Stanz- und OP-Präparat	36
4.6.1	Östrogenrezeptor	36
4.6.2	Progesteronrezeptor	37
4.6.3	Her-2-neu-Proteinüberexpression	39
4.6.4	Grading	39
4.6.5	Tumortyp	40
4.6.6	Analyse nicht übereinstimmender immunhistochemischer/histologischer Ergebnisse	40
5	DISKUSSION	42
5.1	Die Aussagekraft der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie bei benignen Mammabefunden (Spezifität)	42
5.2	Die Aussagekraft der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie bei malignen Mammabefunden (Sensitivität)	44
5.2.1	Bewertung suspekter Stanzbiopsien	45
5.2.2	Sensitivität und Tumorhistologie	46
5.2.3	Sensitivität und Handling der Stanzbiopsie für den Kliniker	47
5.2.4	Sensitivität und Tumorgroße	48
5.2.5	Sensitivität und Verwertbarkeit des Stanzmaterials für den Pathologen	48
5.2.6	Sensitivität und Anzahl der Stanzzyylinder	49
5.2.7	Sensitivität und Dicke der Stanznadel	50
5.2.8	Sensitivität und Steuerung der Stanzbiopsie	50
5.2.9	Sensitivität und Inzidenz maligner Befunde	52
5.2.10	Indikationen der Stanzbiopsie	53
5.3	Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Diagnostik	53
5.4	Prognostische Faktoren: Stanzbiopsie und OP-Präparat im Vergleich	54
5.4.1	Hormonrezeptorstatus	55
5.4.2	Her-2-neu-Proteinüberexpression	57
5.4.3	Tumorgrading	58
5.4.4	Histologischer Tumortyp	60
5.5	Komplikationen der Stanzbiopsie	61
6	ZUSAMMENFASSUNG	63
7	LITERATURVERZEICHNIS	64
8	ANHANG	73
8.1	Dokumentationsbogen	73
8.2	Verzeichnis von Abbildungen und Tabellen	74

Abkürzungsverzeichnis

ADH	atypische ductale Hyperplasie
bzw.	Beziehungsweise
DCIS	ductales Carcinoma in situ
d.h.	das heißt
evtl.	Eventuell
HGS	freihändig sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie
incl.	Inclusive
IRS	Immunreaktiver Score
Kap.	Kapitel
neg.	negativ(er/e/ es)
OP	Operation
ÖR	Östrogenrezeptor
q3w	Wiederholung im Abstand von 3 Wochen
palpator.	Palpatorisch
pos.	positiv(er/e/ es)
Pat.	Patientin
PR	Progesteronrezeptor
S.	Seite
s.	Siehe
s.o.	siehe oben
sog.	so genannt
stereotakt.	Stereotaktisch
s.u.	siehe unten
u.a.	unter anderem
US	Ultraschall
u.U.	unter Umständen
vs.	Versus
vgl.	Vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.Z.	zur Zeit

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie der Mamma (HGS) wurde Anfang der neunziger Jahre eingeführt. Die histologische Klärung der Dignität unklarer Mammaläsionen erfolgt trotzdem noch häufig durch offene Biopsien, die mit Hilfe der HGS vermieden werden könnten. Darüber hinaus kann die Stanzbiopsie weitere histologische und immunhistochemische Informationen liefern.

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um die Praktikabilität und die Aussagekraft der freihändigen, sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie anhand der Ergebnisse einer mittelgroßen, gynäkologischen Abteilung während der ersten beiden Jahre seit ihrer Einführung in diese Klinik darzustellen.

Im einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Liefern die freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS) durchführende Kliniker (Gynäkologe) und der das Stanzbiopsat analysierende Pathologe nach kurzer Einarbeitungszeit verlässliche Ergebnisse?
2. Bei wie vielen Mammabefunden kann die histologische Klärung per HGS erfolgen?
3. Wie hoch ist der Anteil an Mammakarzinomen, der mit Hilfe der HGS präoperativ zu sichern ist (Sensitivität der HGS)?
4. In wie weit stimmt die Histologie benigner Befunde an HGS- und Operations(OP)-Präparaten überein (Spezifität der HGS)?
5. Welche Voraussetzungen müssen gegeben sein, damit sich Arzt und Patient auf das histologische Ergebnis der HGS verlassen können? Lässt sich ein falsch benignes Stanzergebnis (z.B. sampling error) durch Patienten-/Tumoreigenschaften oder Untersuchungsmodalitäten voraussagen?
6. In wie weit stimmen Östrogen- und Progesteronrezeptor, Her-2-neu-Proteinüberexpression, Tumorgading und Tumortyp eines Mammakarzinoms am Stanz- und am OP-Präparat überein? Könnte auf die Hormonrezeptor- und die Her-2-neu-Bestimmung am OP-Präparat zugunsten der Bestimmung am Stanzpräparat verzichtet werden?

2 Einleitung

Das Mammakarzinom ist in der westlichen Industriegesellschaft die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jede neunte deutsche Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Jährlich erkranken in Deutschland 45 000 Frauen neu und 18 000 Frauen sterben jedes Jahr an Brustkrebs (Becker 2001, Steller et al. 1994).

Entsprechend sensibilisiert sind Frauen wie Ärzte, jeden Brustkrebs frühestmöglich in einem noch kurablen Stadium zu erkennen. Immer mehr Frauen nehmen die Angebote an Vorsorgeuntersuchungen wahr und immer mehr Ärzte (Spezialisten wie Hausärzte) raten ihren Patientinnen ausdrücklich hierzu.

2.1 Untersuchungen der Brust

Vorsorge

Die gängigen Vorsorgeuntersuchungen umfassen die Selbstuntersuchung durch die Patientin, die klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation) durch den Arzt und die Mammographie (Newman 1997, Schleicher 1995).

Der weitaus größte Anteil an Mammakarzinomen wird noch immer von den Patientinnen selbst entdeckt. Mehr als die Hälfte der Mammakarzinome wird durch Selbstuntersuchung festgestellt, knapp 15% durch die ärztliche Tastuntersuchung und bislang nur ein gutes Viertel der Fälle durch die Mammographie (Schleicher 1995, Tumorzentrum Aachen 2000). Durch die Selbstuntersuchung wie auch die ärztliche, klinische Untersuchung fallen jedoch vorwiegend Mammakarzinome auf, die bereits tast- oder gar sichtbar sind und sich dementsprechend häufig schon in einem fortgeschritteneren Stadium befinden.

Mammographie-Screening

Die Mammographie hingegen kann kleinste Karzinome und sogar Krebsvorstufen (d.h. DCIS, ADH) abbilden. Die frühzeitige Diagnose eines Mammakarzinoms durch Screening-Mammographien soll die Mortalität an Brustkrebs um bis zu 40% senken können (Feig 1999, Frischbier et al. 1994, Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996, Kerlikowske et al. 1995). Die deutsche Gesellschaft für Senologie rät daher jeder Frau ab fünfzig Jahren zu zweijährlichen, jeder Frau zwischen vierzig und fünfzig Jahren zu ein- bis zweijährlichen Vorsorge-Mammographien (Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996, Schulz et al. 2003).

Ein flächendeckendes Mammographie-Screening wird zwar immer wieder gefordert, jedoch aufgrund ungünstiger Kosten-Nutzen-Analysen von seiten der Krankenkassen und der Gesundheitspolitik bisher abgelehnt. Dennoch wurden in Deutschland schon im Jahre 2002 jährlich vier bis sechs Millionen Mammographien durchgeführt (Süddeutsche Zeitung 2002), mit steigender Tendenz und zu einem erheblichen Teil zum Selbstkostenpreis. Ergänzend zur Mammographie wird, insbe-

sondere bei jungen oder hormonsubstituierten Patientinnen mit dichtem Drüsengewebe, die Mammasonographie durchgeführt.

Je mehr Frauen die senologische Vorsorge wahrnehmen, desto mehr Mammaläsionen werden erwartungsgemäß entdeckt. Doch hinter weniger als jedem vierten auffälligen Befund verbirgt sich ein Brustkrebs (Lauterbach 2002).

Klinische, mammographische und sonographische Dignitätskriterien sind nicht immer eindeutig. Auch weiterführende, bildgebende Untersuchungen, wie beispielsweise die Kernspintomographie, vermögen nicht sicher zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden (Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996).

Daher ist in einer wachsenden Zahl von Fällen eine histologische Abklärung geboten.

2.2 Minimal-invasive Mammadiagnostik

Vermeidung von Operationen

Die histologische Abklärung eines auffälligen Mammabefundes erfolgt noch immer häufig durch die operative Exzision. Allerdings handelt es sich bei nur jeder dritten bis vierten Gewebentnahme aus der Brust tatsächlich um ein Mammakarzinom (Dowlatshahi et al. 1991, Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996, Frischbier et al. 1994, Lauterbach 2002).

In den meisten Fällen könnte eine nicht-operative Biopsie aus einer unklaren Mammaläsion den Beweis von Benignität oder Malignität erbringen. In der minimal-invasiven Mammadiagnostik (auch „interventionelle Mammadiagnostik“ oder „geschlossene Biopsie“ genannt) werden repräsentative Proben aus abzuklärenden Mammabefunden gewonnen, wodurch ein Großteil an Operationen vermieden wird (Fornage 1999, Liberman et al. 1998).

S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung

Die Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (S3-Leitlinie) sieht vor, dass mindestens 70% aller nicht-palpablen Mammakarzinome präoperativ durch interventionelle Methoden gesichert werden sollen (Schulz et al. 2003).

Abhängig von der Größe und Konsistenz sowie von den bildgebenden Eigenschaften einer Mammaläsion stehen unterschiedliche Methoden zur histologischen Abklärung zur Verfügung.

Die Steuerung geschlossener Biopsien erfolgt stereotaktisch (zumeist unter mammographischer, aber auch unter sonographischer oder kernspintomographischer Kontrolle) oder freihändig (unter sonographischer oder palpatorischer Kontrolle).

Stereotaxie

Stereotaktische Biopsiemethoden erfordern aufwendige Apparate wie beispielsweise spezielle Röntgeneinrichtungen mit stereotaktischem Tisch (sog. Mammotome). Computergesteuert wird eine Mammaläsion durch mammographische, sonographische oder kernspintomographische Berechnung ihrer Koordinaten dreidimensional lokalisiert und daraufhin automatisch biop-

tiert. So können z.B. rein mammographisch darstellbare Läsionen (häufig zu finden als suspekter Mikrokalk) stereotaktisch gezielt biopsiert und histologisch untersucht werden (Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996).

Verbreitete interventionelle Biopsietechniken sind Vakuum- und Stanzbiopsien sowie die Feinnadel-Aspiration.

FNA

Durch die Feinnadel-Aspiration (FNA) werden lediglich einzelne Zellen gewonnen. Sie erfordert große Erfahrung besonders von seiten des Pathologen. Aussagen über die Invasivität eines Tumors sind bei nicht im Zellverband vorliegenden Tumorzellen nur bedingt möglich. Zudem sind die Sensitivität und die Spezifität der Stanzbiopsie gegenüber der FNA deutlich höher (Chuo u. Corder 2003, Hatada et al. 2000, Shannon et al. 2001, Staren u. O'Neill 1999). Daher ist die Feinnadel-Aspiration weitgehend durch die Stanzbiopsie ersetzt worden (Clarke et al. 2001, Junkermann et al. 1993).

Vakuumbiopsie

Per Vakuumbiopsie werden ebenso wie per Stanzbiopsie kleine Gewebezylinder mit Tausenden von Zellen im Zellverbund entnommen, anhand derer Aussagen hinsichtlich der Histologie und eventuellen Invasivität der biopsierten Läsion möglich sind.

Die Vakuumbiopsie bedient sich eines Hochgeschwindigkeitsrotationsmessers mit einer Spezialnadel mit einem Durchmesser von in der Regel 11 Gauge (Scheler et al. 2000). Die Biopsienadel wird in die zu entfernende Läsion appliziert, die in der Spezialnadel rotierende Klinge vorgeschoben und die Gewebeprobe komplett ausgestanzt, während das Gewebe per Sog zunächst in die Biopsienadel und dann in eine Sammelkammer transportiert wird. Unter Verwendung größerer Biopsienadeln und kontinuierlicher Gewebeexzision ist durch die Vakuumbiopsie im Gegensatz zur Stanzbiopsie die komplette Entfernung eines auffälligen Mammabefundes bis zu einer gewissen Größe (z.B. 2 cm) möglich. Die komplette Exzision ist bei deutlich benignen Befunden, z.B. mit dem ABBI- (Advanced Breast Biopsy Instrumentation-) System, durchaus indiziert. Bei malignen Befunden dagegen kann eine komplette Exzision zu Problemen hinsichtlich der Resektionsränder führen, da eine R0-Resektion für den Pathologen bei multiplen Stanzzyllindern nicht sicher zu beurteilen ist und mikroskopische Tumorreste bei der Operation schwierig zu lokalisieren sind (Scheler et al. 2000, Wedegartner et al. 2001).

2.3 Die freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie

Sonographisch sicher darstellbare Mammaläsionen können in der Regel einfach mit Hilfe der freihändigen, sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS) abgeklärt werden. Erste Studien über die freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie der Mamma (HGS) wurden Anfang der 90er Jahren veröffentlicht (Parker et al. 1993, Rotten et al. 1993).

Technische Voraussetzungen	<p>Technische Voraussetzungen für die HGS sind ein Sonographiegerät mit einem 7-10 MHz-Linearschallkopf und ein Stanzgerät (Ohlinger 2001).</p> <p>Als Stanzgerät wird standardmäßig ein Handstanzgerät mit Federmechanismus benutzt, das eine Stanznadel mit einem Durchmesser von 14-20 Gauge mit etwa 100 km/h Geschwindigkeit ca. 1-2 cm weit ins Gewebe vorschießt und auf diese Weise Gewebezylinder aus dem abzuklärenden Mammabefund herausstanzt.</p>
HGS vs. Vakuumbiopsie	<p>Im Vergleich zur Vakuumbiopsie ist die HGS mit weniger apparativem Aufwand und erheblich weniger Kosten verbunden. Das HGS-Stanzgerät wiegt ungefähr halb so viel wie das Vakuumbiopsiegerät und ist entsprechend bequemer freihändig zu handhaben (Scheler et al. 2000). Die durch Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie gewonnenen Gewebezylinder haben zwar einen geringeren Durchmesser als die der Vakuumbiopsie. Sie können aber genauso mit konventionellen, histologischen Techniken aufgearbeitet werden und weisen für den Histopathologen in den allermeisten Fällen ausreichend Material auf, um zwischen Benignität und Malignität einer Läsion zu unterscheiden. Im Falle eines Karzinoms können außerdem Invasivität und Differenzierungsgrad definiert werden (Buchberger et al. 2002, Shannon et al. 2001). Für die Abklärung von Mikrokalk gilt die Vakuumbiopsie allerdings als effizienter als die Stanzbiopsie (Zannis u. Aliano 1998).</p>
Freihändig-sonographisch vs. stereotaktisch	<p>Bei sonographisch gut darstellbaren Mammabefunden wird meist der freihändigen, sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS) der Vorzug gegenüber stereotaktischen Methoden gegeben (Britton et al. 1997, Doyle et al. 1998, Fornage 1999, Schoonjans u. Brem 2001).</p> <p>Vorteile der HGS gegenüber stereotaktischen Verfahren sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• geringerer apparativer Aufwand• niedrigere Kosten• weniger Zeitaufwand• Verzicht auf komprimierende Fixierung der Brust• weniger Schmerzen• keine Strahlenexposition <p>(Doyle et al. 1998, Liberman et al. 1999, Liberman et al. 1998, Mainiero et al. 2002).</p> <p>Ein weiterer Vorteil des freihändigen gegenüber dem stereotaktischen Verfahren ist, dass der kürzeste Weg zur Läsion gewählt und die Nadelposition während der gesamten Untersuchung verfolgt werden kann (Fornage 1999, Mainiero et al. 2002).</p> <p>In einem Vergleich zwischen stereotaktischen und freihändigen, sonographisch gestützten Punktionsverfahren war die Erfolgsrate für beide Methoden gleich hoch (96% vs. 94,5%) (Smith et al. 2002).</p>
Immunhistochemie	<p>Zusätzlich können Stanzzyylinder immunhistochemische Informationen von Mammakarzinomen liefern. Stanzzyylinder können ebenso wie Operationspräparate immunhistochemisch angefärbt werden. Durch Zusetzen von Reagenzien (z.B. mo-</p>

noklonaler Antikörper) können Hormonrezeptoren und Her-2-neu-Proteinüberexpression an den Zellen der Stanzzyylinder bestimmt werden, was präoperativ sowohl von prognostischer als auch von therapeutischer Relevanz ist (Connor et al. 2002, Denley et al. 2001, Di Loreto et al. 1996, Jacobs et al. 1998, Kaya et al. 2001, Mayer et al. 1999, Mueller-Holzner et al. 2001, Zidan et al. 1997).

2.4 Klinischer Nutzen der Stanzbiopsie

Die freihändig durchgeführte, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS) ist eine wertvolle Ergänzung in der Mammadiagnostik sonographisch darstellbarer Mammabefunde und äußerst hilfreich im Hinblick auf die Operationsindikation. Denn das Wissen um die Dignität eines Befundes erleichtert sowohl der Patientin als auch dem Arzt die Vorbereitung auf die Operation.

Benigner Befund

Patientinnen mit benignem, histologischem Befund kann die Operation in den meisten Fällen erspart werden. So werden Hospitalisation, Schmerzen, Narben, die die spätere Mammadiagnostik erschweren können, und zusätzliche Kosten vermieden (Dahlstrom et al. 1996, Fuhrman et al. 1998, Kaye et al. 1994, Liberman et al. 1998).

Bei einem präoperativ als benigne gesicherten Mammatumor, der aufgrund seiner Größe oder Lokalisation der Exstirpation bedarf, kann sich die Patientin in Ruhe auf die Operation vorbereiten. Der Arzt seinerseits kann den Tumor sicher durch gewebesparende Ausschälung entfernen. Eine nicht-operative Entfernung der Läsion ist, im Gegensatz zur Vakuumbiopsie, durch die HGS nicht möglich.

Maligner Befund

Bei einem präoperativ gesicherten Mammakarzinom kann gemeinsam mit der Patientin die definitive Operation geplant werden. Die kurative Operation eines Mammakarzinoms kann in den meisten Fällen einzeitig erfolgen (Liberman et al. 2002). Auf der Basis des histologisch nachgewiesenen Brustkrebses kann der Patientin sorgfältig das Für und Wider einer brusterhaltenden Therapie und einer Mastektomie erklärt werden. Im Falle einer geplanten Ablatio mammae hat die Patientin, für deren Identität die Brust als sekundäres Geschlechtsmerkmal im Allgemeinen eine besondere Rolle spielt, die Möglichkeit, sich auf den endgültigen Verlust ihrer Brust vorzubereiten. Zudem kann sie ausführlich zu der z.Z. beim Mammakarzinom noch standardmäßig durchgeführten Axilladisektion mit ihren Risiken und postoperativen Beschwerden aufgeklärt werden. Umständliche Operationsaufklärungen („Falls es ein Krebs ist, dann“ oder „wenn es doch kein Krebs ist, dann“) werden vermieden.

Einsparungen

Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen und zweizeitige Operationen können auf ein Minimum beschränkt werden. Der Patientin können seelische Unsicherheiten und eine zweite Narkose erspart werden. Die Dauer des operativen Eingriffes und des Krankenhausaufenthaltes können reduziert, Narkose- und Wartezeiten des Personals im Operationssaal gekürzt und

Multimorbidität	<p>Kosten verringert werden (Lieberman et al. 2002, Lieberman et al. 1998). U.U. wird auch bei einem präoperativ gesicherten Mammakarzinom von einer Operation gänzlich abgesehen.</p>
Neoadjuvante Chemotherapie	<p>An Patientinnen mit ausgeprägter Multimorbidität und eingeschränkter Narkosefähigkeit oder bei im Vordergrund stehender Fernmetastasierung ist eine operative Karzinomentfernung nicht immer von Vorteil bzw. überhaupt möglich. Jedoch können anhand der Stanzbiopsie Tumoreigenschaften wie Hormonabhängigkeit, Her-2-neu-Proteinüberexpression und Differenzierungsgrad bestimmt werden, angesichts derer eine palliative Hormon-, Chemo- oder Antikörpertherapie eine befriedigende Alternative zur Operation darstellen kann.</p> <p>Eine ähnliche Rolle spielt die präoperative Stanzbiopsie für die Planung einer neoadjuvanten Therapie: Bei T4-Mammakarzinomen mit Haut- oder Thoraxinfiltration, bei T3-Karzinomen mit Wunsch nach Brusterhalt sowie bei im Vordergrund stehender Fernmetastasierung liefert die Stanzbiopsie wiederum die histologische Sicherung und zusätzlich Informationen über Tumoreigenschaften, die das Ansprechen des Karzinoms auf eine neoadjuvante zumeist Chemotherapie, aber auch Hormon- oder Herceptintherapie prognostizieren lassen. Auf diese Weise wird ohne vorhergehende Operation eine gezielte neoadjuvante Therapie zum Down-Staging primär inoperabler oder nicht brusterhaltend zu operierender Mammakarzinome bzw. zur Verkleinerung von Metastasen möglich.</p> <p>In die Zukunft blickend ist eines Tages vielleicht eine gezieltere Chemotherapie möglich. Wenn die individuelle Ansprechrate eines Karzinoms auf unterschiedliche Zytostatika in vitro, z.B. im Rahmen einer Chemosensitivitätstestung (Metzger et al. 2001), bestimmt werden kann, dann gewiss auch an Stanzzy lindern, und möglicherweise werden Mammakarzinom-Patientinnen am Ende ganz ohne Operation geheilt werden können.</p>

3 Material und Methoden

Einführung der HGS

In der gynäkologischen Abteilung unserer mittelgroßen, nord-deutschen Klinik wurde die Stanzbiopsie Ende 1999 eingeführt. Nach den ersten zehn bis fünfzehn Stanzbiopsien, auf die ausnahmslos die operative Exzision folgte, wurden seit Beginn des Jahres 2000 sämtliche Stanzbiopsien zur internen Qualitätssicherung dokumentiert. Zeitgleich wurde die histologische Aufarbeitung der Mamma-Stanzbiopsate in unserer kooperierenden Pathologie, einer mittelgroßen Abteilung des städtischen Krankenhauses in der Nachbarstadt, eingeführt, die im folgenden alle Stanzpräparate aufarbeitete und befundete.

Mammabiopsien der Jahre 2000-2001

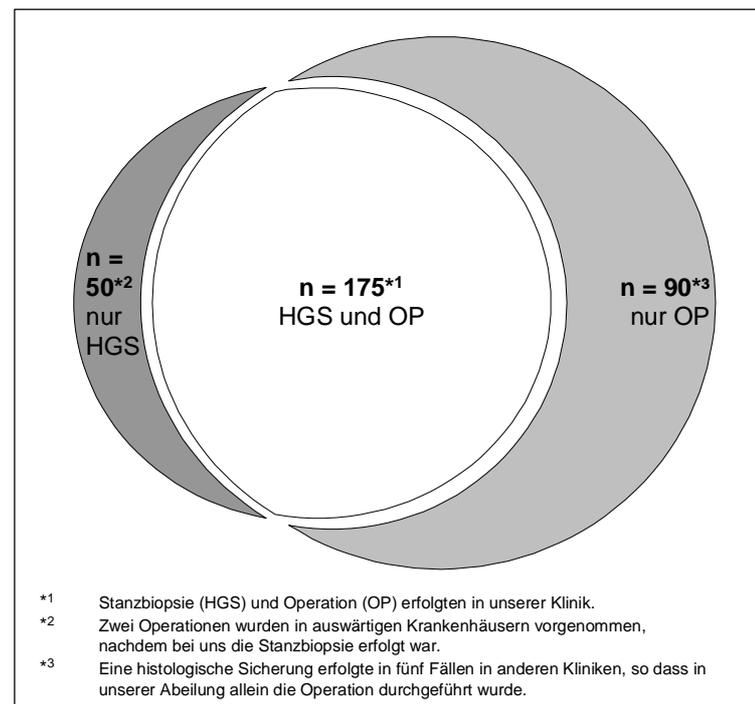
Ausgewertet wurden die Daten aller Mammabiopsien aus den Jahren 2000 und 2001. In diesem Zeitraum wurden in unserer Abteilung histologische Proben aus 315 Mammaläsionen von insgesamt 292 Patienten gewonnen:

- 225 freihändig durchgeführte, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien (HGS) und
- 265 operative Gewebeexstirpationen aus der Mamma.

Auf 175 Stanzbiopsien folgte die operative Entfernung des betreffenden Mammabefundes in unserer Klinik, d.h. aus 175 Mammaläsionen wurden Histologien per Stanzbiopsie und per Operation gewonnen (s. Abbildung 1).

50 Läsionen wurden ausschließlich gestanzt. 90 Läsionen wurden primär operiert.

Abbildung 1: Verteilung von Stanz- und operativen Biopsien in unserer Abteilung (Jahre 2000 - 2001)



Intervall zwischen Stanzbiopsie und Operation

Die meisten Operationen erfolgten ein bis drei Tage nach der Stanzbiopsie. Durchschnittlich lagen 5,7 Tage zwischen Operation und Stanzbiopsie (Median = 2 Tage, Maximum = 150 Tage).

Einer neoadjuvanten Chemotherapie (drei Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid 90/600 q3w zwischen Stanzbiopsie und Operation) unterzogen sich zwei Patientinnen.

3.1 Patienten

An 202 Patienten mit sonographisch darstellbaren Mammaläsionen wurden während eines Zeitraumes von zwei Jahren (2000 und 2001) insgesamt 225 freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien (HGS) durchgeführt.

Alter, Geschlecht

Die Patienten waren zwischen 20 und 90 Jahre alt (mittleres Alter 56 Jahre) und zu über 99% weiblich. Nur eine Mamma-Stanzbiopsie wurde einem Mann entnommen.

Stanzbiopsien pro Patient

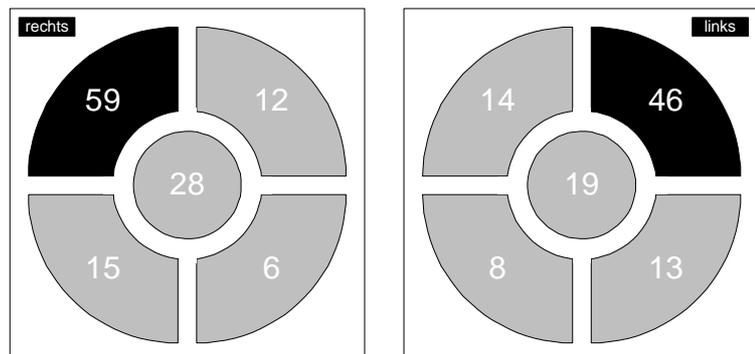
Mehr als einer Stanzbiopsie-Reihe unterzogen sich 22 Patientinnen: sechzehn Patientinnen mit multizentrischen Läsionen, eine Patientin mit multifokaler Läsion und zwei Patientinnen mit beidseitigen Mammaläsionen. Zwei Patientinnen wurden mehrere Monate nach erfolgter Tumorexstirpation ein zweites Mal gestanzt aufgrund des Verdachts auf ein Rezidiv. Bei einer Patientin wurde die Stanzbiopsie aus derselben Mammaläsion am nächsten Tag wiederholt, da die erste HGS ein unklares Ergebnis bei klinisch und apparativ hoch suspektem Mammabefund erbrachte.

Die übrigen 180 Patientinnen wurden mit einer einzigen Stanzbiopsie-Reihe aus ein und derselben Mammaläsion versehen.

3.2 Mammabefunde vor Stanzbiopsie (Tumoreigenschaften)

Lokalisation

105 Stanzbiopsien erfolgten aus der linken, 120 aus der rechten Brust. Oben außen lokalisiert waren 105 Mammaläsionen, unten außen 28, oben innen 26, unten innen 14 und zentral 47. In vier Fällen befand sich der Befund in der linken Axilla, in einem Fall fehlte die Angabe der Lokalisation.



	<p>Der Abstand des Tumors zu Haut und Thoraxwand betrug zwischen 0 und 5 cm (mittlerer Thoraxwandabstand 0,9 cm, mittlerer Hautabstand 1,3 cm).</p>
Palpation	<p>In 168 Fällen war der zu stanzende Mammabefund palpabel: Bei 27 Tumoren handelte es sich um einen als benigne imponierenden, bei 94 um einen suspekten Tastbefund. Eine Verdichtung ließ sich bei 47 Patientinnen palpieren. 56 Mammaläsionen waren ohne Tastbefund. Bei einer Patientin fehlten Angaben zur Palpation.</p>
Mammographie	<p>Ein Mammographiebefund war bei 213 Stanzbiopsien dokumentiert. Die Mammographien wurden sowohl in unserer Klinik als auch extern durchgeführt.</p> <p>Die mammographischen Befunde wurden gemäß des „Breast Imaging Reporting And Data Systems“ (BI-RADS) klassifiziert. BI-RADS 0 entspricht hierbei einer nicht ausreichend beurteilbaren Mammographie, BI-RADS 1 einer unauffälligen Mammographie, BI-RADS 2 einem eindeutig benignen Befund, BI-RADS 3 einem wahrscheinlich benignen Befund, BI-RADS 4 einem womöglich malignen Befund und BI-RADS 5 einem wahrscheinlich malignen Befund (American College of Radiology 1995).</p> <p>Ein benigner Herd (BI-RADS 2) wurde in 26 Mammographien gesehen, ein suspekter in 121 Mammographien (BI-RADS 4-5). 38 Mammographien waren unauffällig (BI-RADS 1), 28 Mammographien schienen unklar (BI-RADS 3).</p>
Mammasonographie	<p>Der sonographische Aspekt von 143 Mammaläsionen war suspekt, von 31 unklar. 50 Mammabefunde boten sonographische Kriterien, die eher für Benignität sprachen. Bei einer Stanzbiopsie fehlten Angaben über sonographische Dignitätskriterien.</p>
Tumorgroße	<p>Die Tumoren maßen im Ultraschall durchschnittlich 2,2 cm (Minimum = 0,4 cm, Maximum = 9 cm, Median = 1,5 cm), wobei der mittlere Durchmesser als Wurzel aus der Tumorfläche errechnet wurde. Die Tumorfläche schwankte zwischen 16 und 8100 mm² (Mittelwert = 476 mm², Median = 225 mm², gemessen als Produkt aus maximalen Durchmessern in zwei Ebenen).</p> <p>Zwei Tumoren maßen unter 0,5 cm, 19 Tumoren 0,5 bis 1 cm und fünf mehr als 5 cm. Angaben zur sonographischen Tumorgroße fehlten in 22 Fällen.</p>

3.3 Durchführung der Stanzbiopsie (Stanzmodalitäten)

	<p>Die freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie wurde Ende 1999 in unsere Abteilung eingeführt. Nach den ersten 10-15 Untersuchungen wurde ab dem Jahr 2000 für jede Stanzbiopsie ein Dokumentationsbogen (s. Anhang) ausgefüllt und in Kopie mit dem Stanzpräparat an den Pathologen versandt.</p>
Vorbereitung der Biopsie	<p>Stanzbiopsien erfolgten nach exakter, sonographischer Darstellung der abzuklärenden Mammaläsion.</p> <p>Als Kontraindikationen gegen eine Stanzbiopsie wurden zunächst Allergien gegen Lokalanästhetika, Gerinnungsstörungen und die Einnahme gerinnungsfördernder Medikamente ausgeschlossen.</p> <p>Zum Einführen von Stanz- bzw. Führungsnadel wurde die Punktionsstelle mit wenigen Millilitern Prilocainhydrochlorid 1% anästhesiert. Parallel zum Schallkopf wurde die Nadel dann unter sonographischer Kontrolle durch die Haut unmittelbar an den Tumor appliziert (s. Abbildung 2a und b).</p>
Gerätetechnik	<p>Der sonographischen Darstellung und Steuerung diente das Ultraschallgerät „Logiq 500“ der Firma Kranzbühler mit einem 4 cm breiten 10-15MHz – Linear-Schallkopf.</p> <p>Stanzapparat war das BIP High speed – multi - Gerät der Firma BARD mit einem Nadel-Vorschub von 15 bzw. 22 mm.</p> <p>Verwendet wurden Stanznadeln der Dicke 16 Gauge (Nadeldurchmesser 1,6 mm) bzw. 18 Gauge (Nadeldurchmesser 1,2 mm) mit einer Länge von 10 und 13 cm mit und ohne Führungshilfe. Bevorzugt wurden hierbei Nadeln mit 16 Gauge (in 64% der Biopsien) und 10 cm Länge (in 66% der Biopsien) mit Führungshilfe (in 85% der Biopsien).</p>
Durchführender Arzt	<p>Die Stanzbiopsien wurden von insgesamt vier Ärzten der Abteilung für Gynäkologie (zwei Fachärzten und zwei Ärzten in Weiterbildung) durchgeführt. 82% der Stanzbiopsien (n=184) erfolgte durch den spezialisierten Arzt, der auch die senologische Sprechstunde hielt.</p> <p>Bei 79 Stanzbiopsien assistierte ein zweiter Arzt, 123 Stanzbiopsien erfolgten ohne Assistenz. In 23 Fällen fehlten Angaben über eine eventuelle Assistenz.</p>
Handling	<p>Die Durchführbarkeit der Stanzbiopsie (Handling) wurde in 79 Fällen als erschwert bezeichnet aufgrund</p> <ul style="list-style-type: none">• geringer Tumorgröße (n=25)• ungünstigen Tumorsitzes (n=39)• schlechter sonographischer Darstellbarkeit des Tumors während der Stanzbiopsie (n=36) <p>(Mehrfachnennungen in 23 Fällen). 123 Stanzbiopsien wurden als leicht durchführbar bezeichnet (61%). In 23 Fällen fehlte eine Dokumentation über die Durchführbarkeit.</p>

Abbildung 2a: Ultraschallbild mit Führungsnadel am Tumor

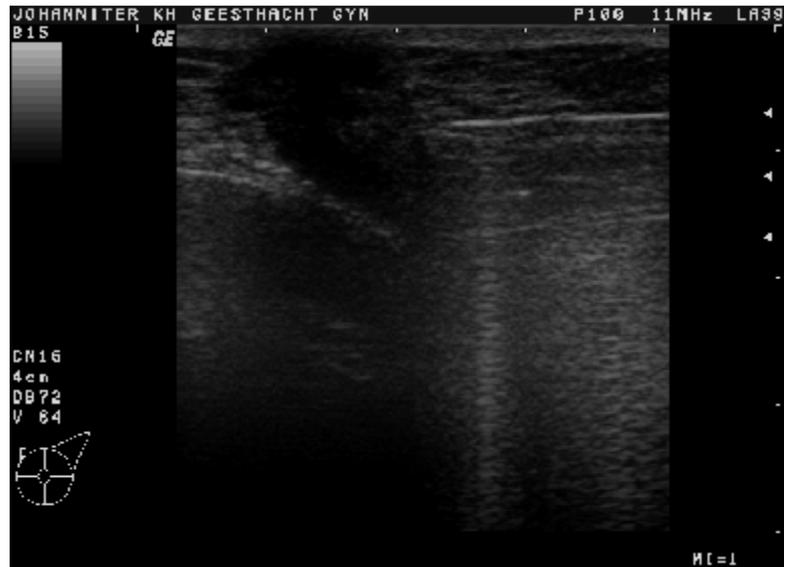
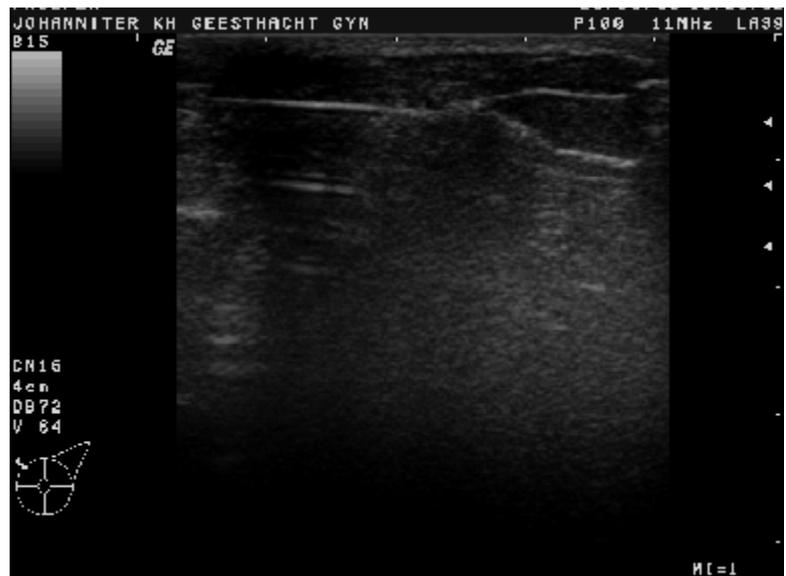


Abbildung 2b: Ultraschallbild mit Stanznadel im Tumor



Stanzmaterial	<p>Pro Stanzbiopsie-Reihe wurden im Mittel 3,6 Stanzzylinder entnommen (Median 4 Zylinder, Maximum 5 Zylinder). Das Abbrechen der Untersuchung nach weniger als vier herausgestanzten Zylindern war zumeist patientenbedingt bei stärkeren Schmerzen (n=11).</p> <p>Die Materialmenge pro Reihe, d.h. die Länge des gesamten Stanzmaterials aus einem Herd, betrug 0,5 bis 6 cm (Mittelwert = 2,7 cm, Median = 2,5 cm).</p> <p>Die Verwertbarkeit des Stanzmaterials wurde vom Pathologen für 211 Präparate als gut, für sechs Präparate als mäßig und für acht Präparate als schlecht bezeichnet. Die Abbildungen 3a und 3b zeigen Beispiele für einen gut und einen schlecht verwertbaren Stanzzylinder (s. Abbildung 3a und b).</p>
Erwartete Dignität	<p>Ein Karzinom bzw. DCIS wurde anhand des Gesamteindrucks, der auf dem klinischen (Palpation, Anamnese) und apparativen Aspekt des Tumors (Mammographie, Mammasonographie) sowie auf der makroskopischen Konsistenz des Stanzmaterials basierte, in 151 Fällen erwartet. Bei zehn Stanzbiopsien fehlte hierzu die Angabe.</p>
Komplikationen	<p>Bis auf eine Hämatombildung, die bei einer Patientin zur vorzeitigen Beendigung der Stanzbiopsie führte, trat keine Komplikation auf.</p>

Tabelle 1:

Daten zur Stanzbiopsie	
Gesamtzahl an Stanzbiopsien aus den Jahren 2000-2001	n = 225
Patientenzahl	n = 202
Tumordurchmesser* ¹	Mittelwert = 2,2 cm
< 0,5 cm	n = 2
0,5 – 1 cm	n = 19
1 – 5 cm	n = 177
> 5 cm	n = 5
Anzahl Stanzzylinder pro Stanzbiopsie	Mittelwert = 3,6
Materialmenge pro Stanzbiopsie	Mittelwert = 2,7cm
erschwertes Handling der Stanzbiopsie* ²	n = 79
Verwertbarkeit des Stanzmaterials	
gut	n = 211
mäßig	n = 6
schlecht	n = 8
Malignitätsverdacht	
palpatorisch	n = 94
mammographisch	n = 121
mammasonographisch	n = 143
Gesamteindruck* ³	n = 151

*¹ - in 22 Fällen fehlende Dokumentation des sonographisch gemessenen Tumordurchmessers

*² - in 23 Fällen fehlende Dokumentation von leichtem vs. erschwertem Handling

*³ - in 10 Fällen fehlende Dokumentation von erwarteter Dignität, basierend auf dem Gesamteindruck

Abbildung 3a: Gut verwertbarer Stanzzylinder eines Mammakarzinoms mit tubulären Strukturen und scharfen Schnittkanten

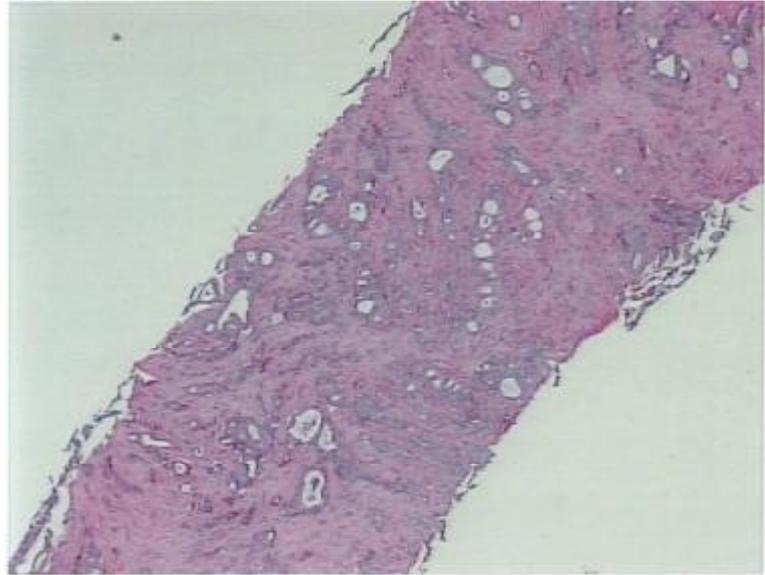
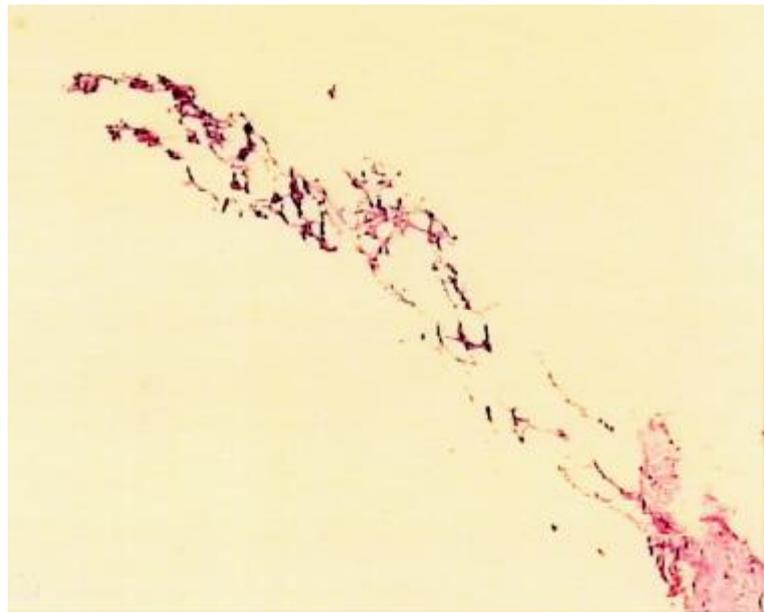


Abbildung 3b: Schlecht verwertbarer Stanzzylinder mit weitgehend zerrissemem Material ohne sicheren Nachweis eines Karzinoms



3.4 Histopathologische Untersuchung

Die histopathologische Untersuchung der Stanz- und Operationspräparate erfolgte generell durch die kooperierende, pathologische Abteilung eines benachbarten Krankenhauses.

Die in Formalin eingelegten Stanzzyylinder wurden im Schnellverfahren (über 4,5 Stunden im „Hypercenter“-Gerät) fixiert und in Paraffin überführt. Anschließend wurden 3-4 µm dicke Scheiben vom Paraffinblock geschnitten und standardmäßig mit Hämatoxylin-Eosin und nach Masson-Goldner angefärbt.

Das Ergebnis der Stanzhistologie wurde in der Regel am Nachmittag desselben Tages an den Kliniker übermittelt, der am Morgen die Stanzbiopsie entnommen hatte. Die Befundung von Stanz- und OP-Material erfolgte zu mehr als 90% durch den Chefarzt der pathologischen Abteilung.

Die Operationspräparate wurden zusätzlich einer PAS-Reaktion sowie der Hormon- und Herceptinrezeptoranalyse unterzogen.

3.4.1 Immunhistochemische Aufbereitung von Mammakarzinomen

Die Stanzbiopsiepräparate von 55 Mammakarzinomen wurden im Frühjahr 2002 immunhistochemisch nachbereitet.

Voraussetzungen

Die konsekutiv ausgewählten Stanzpräparate aus dem Jahr 2001 erfüllten folgende Voraussetzungen:

- Die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms stimmte in Stanz- und OP-Präparat überein.
- Am Gefrier- oder Paraffinschnitt des Operationspräparates waren Hormon- und Herceptinrezeptorstatus primär bereits bestimmt.
- Für die nachträgliche Anfertigung von Schnitten zur immunhistochemischen Färbung stand genügend Karzinommaterial am Paraffinblock der Stanzbiopsie zur Verfügung.

Patienten

Die Stanzpräparate stammten von 54 Patientinnen (von einer Patientin mit einem multizentrischen Mammakarzinom wurden beide Mammakarzinomherde getrennt voneinander untersucht).

Zwei Patientinnen erhielten nach histologischer Sicherung des Mammakarzinoms eine neoadjuvante Chemotherapie (Epirubicin/ Cyclophosphamid 90/600 q3w). Entsprechend waren das Stanzpräparat vor und das Operationspräparat nach Einwirkung einer Chemotherapie.

Stanzmaterial

Die Anzahl von Stanzzyindern lag durchschnittlich bei 3,7 (Median = 4, Minimum = 2, Maximum = 4) mit einer Material-Gesamtmenge von durchschnittlich 3,0 cm (Median = 3 cm, Minimum = 0,3 cm, Maximum = 5 cm).

Die Verwertbarkeit der zur immunhistochemischen Aufarbeitung eingebetteten Stanzpräparate wurde in drei Fällen als schlecht beurteilt. Hier lag lediglich bröckeliges Material vor. In den übrigen 52 Fällen handelte es sich um wohl geformte Stanzzyylinder. Der Karzinomanteil pro Stanzpräparat betrug im Mittel 81% (Median = 80%, Minimum = 40%, Maximum = 100%).

Operationsmaterial

Die makroskopische Tumorgröße im kompletten Operationspräparat lag bei durchschnittlich 2,7 cm (Minimum = 0,7 cm, Maximum = 8,5 cm, Median = 2 cm, mittlere Tumorfläche = 725 mm²).

Färbemethoden

Die nachträglich angefertigten Schnitte wurden immunhistochemisch, genauso wie zuvor die OP-Präparate, gemäß den vom Hersteller gelieferten Bedienungsanleitungen und zu mehr als 95% von ein und derselben erfahrenen MTA angefärbt.

Für die Hormonrezeptoranalyse wurden Reagenzien der Firma DAKO mit monoklonalen Maus-Antikörpern gegen menschliche Östrogen- und Progesteronrezeptoren verwendet. Zur Östrogenrezeptor-Bestimmung wurde der Klon 1D5 gegen den Östrogenrezeptor α benutzt, zur Progesteronrezeptor-Bestimmung der Klon PgR 636. Beide Antikörper sind sowohl für den Gebrauch am Gefrier- als auch am Paraffinschnitt zugelassen. Für die Analyse der Her-2-neu-Proteinüberexpression wurde der HercepTestTM der Firma DAKO genommen (Produktinformation HercepTestTM 2000).

Tabelle 2:

Daten zu immunhistochemisch aufbereiteten Stanzpräparaten (n=55)	
Stanzzyylinder pro Stanzbiopsie	Mittelwert = 3,7
Stanzlänge pro Stanzbiopsie	Mittelwert = 3,0 cm
Tumordurchmesser am Operationspräparat	Mittelwert = 2,7 cm
Karzinomanteil pro Stanzbiopsie	Mittelwert = 81 % Minimum = 40 %
eingeschränkte Verwertbarkeit des Stanzmaterials	n = 3
neoadjuvante Chemotherapie zwischen Stanzbiopsie und Operation	n = 2

3.4.2 Beurteilungskriterien für immunhistochemische Karzinomeigenschaften

Zur Klassifizierung des Hormonrezeptorstatus wurde der Immunreaktive Score (IRS) herangezogen, der in unserer Abteilung bereits seit dem Jahr 2000 generell zur Rezeptoranalyse am Operationspräparat verwendet wurde. Der Beurteilung der Her-2-neu-Proteinüberexpression lag der Original-Score des DAKO-Hercep-Test der Firma DAKO zugrunde.

Hormonrezeptorstatus

Der semiquantitative, immunreaktive Score (IRS) basiert auf dem Anteil der durch das Reagenz angefärbten Zellkerne von Mammakarzinomzellen und deren Färbintensität. Für die Färbintensität und den Prozentsatz positiver Zellen werden jeweils Punktzahlen von maximal 3 bzw. 4 vergeben, die zur Errechnung des IRS multipliziert werden (Remmele 1997).

Die qualitative Einstufung erfolgte in

- positiver Hormonrezeptorstatus bei einem IRS von mindestens 4 Punkten (s. Abbildung 4),
- grenzwertiger Hormonrezeptorstatus bei einem IRS von 2 oder 3 Punkten und
- negativer Hormonrezeptorstatus bei einem IRS von höchstens 1 Punkt.

Her-2-neu-Proteinüberexpression

Der DAKO-Score zur Semi-Quantifizierung einer Her-2-neu-Proteinüberexpression reicht von 0 bis 3+ und ist abhängig von der Ausbreitung und der Intensität der Membranfärbung durch das Reagenz (Produktinformation HercepTest™ 2000). Eine weiterführende Herceptin-Analyse (z.B. mittels FISH- oder CISH-Test (Hoang et al. 2000, Kaya et al. 2001, Tubbs et al. 2001)) erfolgte bislang nicht, so dass ein Mammakarzinom mit einem DAKO-Score von 2+ zunächst ebenso als Herceptin-negativ bewertet wurde wie ein DAKO-Score von 0 und 1+. Ein DAKO-Score von 3+ wurde als positiv, d.h. als Überexpression des Her-2-neu-Proteins, bewertet (s. Abbildung 5).

3.4.3 Beurteilungskriterien für histologische Karzinomeigenschaften

Zusätzlich wurden die 55 aufbereiteten Stanzpräparate am HE- und Masson-Goldner-Schnitt erneut hinsichtlich Differenzierungsgrad und -form betrachtet und mit dem OP-Präparat verglichen.

Grading

Der Differenzierungsgrad eines Mammakarzinoms (Grading) wurde nach dem Score von Bloom und Richardson (1957) bestimmt (Anderson et al. 2002, Robbins et al. 1995). Berücksichtigung finden in diesem Score die Ausbildung tubulärer und azinärer Strukturen, die Pleomorphie der Zellkerne sowie die Hyperchromasie und mitotische Aktivität der Zellkerne im Tumor.

Abbildung 4: Beispiel für einen positiven Östrogenrezeptor-status eines Mammakarzinoms mit Markierung der Zellkerne

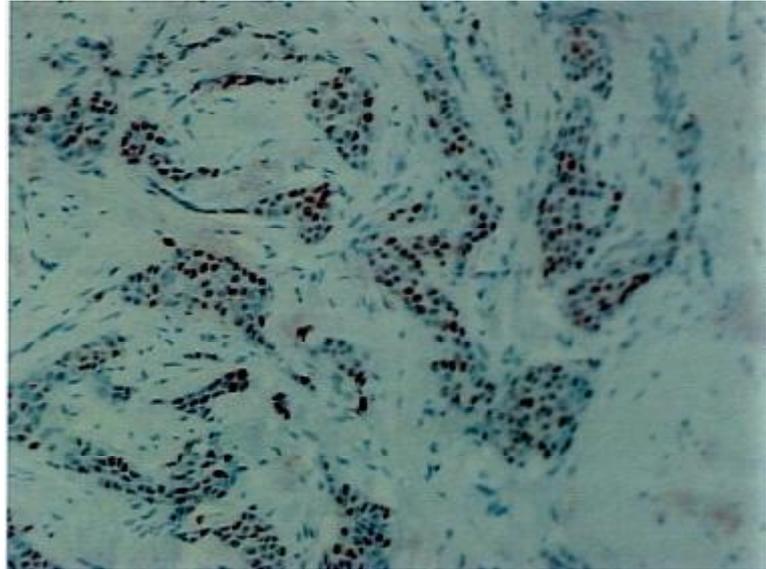
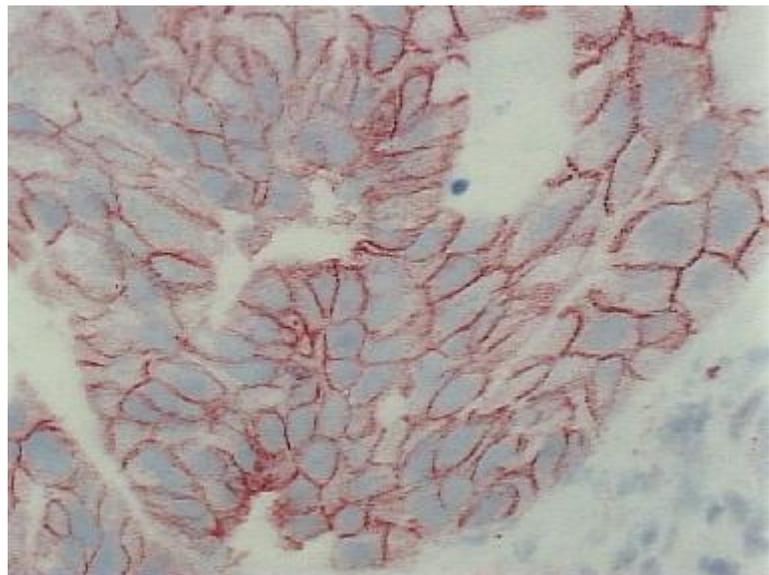


Abbildung 5: Beispiel für eine Her-2-neu-Proteinüberexpression eines Mammakarzinoms mit Markierung der Zellmembranen (DAKO-Score=3+)



	<p>Anhand dieses Scores mit Punktzahlen von 3-9 wurde die Tumordifferenzierung unterteilt in</p> <ul style="list-style-type: none">• Grading 1 entsprechend einem gut differenzierten Tumor (GI),• Grading 2 entsprechend einem mäßig differenzierten Tumor (GII) und• Grading 3 entsprechend einem schlecht differenzierten Tumor (GIII).
Tumortyp	<p>Bei der Klassifizierung des histologischen Tumortyps wurde zunächst zwischen ductaler und lobulärer Herkunft der Tumorzellen unterschieden. War diese Unterscheidung nicht möglich, erfolgte die Beschreibung des Tumortyps gemäß dem Baumuster des Tumors (z.B. szirrhös, solide, tubulär, gallertartig).</p>

3.5 Vergleich zwischen Stanz- und operativer Biopsie

Dignität	<p>Die Dignität der 175 Stanzbiopsien mit nachfolgender Operation wurde zunächst mit der Dignität der operativen Exzisionsbiopsie der betreffenden Mammaläsion verglichen.</p> <p>Die Aussagekraft der Stanzbiopsie wurde anhand ihrer Sensitivität und Spezifität, ihres positiven und negativen prädiktiven Wertes und anhand ihrer Genauigkeit (vgl. Kap. 3.6) beschrieben, wobei die Operationshistologie der Goldstandard war.</p>
Verhältnis maligne : benigne	<p>Desweiteren wurde das Verhältnis zwischen malignen und benignen Histologien in Abhängigkeit von einer vorausgegangenen bzw. nicht vorausgegangenen Stanzbiopsie aufgezeigt. Analysiert wurden daraufhin Gründe für den Verzicht auf eine präoperative Stanzbiopsie, d.h. Gründe für eine primär operative Biopsie.</p>
Immunhistochemie	<p>Hinsichtlich immunhistochemischer und histologischer Karzinoeigenschaften wurden die 55 aufgearbeiteten Stanzpräparate den entsprechenden OP-Präparaten gegenübergestellt.</p> <p>Verglichen wurden der immunreaktive Score (IRS=0-12) für Östrogen und Progesteron, der jeweilige Hormonrezeptorstatus (positiv/grenzwertig/negativ bzw. positiv/negativ) und die Her-2-neu-Proteinüberexpression (DAKO-Scores 0-3+ und positiv/negativ).</p>
Grading und Tumortyp	<p>Zusätzlich wurden Übereinstimmungen für das Grading (GI-III) und den Tumortyp am Stanz- und am OP-Präparat geprüft.</p> <p>Als mögliche Gründe für nicht übereinstimmende Stanz- und Operationsergebnisse wurden Tumor- und Materialeigenschaften sowie Stanzmodalitäten untersucht (vgl. Kap. 3.2 und 3.3).</p>

3.6 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS.

Errechnet wurden

- | | |
|--------------|---|
| Sensitivität | <ul style="list-style-type: none">• die absolute Sensitivität (der Anteil der in der Stanzbiopsie sicher erkannten Malignome, gemessen an allen Malignomen im OP-Präparat),• die komplette Sensitivität (der Anteil der in der Stanzbiopsie suspekten Histologien mit Malignitätsverdacht plus der sicher erkannten Malignome, gemessen an allen Malignomen im OP-Präparat), |
| Spezifität | <ul style="list-style-type: none">• die komplette Spezifität (der Anteil der in der Stanze richtig als benigne erkannten Tumoren, gemessen an allen benignen OP-Befunden),• die absolute Spezifität (der Anteil der suspekten und benignen Stanzbiopsien, gemessen an allen benignen OP-Befunden) (Doyle et al. 1998). |

Bei den absoluten Angaben werden also nur sicher maligne Ergebnisse, bei den kompletten sowohl sicher als auch wahrscheinlich maligne Ergebnisse (d.h. suspekta Histologien mit Malignitätsverdacht) als positiv bewertet.

Prädiktiver Wert	Der positive prädiktive Wert der Stanzbiopsie besagte, wie hoch der Anteil der tatsächlichen Karzinome an allen in der Stanzbiopsie als maligne beschriebenen Befunde war, der negative prädiktive Wert, wie hoch der Anteil benigner OP-Präparate an allen in der Stanzbiopsie als benigne gedeuteten Befunde war.
------------------	---

Genauigkeit	Die Genauigkeit entsprach dem Prozentsatz aller richtig maligne und richtig benigne diagnostizierten Stanzbiopsien.
-------------	---

Zusammenhänge zwischen Variablen	Zusammenhänge zwischen qualitativen Variablen (z.B. Einfluss von Stanzmodalitäten auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie) wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ermittelt. Zusammenhänge zwischen diskreten oder stetigen Variablen wurden durch den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für nicht normal verteilte Variablen beschrieben.
----------------------------------	---

4 Ergebnisse

In den Jahren 2000-2001 erfolgten 175 Gewebeentnahmen aus malignen, 140 aus benignen Befunden (s. Abbildung 6).

Benigne Befunde

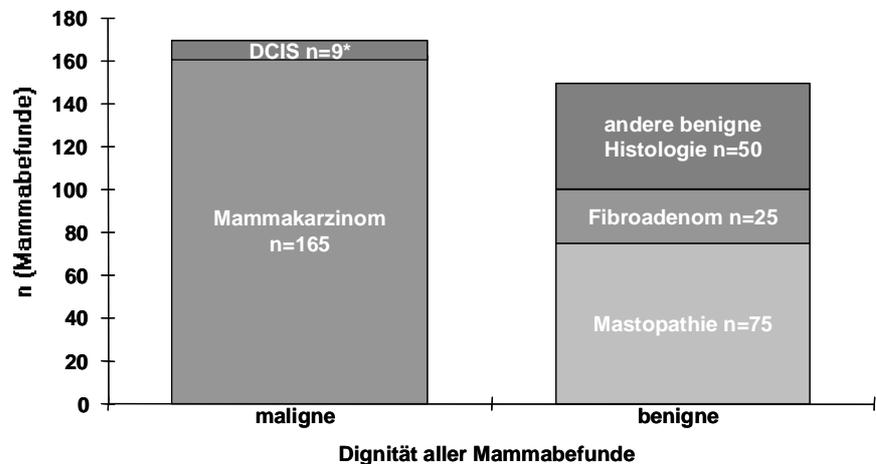
Benigne Läsionen waren 75 Mastopathien, 25 Fibroadenome und 50 andere gutartige Befunde (Narben, Nekrosen, Entzündungen, Lymphgewebe, Papillome u.a.).

Maligne Befunde

Unter den malignen Befunden waren 165 invasive Mammakarzinome, neun ductale Carcinoma in situ (DCIS) und ein malignes Lymphom der Mamma.

Von den 225 Befunden, die einer Stanzbiopsie unterzogen wurden, waren 140 maligne (62%).

Abbildung 6: Histologie aller Mammabefunde der Jahre 2000-2001 (n=315)



* malignes Lymphom n=1

Auf 175 Stanzbiopsien folgte die operative Exstirpation in unserer Abteilung, so dass der direkte Vergleich von Stanz- und OP-Dignität möglich war.

Fünzig Mammabefunde wurden nach der Stanzbiopsie nicht exstirpiert, darunter auch fünf Karzinome.

Unter neunzig primär offenen Biopsien fanden sich dreißig Malignome (s. Tabelle 3).

Tabelle 3:

Histologische Ergebnisse aller Mammabiopsien (offene vs. Stanzbiopsien n=315)					
	Stanzbiopsie (HGS)				
Offene Biopsie (OP)	BENIGNE	SUSPEKT	MALIGNE	keine HGS	gesamt
BENIGNE	32	2	1	60	95
MALIGNE	6	10	124	30	170
keine OP	45	0	5	-	50
gesamt	83	12	130	90	315

4.1 Vergleich zwischen Stanz- und Operationsdignität

Unter den malignen Befunden, die sowohl gestanzt als auch operiert wurden, waren 134 invasive Mammakarzinome, fünf intraductale Mammakarzinome (DCIS) und ein malignes Lymphom der Mamma.

140 malignen Befunden am OP-Präparat standen sechs benigne, 124 maligne und zehn suspekte Stanzbiopsien gegenüber.

4.1.1 Übereinstimmende Stanz- und OP-Dignität

34 der 35 benignen Operationspräparate entsprachen benignen Stanzhistologien.

Komplettremission
nach neoadjuvanter
Chemotherapie

Das einzige benigne OP-Präparat nach maligner Stanzbiopsie war das einer Patientin mit inflammatorischem Mammakarzinom. Das OP-Präparat, drei Monate später nach neoadjuvanter Chemotherapie entnommen, enthielt keine nachweisbaren Karzinomreste mehr. Da dieses inflammatorische Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie durch eine simultane Hautbiopsie gesichert wurde und zum Zeitpunkt der Operation also eine Komplettremission zeigte, wurde es für die Berechnung der Spezifität ausgeschlossen.

Aus zwei Fibroadenomen wurden suspekte Stanzhistologien gewonnen, d.h. die Stanzpräparate boten einen Karzinomverdacht, der sich am OP-Präparat nicht bestätigte.

Spezifität

Demnach betrug die absolute Spezifität der Stanzbiopsie 100% (34/34), wobei die suspekten Stanzbiopsien als negativ (d.h. benigne) bewertet wurden. Die komplette Spezifität lag bei 94,1%, wobei die suspekten Stanzbiopsien als positiv (d.h. maligne) bewertet wurden (Doyle et al. 1998) (vgl. Kap. 3.6).

Von den 140 OP-Präparaten mit Malignomen boten 134 in der Stanzhistologie Zeichen der Bösartigkeit. Sechs Stanzbiopsien waren falsch negativ, d.h. während die OP-Präparate Malignome bewiesen, wurden in den entsprechenden Stanzbiopsien

keinerlei Hinweise auf Bösartigkeit gesehen. Zehn Mammakarzinome boten zudem am Stanzpräparat keine sichere Karzindiagnose, aber den Verdacht auf Malignität.

Sensitivität

Hieraus ergeben sich eine komplette Sensitivität von 95,7% (134/140), wobei die suspekten Stanzbiopsien als positiv bewertet wurden, und eine absolute Sensitivität von 88,6% (124/140), wenn die suspekten Stanzbiopsien als negativ bewertet wurden (Britton et al. 1997, Doyle et al. 1998, Weste-
nend et al. 2001).

Prädiktiver Wert

Alle 124 Stanzbiopsien mit sicherem Malignitätsnachweis entsprachen in der Operationshistologie einem Mammakarzinom, woraus sich ein positiver Vorhersagewert von 100% ergibt. Von 40 Stanzhistologien ohne irgendein Anzeichen für Malignität, bestätigten sich 34 in der OP-Histologie als benigne, dies entspricht einem negativen Vorhersagewert von 85%.

Tabelle 4:

Aussagekraft der Stanzbiopsie hinsichtlich der Dignität		
Komplette Sensitivität	95,7%	(134/ 140)
Absolute Sensitivität	88,6%	(124/ 140)
Absolute Spezifität	100,0%	(34/ 34)
Komplette Spezifität	94,1%	(32/ 34)
Positiver Vorhersagewert	100,0%	(124/ 124)
Negativer Vorhersagewert	85,0%	(34/ 40)
Genauigkeit	96,6%	(168/ 174)

Genauigkeit

Insgesamt stimmten 168 Stanzbiopsien mit den Ergebnissen der Operation überein, was einer Genauigkeit der Methode von 96,6% (168/174) entspricht.

4.1.2 Nicht übereinstimmende Stanz- und OP-Dignität

Unter den nicht übereinstimmenden Befunden waren

- das inflammatorische Mammakarzinom, das nach neoadjuvanter Chemotherapie eine Komplettremission aufwies und aus der Auswertung ausgeschlossen wurde (s. Kap. 4.1.1),
- sechs Mammakarzinome, die im Stanzpräparat ohne jegliche Anzeichen der Malignität waren,
- zwei Fibroadenome, die in der Stanzbiopsie einen Karzinomverdacht nahelegten und
- zehn Mammakarzinome, in deren Stanzhistologien lediglich der V.a. ein invasives Mammakarzinom erhoben wurde. Zusätzlich bot ein Stanzpräparat mit bereits diagnostiziertem DCIS den dringenden Verdacht auf Invasion, der sich am OP-Präparat auch bestätigte.

4.1.2.1 Fibroadenome mit Verdacht auf Mammakarzinom am Stanzpräparat

Ein hochgradiger V.a. Malignität wurde an zwei Stanzpräparaten von benignen Tumoren geäußert. Am OP-Präparat stellten sich jedoch ein regressiv verändertes und ein erheblich sklerosiertes Fibroadenom heraus (s. Abbildung 7a und b).

Abbildung 7a: Stanzpräparat mit V.a. Mammakarzinom aufgrund unruhiger, disseminierter tubulärer Strukturen

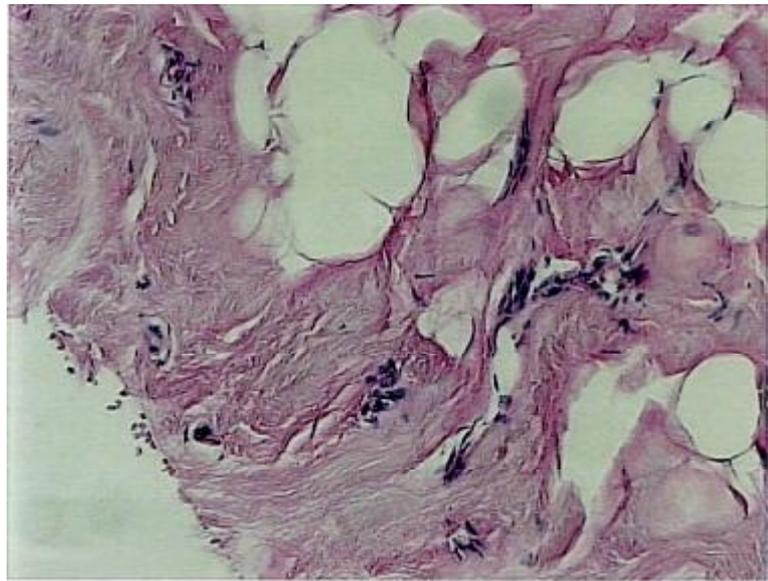
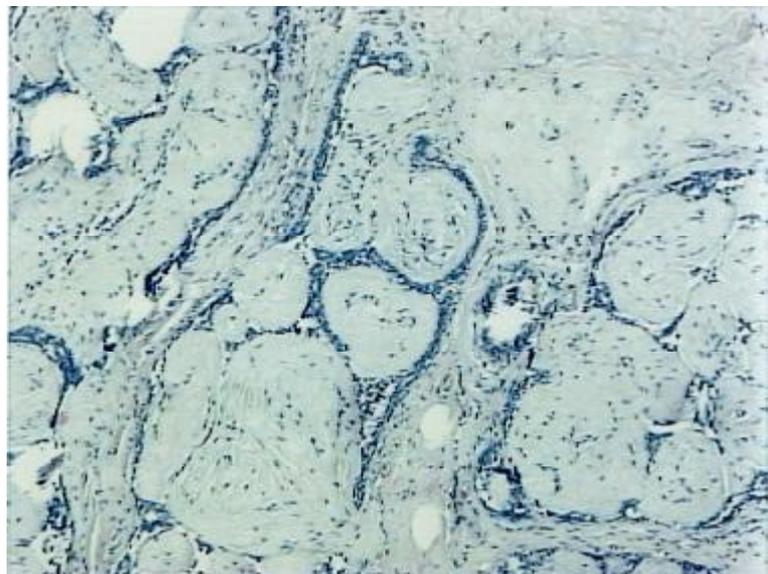


Abbildung 7b: OP-Präparat desselben Tumors mit Nachweis eines sklerosierten Fibroadenoms, gekennzeichnet durch regelmäßige tubuläre und bindegewebige Strukturen



4.1.2.2 Mammakarzinome ohne Malignitätszeichen am Stanzpräparat

Falsch negative Stanzbiopsien

Sechs Mammakarzinome wurden durch die Stanzbiopsie nicht erkannt: Im Stanzpräparat wurde lediglich benignes Material gesehen („falsch negative Stanzbiopsien“).

Im Stanzpräparat waren stattdessen mastopathische, papillomatöse Veränderungen, normales Brustdrüsen-, Lymphknotengewebe oder Nekrosematerial enthalten (s. Tabelle 5).

Tabelle 5:

Histologien bei benignem Stanzpräparat mit malignem OP-Präparat			
	Histologie am Stanzpräparat	Histologie am OP-Präparat	Tumorgroße
1	Mastopathie mit geringer Epithelproliferation	lobuläres Mammakarzinom	2,8 cm
2	Sklerosierende Mastopathie	lobuläres Mammakarzinom	3 cm
3	normales Mammagewebe	szirrhöses Mammakarzinom	0,7 cm
4	papillomatöses Gewebe	DCIS mit kribriform-papillärem Wachstum und Mikroinvasion	1,4 cm
5	Lymphknotengewebe mit V.a. Lymphadenitis	malignes Lymphom	5,5 cm
6	Nekrosematerial	Gallertkarzinom mit ausgedehnter Nekrose	14 cm

Das Stanzpräparat mit dem Befund einer sklerosierenden Mastopathie wurde auf Drängen des Klinikers zusätzlich immunhistochemisch untersucht sowie konsiliarisch an das Mammatumor-Register in Fulda geschickt. Die Karzinomdiagnose am OP-Präparat bereitete ähnliche Schwierigkeiten, beinhaltete am Ende aber ein lobuläres Mammakarzinom von 3 cm Durchmesser.

Zentrale Nekrose

Das Nekrosematerial stammte aus einem 14 cm großen Gallertkarzinom mit ausgedehnter zentraler Nekrose (s. Abbildung 8a und b).

Kliniker

Der die Stanzbiopsie durchführende Arzt war bei vier von sechs Untersuchungen mit falsch negativer Histologie der erfahrene Gynäkologe mit senologischer Sprechstunde, der insgesamt 82% aller Stanzbiopsien vornahm.

Handling

Das Handling der Probeentnahme wurde bei drei Stanzbiopsien als erschwert bezeichnet (durch ungünstigen Tumorsitz n=1, durch schlechte sonographische Darstellbarkeit n=1, durch

rasche Hämatombildung n=1). Damit war der Anteil von Untersuchungen mit erschwerter Durchführbarkeit mit 50% unter den falsch negativen Stanzbiopsien höher als unter den übrigen Probeentnahmen (76/219 = 35%).

Abbildung 8a: Stanzpräparat mit nekrotischem Material und Erythrozyteneinlagerungen,
wobei sich der Befund durch besondere Eosinophilie und leuchtend rote Färbung darstellt

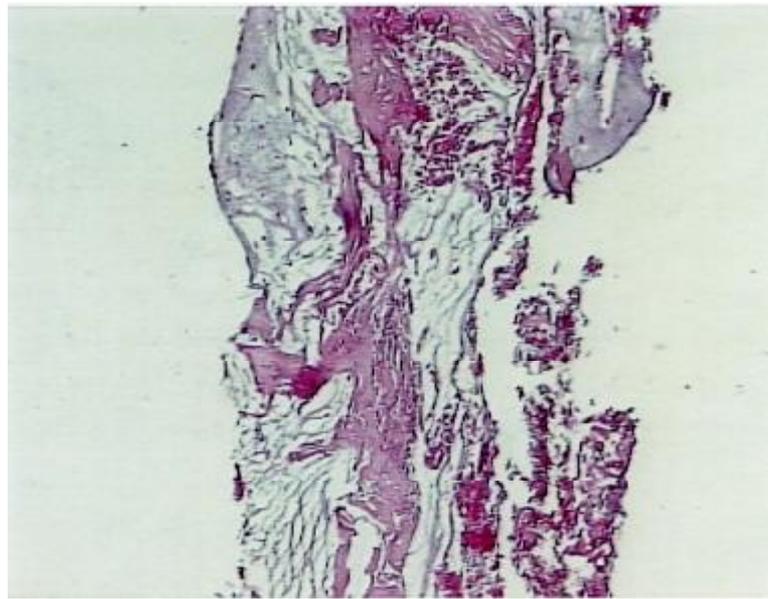
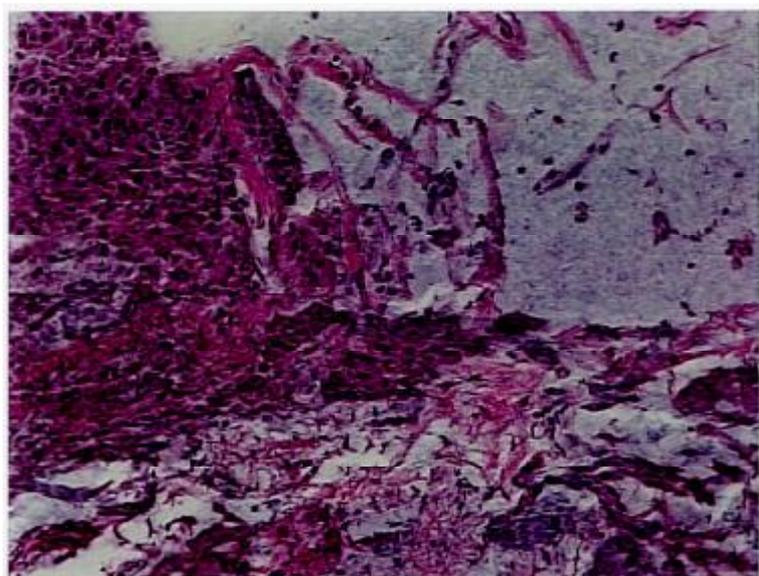


Abbildung 8b: Zugehöriges OP-Präparat mit Gallertkarzinom,
das makroskopisch eine ausgedehnte, zentrale Nekrosezone umfasste,
mit gut erhaltenen Strukturen von Schleim und Gewebe



Tumorgröße	<p>Die sechs per Stanzbiopsie nicht diagnostizierten Mammakarzinome maßen am Operationspräparat durchschnittlich 4,6 cm, verglichen mit einer mittleren Tumorgröße von 2,8 cm im Gesamtkollektiv. Die sonographisch gemessene Tumorgröße lag bei 3,4 cm (Median = 2,9 cm) gegenüber 2,2 cm im Gesamtkollektiv (Median = 2,0 cm).</p> <p>Die mittlere Differenz zwischen der Tumorgröße am OP-Präparat und im Ultraschallbild betrug unter den sechs falsch positiven Stanzbiopsien 2,5 cm (Median = 0,5 cm, Maximum = 7,7 cm), verglichen mit 2,3 cm im Gesamtkollektiv. Nur ein Karzinom mit falsch negativer Stanzbiopsie stellte sich sonographisch größer dar als am OP-Präparat.</p>
Stanzzylinder und -menge	<p>Im Mittel wurden 3,7 Stanzzylinder mit durchschnittlich 3 cm Stanzmaterial pro Tumor gewonnen (Minimum = 1,5 cm, Maximum = 6 cm), im Gesamtkollektiv waren es 3,6 Zylinder mit 2,7 cm.</p>
Stanznadeln	<p>Vier Stanzbiopsien erfolgten mit 16-Gauge-Stanznadeln, bei den anderen zwei falsch negativen Probeentnahmen fehlte die Angabe zur Stanznadeldicke.</p>
Verwertbarkeit des Stanzmaterials	<p>Die Verwertbarkeit des Gewebes falsch negativer Stanzbiopsien wurde an zwei Präparaten als mäßig bzw. schlecht, in vier als gut bezeichnet. Damit war die Rate schlecht verwertbaren Stanzmaterials unter den falsch negativen Stanzbiopsien mit 33% (2/6) bedeutend höher als unter den übrigen Stanzbiopsien mit 5,5% (12/219).</p>
Pathologe	<p>Befundender Pathologe falsch negativer Stanzbiopsien war in drei Fällen der Chefarzt der Pathologie, der den Großteil aller Mammakarzinome unserer Abteilung untersuchte. Die drei übrigen „falsch negativen Stanzpräparate“ wurden von einem Oberarzt der Pathologie befundet.</p>
Statistische Signifikanz	<p>Eine statistische Analyse der Einflussfaktoren auf die Treffsicherheit der Stanzbiopsie war bei nur sechs falsch negativen Probeentnahmen nicht möglich. Auffallend häufiger waren allerdings ein erschwertes Handling der Stanzbiopsie, schlechte Verwertbarkeit des Stanzmaterials und größere Tumoren mit falsch negativen Stanzergebnissen vergesellschaftet, seltener der erfahrenere Chefarzt als der Oberarzt der Pathologie.</p>

4.1.2.3 Mammakarzinome mit Verdacht auf Malignität am Stanzpräparat

Der histologische Verdacht auf ein invasives Mammakarzinom wurde für neun Stanzbiopsien als dringend, für drei als gering bezeichnet.

Zehn der zwölf suspekten Stanzbiopsien erwiesen sich am OP-Präparat als Malignome, zwei als komplexe Fibroadenome.

Histologische Besonderheiten der nicht eindeutig diagnostizierten Mammakarzinome waren ausgeprägte intraductale Komponenten (n=3), Mikroinvasion, streckenweise diffuse Ausbreitung ins angrenzende Parenchym und streckenweise tubuläre Differenzierung (s. Tabelle 6).

Tabelle 6:

Histologien suspekter Stanzbiopsien		
Pat.	Histologie am Stanzpräparat	Histologie am OP-Präparat
1	dringender V.a. invasives Mamma-Ca	invasives, ductales Mamma-Ca
2	dringender V.a. DCIS	invasives, ductales Mamma-Ca mit prädominierender intraductaler Komponente
3	geringer V.a. lobuläres Mamma-Ca	invasives lobuläres Mamma-Ca
4	dringender V.a. szirrhöses Mamma-Ca	invasives, szirrhöses Mamma-Ca
5	dringender V.a. tubuläres Mamma-Ca	invasives, szirrhöses Mamma-Ca mit streckenweise tubulärer Differenzierung
6	geringer V.a. tubuläres Mamma-Ca	invasives, szirrhöses Mamma-Ca
7	dringender V.a. tubuläres Mamma-Ca	invasives, tubuläres Mamma-Ca
8	dringender V.a. tubuläres Mamma-Ca, differentialdiagnostisch Fibroadenom	invasives, tubuläres Mamma-Ca
9	dringender V.a. tubuläres Mamma-Ca	invasives, tubuläres Mamma-Ca
10	atypische ductale Hyperplasie (ADH), differentialdiagnostisch DCIS	DCIS
11	dringender V.a. szirrhöses Mamma-Ca	streckenweise erheblich sklerosiertes Fibroadenom
12	dringender V.a. tubuläres Mamma-Ca	Fibroadenom mit regressiven Veränderungen

Histologische Sicherung

Die Stanzbiopsie der Patientin 5 (s. Tabelle 6) wurde nach lediglich suspekter HGS-Histologie wiederholt aufgrund deutlicher Malignitätskriterien in der komplementären Diagnostik (Mammographie und Sonographie). Die zweite Stanzbiopsie am Folgetag bewies dann sicher das Karzinom. Die endgültige histologische Sicherung der übrigen Mammatumoren mit suspekter oder falsch negativer Stanzhistologie erfolgte mit Hilfe intraoperativer Schnellschnittdiagnostik oder im Rahmen eines zweizeitigen, operativen Vorgehens.

4.1.3 Gründe für nicht übereinstimmende Stanz- und OP-Dignität von Mammakarzinomen

Analysiert wurde, in wieweit Tumoreigenschaften, Stanzbiopsie-Modalitäten und Stanzmaterial die Aussagekraft der Stanzbiopsien beeinflussten.

Insuffiziente Karzinomdiagnose

Hierzu wurden die 17 Malignome mit nicht übereinstimmenden Stanz- und OP-Histologien im folgenden als „Karzinome mit insuffizienter Karzinomdiagnose“ zusammengefasst (sechs falsch negative Stanzbiopsien, zehn Mammakarzinome mit

lediglich suspekten Stanzbiopsien und das invasive Karzinom mit ausschließlich DCIS im Stanzpräparat) und den 157 Befunden mit übereinstimmender Dignität in Stanz- und OP-Präparat gegenübergestellt.

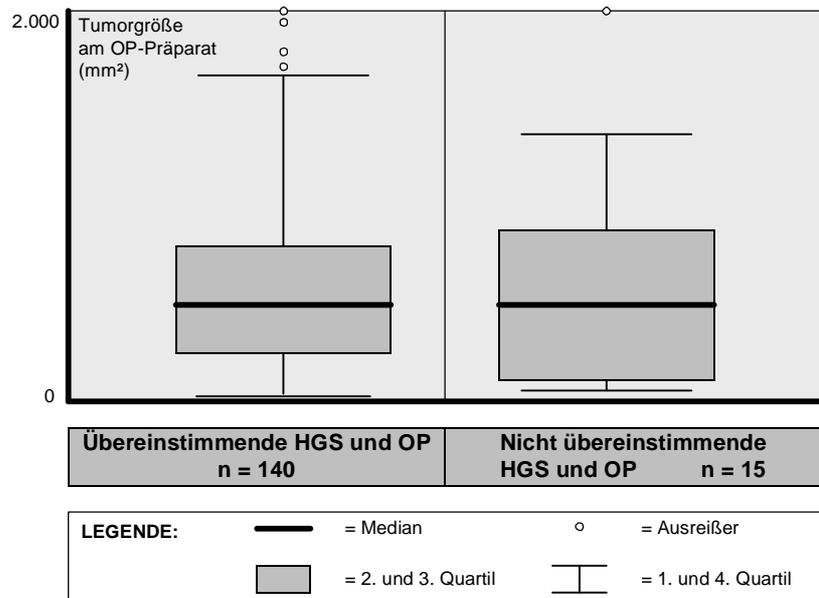
4.1.3.1 Tumoreigenschaften

Tumorgröße

Die Tumorgröße hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität der Stanzbiopsie. Wider Erwarten waren Karzinome mit insuffizienter Karzinomdiagnose durchschnittlich etwas größer als die übrigen gestanzten Mammaläsionen (s. Abbildung 9).

Unter den Tumoren mit falsch negativen Stanzhistologien fielen zwei große Tumoren mit Durchmessern von 14 cm und 5,5 cm auf. Bei insgesamt nur fünf gestanzten Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm hatte eine überdimensionale Tumorgröße jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität der Stanzbiopsie.

Abbildung 9: Tumorgröße bei in Stanz- und OP-Histologie übereinstimmender vs. nicht übereinstimmender Dignität



Extrem kleine Tumoren (unter 0,5 cm) lieferten keine schlechteren Stanzergebnisse als größere: Unter den Mammakarzinomen mit differierenden Stanz- und OP-Histologien war nur ein Tumor kleiner als ein halber Zentimeter im Durchmesser, unter den übrigen Tumoren dagegen fünf.

Tumorsitz

Der Tumorsitz (rechte/linke Brust, oberer/unterer und innerer/äußerer Quadrant) zeigte keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie. Bei gleicher Seitenverteilung wurden die meisten von der OP-Histologie differierenden Stanzhistologien wie auch die übrigen Stanzbiopsien aus den oberen äußeren Quadranten gewonnen.

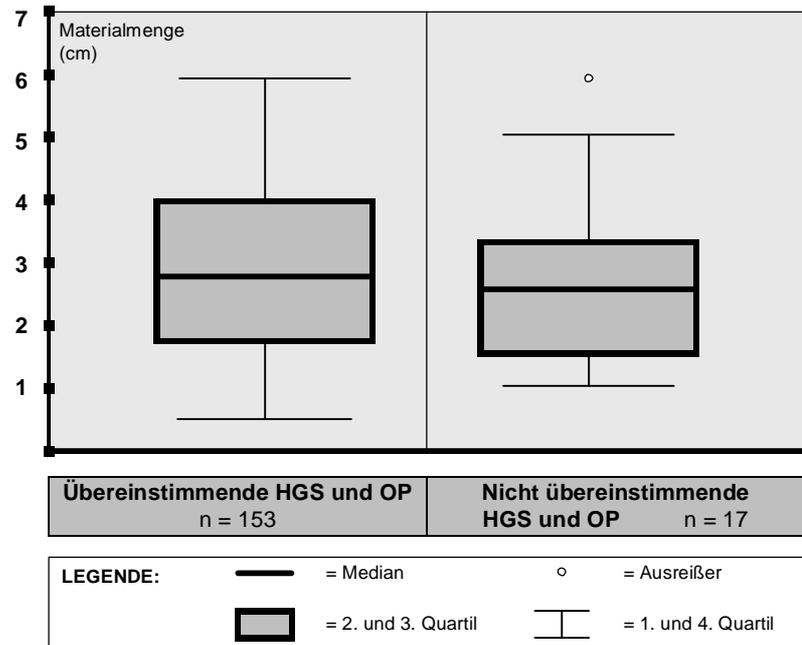
4.1.3.2 Stanzmodalitäten

Durchführender Kliniker	Drei der Stanzbiopsien, deren Ergebnis sich vom OP-Präparat unterschied, wurden von in der Senologie weniger erfahrenen Gynäkologen durchgeführt, während im Gesamtkollektiv 41 Stanzbiopsien durch weniger erfahrene Senologen erfolgten. Damit konnte, in Abhängigkeit von dem die Stanzbiopsie durchführenden Kliniker, eine Häufung von Stanzbiopsien mit insuffizienter Karzinomdiagnose nicht nachgewiesen werden ($3/17 = 18\%$ vs. $41/225 = 18\%$, vgl. Kap. 3.3). Wer die Stanzbiopsie durchführte, war demnach ohne Bedeutung.
Stanzinstrumentarium	Das Stanzinstrumentarium, bestehend aus Stanzgerät (bei allen 225 Stanzbiopsien identisch), Führungshilfe (bei 85% aller Stanzbiopsien verwendet) und Stanznadeln, war bei allen Stanzbiopsien vergleichbar. Als Stanznadeln wurden auch bei den mit der OP-Histologie differierenden Stanzhistologien vornehmlich Nadeln der Länge 10 mm und der Dicke 16 Gauge (in zehn bzw. acht von zwölf dokumentierten Fällen) mit Führungshilfe benutzt.
Handling	<p>Die Durchführbarkeit der Stanzbiopsie (Handling) hingegen spielte eine große Rolle hinsichtlich der Aussagekraft der Stanzbiopsie: Bei elf Stanzbiopsien mit insuffizienter Karzinomdiagnose wurde eine erschwerte Durchführbarkeit der Probeentnahme festgehalten. Damit war hier ein erschwertes Handling mit 65% (11/17) signifikant häufiger als bei den übrigen Mammakarzinomen mit 36% (52/144, $p=0,002$).</p> <p>Die Analyse der unterschiedlichen, dokumentierten Gründe für ein erschwertes Handling, d.h. geringe Tumorgroße, ungünstiger Tumorsitz und eingeschränkte sonographische Darstellbarkeit des Tumors (vgl. Kap. 3.3), ließ keine engere Definition für erschwertes Handling zu.</p>

4.1.3.3 Stanzmaterial

Stanzzylinder	<p>Die mittlere Anzahl lag bei Stanzbiopsien mit insuffizienter Karzinomdiagnose wie im Gesamtkollektiv zwischen drei und vier Stanzzylindern pro Stanzbiopsie und Mammaläsion.</p> <p>Ebenso wenig hatte die Gesamtlänge der Stanzzylinder (Materialmenge) einen signifikanten Einfluss auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie (s. Abbildung 10).</p>
---------------	---

Abbildung 10: Materialmenge bei in Stanz- und OP-Histologie übereinstimmender vs. nicht übereinstimmender Dignität



Verwertbarkeit des Stanzmaterials

Wiederum von Bedeutung für die Aussagekraft der Stanzbiopsie war die Verwertbarkeit des Stanzmaterials für den Pathologen:

Fünf Stanzpräparaten mit schlechter bzw. mäßiger Verwertbarkeit bei insuffizienter Karzinomdiagnose (5/17 = 29%) standen sieben Präparate mit eingeschränkter Verwertbarkeit unter den übrigen Probeentnahmen gegenüber (7/157 = 4%). Damit war eine eingeschränkte Verwertbarkeit des Stanzmaterials signifikant häufiger mit insuffizienten Karzinomdiagnosen als mit übereinstimmenden Stanz- und OP-Histologien vergesellschaftet ($p=0,0006$).

Pathologe

Fünf Stanzpräparate von Mammakarzinomen mit nicht übereinstimmender Stanz- und OP-Dignität (5/17 = 29%) wurden nicht von dem Cheopathologen selbst befundet, sondern von seinem Oberarzt. Trotz dieser Häufung konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des befundenden Pathologen auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie nachgewiesen werden.

Tabelle 7:

Einfluss untersuchter Faktoren auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie	
Untersuchter Faktor	Einfluss auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie
Tumorgröße	n.s.
Tumorsitz	n.s.
Durchführender Kliniker	n.s.
Stanzinstrumentarium	n.s.
erschwertes Handling der Stanzbiopsie	p = 0,002
Anzahl der Stanzzyylinder	n.s.
Länge der Stanzzyylinder	n.s.
eingeschränkte Verwertbarkeit des Stanzmaterials	p = 0,0006
Befundender Pathologe	n.s.

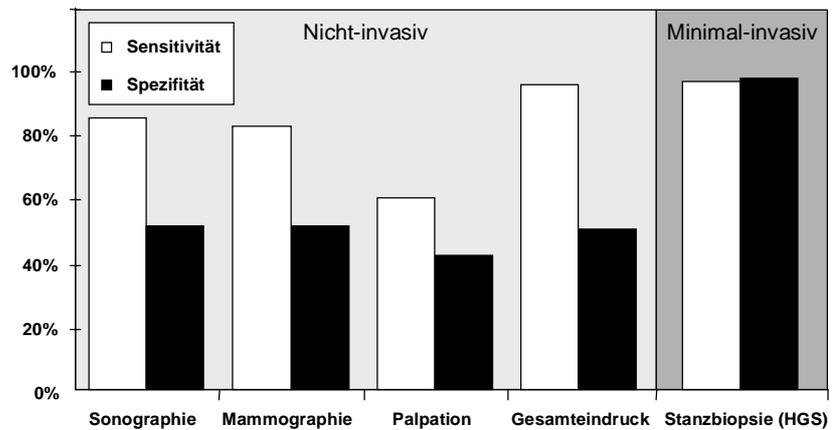
4.2 Vergleich zwischen Stanzbiopsie und nicht-invasiver Mammadiagnostik

Im Vergleich zu nicht-invasiven mammadiagnostischen Methoden wie der Mammasonographie und Mammographie war die Spezifität der Stanzbiopsie herausragend hoch. Ihre Sensitivität hingegen war nur geringfügig höher als die von Mammographie und Sonographie, insbesondere in Kombination mit klinischen und makroskopischen Aspekten des Tumors bzw. Präparates, was als „Gesamteindruck“ bezeichnet wurde (s. Tabelle 8 und Abbildung 11).

Tabelle 8:

Sensitivität und Spezifität minimal-invasiver und nicht-invasiver Methoden zur Diagnostik des Mammakarzinoms		
Diagnostische Methode	Sensitivität	Spezifität
minimal-invasiv:		
freihändige, sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie	96%	100%
nicht-invasiv:		
Mammasonographie	85%	51%
Mammographie	82%	51%
Palpation	60%	42%
Gesamteindruck	95%	50%

Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen Methoden zur Diagnostik des Mammakarzinoms



4.3 Stanzbiopsien ohne nachfolgende Operation

In den Jahren 2000 und 2001 wurden 45 benigne und fünf maligne Mammabefunde nach HGS nicht in unserer Abteilung exstirpiert.

Benigne Läsionen

Bei 44 gutartigen Läsionen (27 Mastopathien, sieben Fibroadenome und zehn andere gutartige Befunde wie z.B. Narben und Lymphknoten) wurde bewusst auf die Exstirpation verzichtet. In einem Fall mit benigner Stanzhistologie, jedoch apparativ deutlich suspekten Kriterien, wurde zur Operation geraten, die die Patientin in unserer Abteilung bisher ablehnte.

Maligne Läsionen

Bei vier invasiven Mammakarzinomen wurde ebenfalls bewusst auf ihre Exstirpation verzichtet: Zwei Patientinnen, 84 und 87 Jahre alt, wurden nicht operiert, da sie aufgrund kardialer Erkrankungen nicht narkosiefähig waren. Stattdessen erfolgte eine primäre Hormontherapie mit Tamoxifen. Eine dieser Patientinnen hatte ein beidseitiges Mammakarzinom, aus dem beidseits Stanzbiopsien erfolgten. Bei einer weiteren Patientin wurde auf eine Operation verzichtet, da bereits ein maligner Pleuraerguss vorlag, der innerhalb von einem Monat zum Tode führte. Eine Patientin mit einem DCIS in der Stanzbiopsie ließ sich auswärts operieren.

4.4 Operationen ohne vorangegangene Stanzbiopsie

26 maligne (davon fünf DCIS) und 59 benigne Mammaläsionen wurden im untersuchten Zeitraum primär operiert.

Gründe für primäre Operationen

Gründe für primär operative Biopsien waren ein fehlendes sonographisches Korrelat (mammographisch suspekter Mikrokalk, pathologische Mamillensekretion, reiner Mamillen- oder Haut-

befund, Zufallsbefund im Rahmen einer kosmetischen Operation), zystische oder abszedierende Befunde sowie einerseits Mammaläsionen mit klinisch und apparativ eindeutig benignen Kriterien, d.h. junge Patientinnen mit leerer Familienanamnese, glattem Tastbefund, röntgenologisch und sonographisch entsprechend BI-RADS I-II, und andererseits wahrscheinliche Lokalrezidive (n=10) und T4-Mammakarzinome (n=5, s. Tabelle 9).

Läsionen ohne sonographisches Korrelat

Läsionen ohne sonographisches Korrelat wurden, wenn nötig und möglich, präoperativ unter mammographischer Kontrolle markiert. Aus Mammakarzinomen mit Hautbeteiligung wurde statt einer Stanzbiopsie eine „tiefe Hautbiopsie“ entnommen. Bestand der Verdacht auf ein Lokalrezidiv, wurde bei Haut-, Thoraxwand- bzw. axillärem Lymphknotenbefall oder auf Wunsch der Patientin auf eine Stanzbiopsie im Vorfeld verzichtet.

Die Voraussetzungen für eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie wurden von 94% aller Mammakarzinome erfüllt (164/175). Zehn Mammakarzinome waren ohne sonographisches Korrelat, ein Mammakarzinom entsprach einer zystischen Läsion.

Verzicht auf präoperative Stanzbiopsie

Bei fünfzehn sonographisch darstellbaren, soliden Karzinomen wurde auf die Stanzbiopsie aus klinischen Erwägungen verzichtet: bei fünf Mammakarzinomen mit Hautbeteiligung, bei neun Lokalrezidiven mit Haut-, Thoraxwand- oder Axillabefall (n=6, n=2 bzw. n=1) und bei einem klinisch wie apparativ als benigner Lymphknoten fehldiagnostizierten Mammakarzinom.

Tabelle 9:

Gründe für primär operative Mamma-Exstirpationen		
Grund für primäre Operation	benigne Befunde	maligne Befunde
Mikrokalk in der Mammographie	n=17	n = 6
pathologische Mamillensekretion	n=14	n = 1
reiner Mamillenbefund	n=5	n = 1
Zufallsbefund i.R. kosmetischer OP		n = 2
zystischer oder abszedierender Befund	n=13	n = 1
deutlich benigne imponierender Tumor	n=8	n = 1
besondere Tumorlokalisierung (Haut, Thoraxwand, Axilla), Lokalrezidiv	n=1	n = 14

Präoperative Sicherung in auswärtigen Kliniken

Fünf zusätzliche Mammakarzinome wurden auswärts präoperativ gesichert: bei drei Patientinnen durch extern durchgeführte Stanzbiopsien, bei weiteren zwei Patientinnen durch extern erfolgte operative Mammabiopsien. Die zuletzt genannten beiden Patientinnen wurden in unserer Klinik nachoperiert, da durch die erste Gewebeexstirpation keine R0-Resektion erzielt wurde. Im Präparat der zweiten, bei uns durchgeführten Operation konnte bei einer dieser Patientinnen der Karzinomrest komplett exstirpiert werden, bei der anderen fand sich kein Karzinomrest.

4.5 Verhältnis maligner zu benigner Mammabefunde

Mammaläsionen, aus denen präoperativ eine Stanzbiopsie entnommen wurde, waren häufiger maligne als Mammaläsionen, die primär operativ exstirpiert wurden. Unter den in unserer Abteilung durchgeführten Stanzbiopsien betrug das Verhältnis maligne : benigne insgesamt 1,8 : 1 (145/80). Demgegenüber ergab sich für primär operative Exzisionsbiopsien ein Verhältnis maligne : benigne von 0,44 : 1 (26/59). Unter den nach Stanzbiopsie operierten Mammatumoren war das Verhältnis maligne : benigne 4 : 1 (140/34). Insgesamt betrug das Verhältnis unter allen offenen Biopsien des untersuchten Zeitraumes 1,7 : 1 (165/95) (s. Tabelle 10).

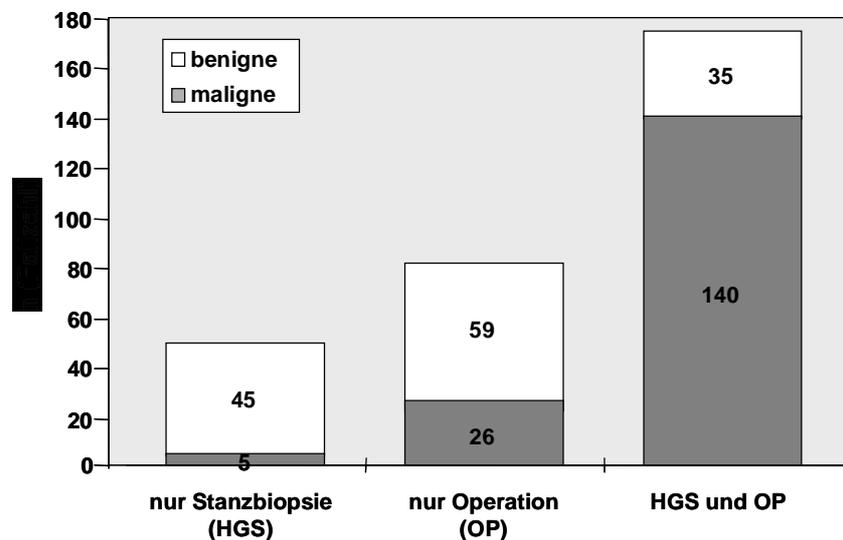
Tabelle 10:

Verhältnis maligne : benigne Mammabefunde in Abhängigkeit von der Biopsiemethode		
Biopsiemethode	Verhältnis	
	maligne	: benigne
Stanzbiopsie (gesamt)	1,8	: 1
offene Biopsie (gesamt)	1,7	: 1
offene Biopsie nach vorangegangener Stanzbiopsie	4	: 1
primäre Operation	0,44	: 1

Anteil gestanzter Befunde

Aus 145 von 175 Malignomen erfolgte in unserer Abteilung eine Stanzbiopsie (83%). Zusätzlich wurden drei Karzinome auswärts durch Stanzbiopsie gesichert. Demnach wurden aus 80 von 140 benignen Mammaläsionen (57%) und aus 148 von 175 malignen Läsionen (85%) Stanzbiopsien entnommen (s. Abbildung 12).

Abbildung 12: Biopsie-Methoden in Abhängigkeit von der Dignität



4.6 Vergleich immunhistochemischer und histologischer Karzinomeigenschaften an Stanz- und OP-Präparat

An 55 per Stanzbiopsie gesicherten Mammakarzinomen wurden der Hormonrezeptor, das Tumorigradung und der Tumortyp nachbestimmt. Zur Analyse einer Her-2-neu-Proteinüberexpression stand genügend Material von 54 dieser Mammakarzinome zur Verfügung.

4.6.1 Östrogenrezeptor

Östrogenrezeptorstatus

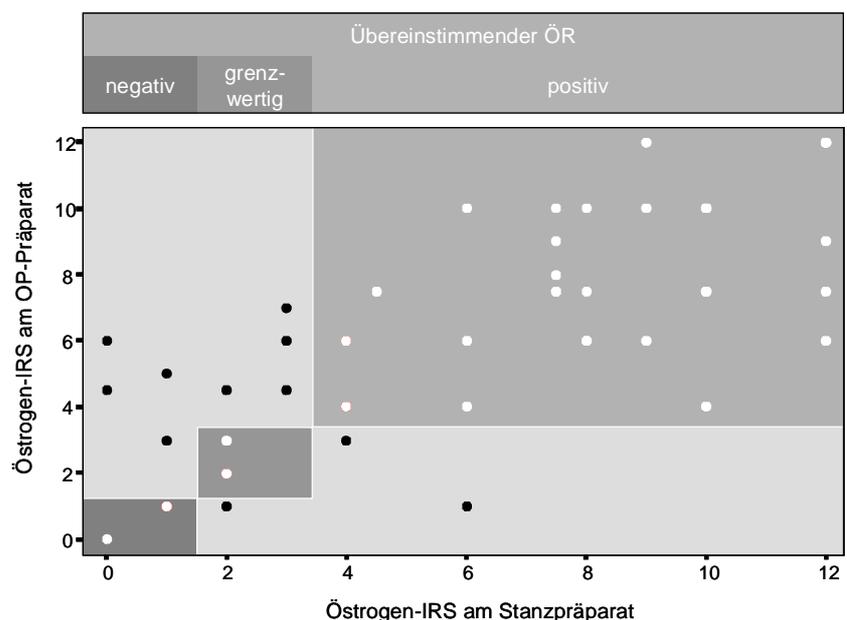
Der Östrogenrezeptor(ÖR)-Status am Stanzpräparat war an 38 Mammakarzinomen positiv (IRS ≥ 4) und an weiteren acht grenzwertig positiv (IRS = 2-3). Dem standen 43 OP-Präparate mit positiver und fünf mit grenzwertig positiver ÖR-Ausprägung gegenüber.

Östrogen-IRS

Der immunreaktive Score (IRS) für Östrogen war am Stanzpräparat mit durchschnittlich 6,15 Punkten (Median = 6 Punkte) geringfügig niedriger als am OP-Präparat mit durchschnittlich 6,22 Punkten (Median = 6 Punkte) und korrelierte stark mit dem des Operationspräparates ($p < 0,001$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = 0,7633$). Die mittlere Östrogen-IRS-Differenz zwischen Stanz- und OP-Präparat betrug 1,47 Punkte (Median = 1,5 Punkte, Maximum = 6 Punkte).

In neunzehn Stanzpräparaten war der Östrogen-IRS niedriger als im OP-Präparat. In zwanzig Fällen stimmte der Östrogen-IRS in Stanz- und OP-Präparat exakt überein. Höher als im OP-Präparat war der Östrogen-IRS in sechzehn Stanzpräparaten.

Abbildung 13: Vergleich des Östrogenrezeptors (ÖR) an Stanz- und OP-Präparat



Übereinstimmung
des Östrogenrezeptors

Die ÖR-Ausprägung stimmte in 80% der analysierten Karzinome in Stanz- und Operationspräparat überein: Fünf Karzinome waren in beiden Präparaten ÖR-negativ, drei waren in beiden grenzwertig, 36 in beiden ÖR-positiv (s. Tabelle 11 und Abbildung 13).

Wurde nur zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus differenziert, so waren übereinstimmend an Stanz- und OP-Präparat 44 Karzinome ÖR-positiv (IRS ≥ 2) und fünf ÖR-negativ (IRS = 0-1), was einer Konkordanz von 89% (49/55) entspricht.

Einem negativen ÖR-Status im Stanzpräparat stand in drei OP-Präparaten ein positiver ÖR-Status gegenüber. Umgekehrt (Stanze positiv, OP-Präparat negativ) verhielt es sich in einem Fall. Das OP-Präparat war häufiger ÖR-positiv als das Stanzpräparat.

Tabelle 11:

Vergleich des Östrogenrezeptorstatus an Stanz- und OP-Präparat					
Östrogenrezeptor (ÖR) - Status am OP-Präparat	ÖR-Status am Stanzpräparat				Σ
	+	(+)	-		
positiver ÖR - Status (IRS = 4-12)	+	36	4	3	43
grenzwertiger ÖR - Status (IRS = 2-3)	(+)	1	3	1	5
negativer ÖR - Status (IRS = 0-1)	-	1	1	5	7
	Σ	38	8	9	55

4.6.2 Progesteronrezeptor

Übereinstimmung
des Progesteron-
rezeptorstatus

Die Ausprägung des Progesteronrezeptor(PR)-Status stimmte in 78% der aufbereiteten Mammakarzinome im Stanz- und im Operationspräparat überein: 16 Karzinome waren in beiden Präparaten PR-negativ, vier waren in beiden grenzwertig, 23 in beiden PR-positiv (s. Tabelle 12).

Wurde nur zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus unterschieden, so waren 35 OP-Präparate und 36 Stanzpräparate PR-positiv. 46 Mammakarzinome (30 PR-positiv und 16 PR-negativ) stimmten in Stanz- und OP-Präparat überein, was einer Genauigkeit von 84% entspricht.

Einem negativen Progesteronrezeptorstatus im Stanzpräparat stand in drei Operationspräparaten ein positiver Progesteronrezeptorstatus gegenüber. Umgekehrt (Stanze positiv, Operation negativ) verhielt es sich in ebenfalls drei Fällen (s. Tabelle 12).

Tabelle 12:

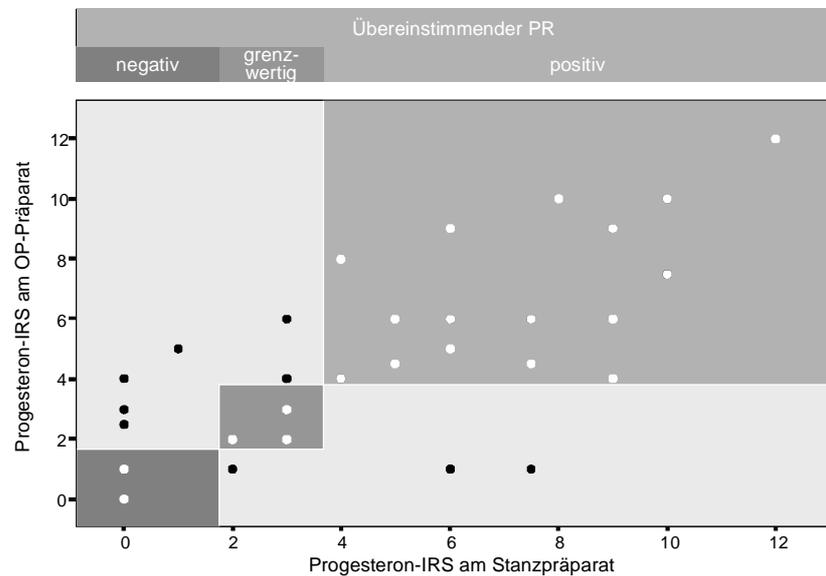
Vergleich des Progesteronrezeptorstatus an Stanz- und OP-Präparat					
PR-Status am Stanzpräparat					
Progesteronrezeptor (PR) - Status am OP-Präparat		+	(+)	-	Σ
positiver PR - Status (IRS = 4-12)	+	23	3	3	29
grenzwertiger PR - Status (IRS = 2-3)	(+)	-	4	2	6
negativer PR - Status (IRS = 0-1)	-	3	1	16	20
	Σ	26	8	21	55

Progesteron-IRS

Der immunreaktive Score (IRS) für Progesteron lag am Stanzpräparat mit durchschnittlich 3,93 Punkten (Median = 4 Punkte) geringfügig über dem am OP-Präparat mit durchschnittlich 3,89 Punkten (Median = 3 Punkte) gemessenen Ergebnis. Der Progesteron-IRS korrelierte an Stanz- und OP-Präparat, wie schon der Östrogen-IRS, hoch ($p < 0,001$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = 0,8122$) (s. Abbildung 14).

Der Progesteron-IRS war in 14 Stanzpräparaten höher als im OP-Präparat. In 21 Fällen stimmte der Progesteron-IRS in Stanz- und OP-Präparat exakt überein. 20 Karzinome zeigten im Stanz- einen niedrigeren Progesteron-IRS als im OP-Präparat. Die mittlere Progesteron-IRS-Differenz zwischen Stanz- und Operationspräparat betrug 1,75 Punkte (Median = 1 Punkt, Maximum = 6,5 Punkte).

Abbildung 14: Vergleich des Progesteronrezeptors (PR) an Stanz- und OP-Präparat



Östrogen- und Progesteronrezeptor

Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus stimmten gleichzeitig an 35 Mammakarzinomen überein.

4.6.3 Her-2-neu-Proteinüberexpression

DAKO-Score

Mit einem DAKO-Score von 3+ wiesen am OP-Präparat drei, am Stanzpräparat zwei Mammakarzinome eine Her-2-neu-Proteinüberexpression auf. Alle übrigen Präparate zeigten keine Proteinüberexpression (s. Tabelle 13).

Für 31 Karzinome stimmte der Herceptin-DAKO-Score exakt überein ($31/54 = 57\%$), womit die DAKO-Scores in Stanz- und entsprechendem OP-Präparat signifikant korrelierten ($p=0,014$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $r=0,3329$). In nur jeweils einem Fall wich der DAKO-Score des Stanzpräparates um 2 bzw. 3 Punkte von dem des Operationspräparates ab.

Proteinüberexpression

Die Her-2-neu-Proteinüberexpression differierte in drei Fällen:

Ein Karzinom wurde anhand des Stanzpräparates als Herceptin-positiv eingestuft, während das Operationspräparat einen negativen Herceptinstatus ergab; in zwei Stanzpräparaten wurde ein negativer Herceptinstatus erhoben, während der Befund des OP-Präparates Herceptin-positiv war.

50 Mammakarzinome waren am Stanz- und am OP-Präparat negativ für Herceptin, nur ein Karzinom zeigte sowohl am Stanz- als auch am OP-Präparat eine Her-2-neu-Proteinüberexpression. Demnach stimmte der Herceptinstatus in insgesamt 51 Fällen, d.h. zu 94% ($51/54$), im Stanz- und im OP-Präparat überein (s. Tabelle 13).

Tabelle 13:

		Stanzpräparat					Gesamt
		Her-2-neu Proteinüberexpression negativ			positiv		
OP-Präparat	negativ	DAKO-Score	0	1+	2+	3+	
		0	2	6	-	-	
1+	6	25	2	-	33		
2+	-	6	3	1	10		
positiv	3+	1	1	-	1	3	
Gesamt		9	38	5	2	54	

4.6.4 Grading

Am Stanzpräparat zeigten 22 Mammakarzinome eine gute Differenzierung (GI), 29 eine mäßige (GII) und vier eine schlechte Differenzierung (GIII). Am OP-Präparat wurden 19 als GI, 29 als GII und sieben als GIII-Karzinome eingestuft (s. Tabelle 14).

Übereinstimmendes Grading Das Tumor-Grading von 49 Mammakarzinomen stimmte im Stanz- und im OP-Präparat überein (48/55 = 87%): 19 GI-Karzinome, 25 GII-Karzinome und vier GIII-Karzinome.

Stanz- und OP-Grading korrelierten hoch signifikant ($p < 0,001$, Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = 0,8813$).

Abweichendes Grading In sieben Fällen wurde anhand des Operationspräparates ein höheres Grading als anhand des Stanzpräparates verteilt. In keinem Fall war das Grading der Stanzbiopsie höher als das des OP-Präparates.

Die Differenz zwischen Stanz- und OP-Grading betrug bei keinem Karzinom mehr als 1, d.h. ein undifferenziertes Karzinom (GIII) im OP-Präparat stand in keinem Fall einem gut differenzierten Karzinom (GI) im Stanzpräparat gegenüber oder umgekehrt.

Tabelle 14:

Vergleich des Tumorgradings an Stanz- und OP-Präparat					
Grading am OP-Präparat	Grading am Stanzpräparat				Σ
	G I	G II	G III	Σ	
gute Differenzierung	G I	19	-	-	19
mäßige Differenzierung	G II	3	26	-	29
schlechte Differenzierung	G III	-	3	4	7
	Σ	22	29	4	55

4.6.5 Tumortyp

Übereinstimmender Tumortyp Der histologische Tumortyp stimmte in 50 Stanz- und Operationspräparaten überein (91%): 31 Tumoren waren in beiden Präparaten ductalen Ursprungs, 13 waren in beiden Präparaten lobulären Ursprungs. In sechs Fällen konnte weder anhand des Stanz- noch anhand des zugehörigen Operationspräparates zwischen ductaler und lobulärer Herkunft des Tumors unterschieden werden. Hier fanden sich deckungsgleich im Stanz- und wie im Operationspräparat ein szirrhöser ($n=3$), ein tubulärer ($n=2$) und ein gallertartiger ($n=1$) Bautyp wieder.

Abweichender Tumortyp Abweichungen hinsichtlich der Differenzierungsform des Tumors fanden sich bei fünf Tumoren: In diesen Fällen konnte der Pathologe entweder nur anhand des OP-Präparates ($n=3$) oder nur anhand des Stanzpräparates ($n=2$) zwischen lobulärer ($n=3$) und ductaler ($n=2$) Differenzierung entscheiden. Auffällig waren hier ein szirrhöser Umbau ($n=3$) bzw. eine ausgeprägte intraductale Komponente ($n=2$).

4.6.6 Analyse nicht übereinstimmender immunhistochemischer/histologischer Ergebnisse

Negativer Einfluss durch schlechte Materialverwertbarkeit

Zwei der drei schlecht verwertbaren Stanzpräparate zeigten einen vom OP-Präparat abweichenden Progesteronrezeptorstatus und einen abweichenden Tumordifferenzierungsgrad.

Der negative Einfluss schlechter Materialverwertbarkeit auf ein übereinstimmendes Tumorgading war hoch signifikant ($p=0,003$). Außerdem ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Materialverwertbarkeit und Hormonrezeptorunterschieden (Differenz zwischen immunreaktivem Score (IRS) am Stanz- und am OP-Präparat) ermitteln ($p=0,02$ für Östrogen und $p=0,008$ für Progesteron).

Tendenzieller Einfluss durch geringe Materialmenge

Östrogenrezeptor, Her-2-neu-Proteinüberexpression und Tumorgading unterschieden sich am Stanz- und am OP-Präparat umso mehr, je weniger Stanzmaterial für die Analyse zur Verfügung stand. Eine statistische Korrelation konnte jedoch nicht aufgezeigt werden.

Kein Einfluss durch Tumoreigenschaften/ Stanzmodalitäten/ neoadjuvante Chemotherapie

Weder für Tumoreigenschaften noch für Stanzmodalitäten (vgl. Kap. 4.1.3) ergaben sich weitere signifikante Einflüsse auf immunhistochemische oder histologische Unterschiede zwischen Stanz- und OP-Präparat. Auch eine neoadjuvante Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf die immunhistochemische Übereinstimmung von Stanz- und OP-Präparat: Der Östrogen- wie der Progesteronrezeptor waren bei beiden Patientinnen sowohl vor als auch nach neoadjuvanter Chemotherapie negativ. Das Tumorgading blieb bei einer der Patientinnen als Gading II konstant. Bei der anderen Patientin stand einem GII am Stanzpräparat ein GIII am OP-Präparat gegenüber.

5 Diskussion

Minimal-invasive Verfahren sind eine wertvolle Ergänzung zur konventionellen Mammadiagnostik, denn die Kenntnis der Histologie ermöglicht eine effiziente, rationale Therapieplanung.

Präoperative Mammakarzinom - Diagnose

Dank der sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS) war bei 79% der in unserer Abteilung in den Jahren 2000 und 2001 operierten Mammakarzinome die Diagnose präoperativ bekannt. Insgesamt wurden im genannten Zeitraum in unserer Abteilung 71% aller auffälligen Mammabefunde primär gestanzt (225/315).

S3-Leitlinie

Gemäß der Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (S3-Leitlinie) soll der „Anteil nicht-palpabler, maligner Mammabefunde, die präoperativ durch mammographisch- oder sonographisch-kontrollierte, interventionelle Methoden (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) abgeklärt werden“, mindestens 70% betragen (Schulz et al. 2003).

Das Verhältnis maligner zu benigner Befunde bei offenen Biopsien betrug in unserer Studie 1,7:1, was ebenfalls innerhalb der in der S3-Leitlinie formulierten Vorgabe von mindestens 1:1 liegt (Schulz et al. 2003).

5.1 Die Aussagekraft der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie bei benignen Mammabefunden (Spezifität)

Spezifität 100%
(eigene Ergebnisse)

Kein benigner Befund wurde am Stanzpräparat als maligne klassifiziert. Spezifität wie positiver Vorhersagewert maligner Befunde der freihändigen, sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS) betragen in unserer Studie 100%.

Spezifität 100%
(Literatur)

Hierin stimmen die Ergebnisse unserer mit der Mehrzahl ähnlicher Studien überein (Anania et al. 1997, Bauer et al. 1994, Cerwenka et al. 1997, Chare et al. 1996, Doyle et al. 1998, Escolano et al. 1999, Fersis et al. 2001, Götzinger et al. 1998, Hagedorn et al. 1998, Margolin et al. 2001, Memarsadeghi et al. 2003, Nath et al. 1995, Parker et al. 1993, Pijnappel et al. 1997, Rotten et al. 1993, Schoonjans u. Brem 2001, Schulz-Wendtland et al. 1997, Smith et al. 2001, Staren u. O'Neill 1999, Woodcock et al. 1998, Yeow et al. 2001, Zonderland et al. 1996).

Die S3-Leitlinie sieht für die minimal-invasive Diagnostik eine Rate falsch positiver Ergebnisse von höchstens 1% vor (Schulz et al. 2003).

Spezifität unter 100%
(Literatur)

Die Mehrzahl der Studien, die von einer Spezifität von weniger als 100% berichten, fanden keine wirklich falsch positiven Stanzbiopsien (Britton et al. 1997, Buchberger et al. 2002, Chare et al. 1996, Doyle et al. 1998, Fuhrman et al. 1998, Hatada

	<p>et al. 2000, Taki et al. 1997). Eine reduzierte Spezifität kam in diesen Studien dadurch zustande, dass bereits der Verdacht auf ein Malignom als positives, d.h. malignes, Ergebnis aufgefasst (Buchberger et al. 2002, Chare et al. 1996) oder eine inadäquate Gewebeprobe (s. Kap. 5.2.5) per se als falsches Ergebnis ausgewertet wurde (Hatada et al. 2000). In einer anderen Studie wiederum wurden Biopsien von in situ Karzinomen, die in den Stanzbiopsien als invasiv überinterpretiert worden waren, als falsch positive Stanzergebnisse klassifiziert (Fuhrman et al. 1998).</p>
Komplette vs. absolute Spezifität	<p>Die Bewertung einer Stanzbiopsie mit bloßem Karzinomverdacht als positive, d.h. maligne, Stanzbiopsie fand bei Doyle in der Bezeichnung „komplette Spezifität“ Berücksichtigung: Er differenzierte zwischen einer absoluten Spezifität von 100% und einer kompletten Spezifität von 94% (Doyle et al. 1998).</p> <p>Über zwei bzw. eine tatsächlich falsch positive Stanzbiopsie berichteten Nori und Westenend et al. (Nori et al. 2001, Westenend et al. 2001).</p>
Komplettremission durch neoadjuvante Chemotherapie	<p>In unserer Studie stand einer einzigen, gesondert zu betrachtenden, positiven Stanzbiopsie vor Neoadjuvanz ein Operationspräparat ohne nachzuweisendes Karzinom nach Neoadjuvanz gegenüber: Die maligne Histologie der Stanzbiopsie der betreffenden Mammaläsion wurde jedoch erhärtet durch die simultan durchgeführte Hautbiopsie mit dem Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa. Daher ist in diesem Fall eines inflammatorischen Mammakarzinoms eine falsch positive Stanzbiopsie auszuschließen. Stattdessen muss von einer Komplettremission durch neoadjuvante Chemotherapie ausgegangen werden. Die Patientin erhielt zwischen Stanzbiopsie und Operation eine Kombinationschemotherapie mit Epirubicin/Cyclophosphamid.</p>
Fibroadenome mit Malignitätsverdacht	<p>Außerdem wurden in unserer Studie zwei Fibroadenome anhand der Stanzbiopsien der Malignität verdächtig: Nach suspekten Stanzbiopsie-Ergebnissen wurde die einfache Tumorexstirpation mit Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe unter Schnellschnittbedingungen vorgenommen. Die Histologien am Operationspräparat erbrachten im ersten Fall ein regressiv verändertes Fibroadenom, im zweiten Fall ein erheblich sklerosiertes Fibroadenom. Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten können erklärt werden durch das Vorherrschen unregelmäßiger, tubulärer Strukturen sowohl bei tubulären bzw. gut differenzierten Mammakarzinomen als auch bei komplexen Fibroadenomen (Fersis et al. 2001).</p> <p>Da weder bei einem bloßen Malignitätsverdacht in der Stanzbiopsie noch bei einem durch eine zusätzliche Hautbiopsie gesicherten, inflammatorischen Mammakarzinom mit Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie (s.o.) falsche Therapiekonsequenzen gezogen werden, wurden diese Fälle in unserer Studie nicht als falsch positive Ergebnisse bewertet.</p>

5.2 Die Aussagekraft der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie bei malignen Mammabefunden (Sensitivität)

Sensitivität 86-100%
(Literatur)

In der Literatur werden für die Sensitivität der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie von Brustläsionen (HGS) Werte zwischen 80% und 100% angegeben (Bauer et al. 1994, Buchberger et al. 2002, Chare et al. 1996, Doyle et al. 1998, Escolano et al. 1999, Hagedorn et al. 1998, Hatada et al. 2000, Memarsadeghi et al. 2003, Parker et al. 1993, Pijnappel et al. 1997, Rotten et al. 1993, Schoonjans u. Brem 2001, Schulz-Wendtland et al. 1997, Smith et al. 2001, Staren u. O'Neill 1999, Westenend et al. 2001, Woodcock et al. 1998, Yeow et al. 2001) (s. Tabelle 15).

Sensitivität 95,7%
(eigene Ergebnisse)

In unserer Studie wurden 134 der 140 Mammakarzinome per Stanzbiopsie erkannt, was einer Sensitivität von 95,7% entspricht und innerhalb der in den S3-Leitlinien geforderten Limits von maximal 5% falsch negativen Ergebnissen liegt (Schulz et al. 2003). Sechs Mammakarzinome in unserer Studie lieferten anhand der Stanzbiopsie keinerlei Hinweise auf Malignität. Bei diesen falsch negativen Stanzbiopsien muss von tatsächlichen Fehlpunktionen ausgegangen werden.

Tabelle 15:

Studien mit ausschließlich sonographisch gesteuerten Stanzbiopsien						
Autor	HGS (maligne/ benigne)*	offene Biopsien *	Stanz- nadel	Sensi- tivität	Falsch negative HGS (suspekte HGS)*	inadä- quate HGS*
Parker (Parker et al. 1993)	181 (m 34/ b 147)	49	14 G	100%	-	-
Rotten (Rotten et al. 1993)	180 (m 36/ b 144)	53	16 G	100%	-	-
Chare (Chare et al. 1996)	125 (m 56/ b 69)	80	16 G	80%	11 (3)	-
Bauer (Bauer et al. 1994)						
Schulz- Wendtland (Schulz-Wendtland et al. 1997)	307 (m 160/ b 147)	188	14 G	98%	3 (3)	11
Hagedorn (Hagedorn et al. 1998)	173 (m 122/ b 51)	127	14 G	99,2%	1	2
Woodcock (Woodcock et al. 1998)	187 (m 140/ b 47)	158	14 G 18 G	88,7%	16 (4)	-

Fortsetzung der Tabelle nächste Seite

Autor	HGS (maligne/benigne)*	offene Biopsien *	Stanznadel	Sensitivität	Falsch negative HGS (suspekte HGS) *	inadäquate HGS*
Escolano (Escolano et al. 1999)	165 (m 44/ b 121)	48	18 G	91%	5	-
Staren (Staren u. O'Neill 1999)	210 (m 55/ b 155)	106	14 G	96%	2	5
Hatada (Hatada et al. 2000)	82 (m 58/ b 24)	82	18 G	86,2%	7 (2)	2
Schoonjans (Schoonjans u. Brem 2001)	424 (m 243/ b 181)	285	14 G	96,3%	4 (11)	-
Smith (Smith et al. 2001)	500 (m 128/ b 372)	168	14 G	100%	-	-
Westenend (Westenend et al. 2001)	286 (m 79/ b 207)	115	18 G	88%	9% (5%)**	7%**
Yeow (Yeow et al. 2001)	98 (m 66/ b 32)	73	14 G 16 G 18 G	100%	-	-
Buchberger (Buchberger et al. 2002)	590 (m 236/ b 354)	265	14 G	98,7%	4 (2)	12
Memarsadeghi (Memarsadeghi et al. 2003)	399 (m 161/ b 238)	260	14 G	95,7%	5	-
eigene Ergebnisse	225 (m 140/ b 85)	175	16 G 18 G	95,7%	6 (12)	3

* Anzahl Stanzbiopsien (n)

** In der Studie von Westenend werden keine absoluten Zahlen für falsch negative und inadäquate Stanzbiopsien genannt.

5.2.1 Bewertung suspekter Stanzbiopsien

Zehn Mammakarzinome wurden durch die Stanzbiopsie nicht eindeutig erkannt, lieferten aber suspekte Stanzhistologien. Zwei weitere suspekte Stanzbiopsien stellten sich am OP-Präparat als komplexe Fibroadenome heraus (s.o.). Insgesamt betrug die Rate suspekter Stanzbiopsien in unserer Studie 5,3% (12/225).

In der Literatur lag der Anteil suspekter Stanzbiopsien, falls angegeben, zwischen 1% und 6,4% (Bauer et al. 1994, Cerwenka et al. 1997, Chare et al. 1996, Westenend et al. 2001, Woodcock et al. 1998) (s. Tabelle 15).

Komplette vs. absolute Sensitivität

Suspekte Stanzbiopsien können als positive (d.h. maligne) oder als negative (d.h. benigne) Ergebnisse bewertet werden. Die Differenzierung zwischen „absoluter“ und „kompletter Sensitivität“ wird dieser unterschiedlichen Beurteilung gerecht: Bei der Berechnung der absoluten Sensitivität werden nur sicher maligne Stanzresultate als richtig positive Stanzbiopsien akzeptiert, bei der kompletten Sensitivität zusätzlich suspekte sowie atypische Stanzhistologien. Entsprechend ist die absolute niedriger als die komplette Sensitivität: bei Britton et al. 89,3% vs. 93,2%, bei Doyle et al. 97% vs. 100%, bei Westenend et al. 75% vs. 88% (Britton et al. 1997, Doyle et al. 1998, Westenend et al. 2001).

Häufig wurde ausschließlich die komplette Sensitivität berechnet, d.h. suspekthe Stanzhistologien wurden generell als maligne bewertet (Bauer et al. 1994, Fuhrman et al. 1998, Schulz-Wendtland et al. 1997, Woodcock et al. 1998). Demgegenüber bewertete Schoonjans suspekthe Stanzbiopsien generell als negativ, d.h. benigne, und ermittelte somit die absolute Sensitivität (Schoonjans u. Brem 2001).

Die Sensitivität von 95,7% in unserer Studie entspricht der kompletten Sensitivität. Die absolute Sensitivität, bei der die zehn Stanzbiopsien aus Mammakarzinomen mit suspektem, histologischem Ergebnis als falsch negativ bewertet werden, beträgt in unserer Studie 88,6%.

Auf der Suche nach Ursachen für insuffiziente Karzinomdiagnosen (d.h. falsch negative sowie suspekthe Stanzbiopsien von Mammakarzinomen) analysierten wir den Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die Sensitivität der freihändigen, sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie (s. Tabelle 7).

5.2.2 Sensitivität und Tumorphistologie

ADH

Diagnostische Probleme bereiten häufig atypische ductale Hyperplasien (ADH). In mindestens der Hälfte der Stanzpräparate mit einer ADH finden sich im OP-Präparat intraductale (DCIS) oder invasive Karzinome (Fuhrman et al. 1998, Gadzala et al. 1997, Jackman et al. 1999, Margolin et al. 2001, Memarsadeghi et al. 2003, Smith et al. 2001). Grund hierfür ist die oftmalige Koexistenz von ADH, DCIS und invasivem Karzinom, so dass beim Auffinden einer ADH in der Stanzbiopsie eine weiterführende Diagnostik, wenn nicht gar die chirurgische Exzision, angeraten ist (Memarsadeghi et al. 2003, Pijnappel et al. 1997).

DCIS

Die Unterschätzung eines DCIS als ADH bzw. eines Karzinoms als DCIS oder gar ADH ist insbesondere bei stereotaktischer Stanzbiopsie von Bedeutung, da diese Läsionen sich seltener in Form von Tumoren im Ultraschallbild, sondern häufiger in Form von Mikrokalk in der Mammographie darstellen (Brem et al. 1999, Fornage 1999, Gadzala et al. 1997, Jackman et al. 1999, Liberman et al. 1995, Soo et al. 2003).

Eine ADH wurde in unserer Studie nur in einer Stanzbiopsie beschrieben. Ein DCIS wurde in der als suspekt klassifizierten Stanzhistologie bereits in Erwägung gezogen und bestätigte sich am OP-Präparat.

Andere histologische Differenzierungen

Verschiedene andere histologische Differenzierungen können differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Genannt werden in diesem Zusammenhang tubuläre und lobuläre Karzinome, zellreiche, fibroepitheliale Tumoren, papilläre und papillomatöse Läsionen (Buchberger et al. 2002, Chare et al. 1996, Fersis et al. 2001, Hoda u. Rosen 2002).

Die sechs falsch negativen Stanzbiopsien unserer Studie erfolgten aus einem DCIS, zwei lobulären Karzinomen, einem szirrhösen Karzinom, einem Gallertkarzinom und einem malignen Lymphom (s. Tabelle 5). Damit war das ductale Karzinom als der Hauptvertreter des Mammakarzinoms deutlich unterrepräsentiert. Auffällig war auch, dass unter den zehn Befunden

mit suspekten Stanzbiopsien, die sich am OP-Präparat dann als Mammakarzinome herausstellten, mit 30% gehäuft tubuläre Karzinome waren (s. Tabelle 6). Statistisch signifikante Abhängigkeiten zwischen der Tumorhistologie und der Sensitivität der Stanzbiopsie konnten jedoch nicht aufgezeigt werden.

Auch in der Studie von Barreto et al. mit einem hohen Anteil falsch negativer Stanzbiopsien von 35% konnte für den histologischen Tumortyp kein Einfluss auf die Sensitivität der Untersuchung ermittelt werden (Barreto et al. 1991).

5.2.3 Sensitivität und Handling der Stanzbiopsie für den Kliniker

Geringe Tumorgöße, eingeschränkte sonographische Darstellbarkeit und ungünstiger Tumorsitz wurden in unserer Studie dokumentiert und als „erschwerter Durchführbarkeit“ bzw. „erschwertes Handling“ zusammengefasst. Bei erschwertem Handling war die Sensitivität der HGS signifikant verringert.

„Schwierig zu stanzende Befunde“

Der schon während der Stanzbiopsie gewonnene Eindruck des Kliniklers, dass die Stanzbiopsie schwierig durchzuführen und daher mit einem erhöhten Risiko einer Fehlpunktion behaftet sei, bestätigte sich also in der statistischen Auswertung. Auch Schoonjans et al. und Shah et al. maßen diesem klinischen Eindruck eine nicht unerhebliche Bedeutung bei (Schoonjans u. Brem 2001, Shah et al. 2003).

Harvey u. Morgan sahen insbesondere solche Läsionen als schwierig zu stanzen an, die mobil, tief oder in großen Brüsten gelegen sind (Harvey u. Morgan 1998). Diese Faktoren entsprechen in unserer Studie weitgehend den Kriterien: eingeschränkte Darstellbarkeit und ungünstiger Tumorsitz.

Lokalisation

Barreto et al. fanden häufiger falsch negative Befunde von Läsionen in der rechten Brust. Hier verringerte wohl eine erschwerte Durchführbarkeit der Stanzbiopsie die Sensitivität aufgrund der Lokalisation des zu stanzenden Tumors, entsprechend einem ungünstigen Tumorsitz in unserer Studie.

Erfahrung des Bioprierenden

Außerdem zeigte sich in der Studie von Barreto et al. mit zunehmender Erfahrung eine deutliche Steigerung der Sensitivität: Während sie in der Einführungsphase der HGS eine Sensitivität von nur 65% erzielten, konnten sie die Sensitivität im Verlauf auf bis zu 83% steigern (Barreto et al. 1991).

Auf die Bedeutung der Erfahrung des Untersuchers hinsichtlich der Genauigkeit der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie wird immer wieder hingewiesen (Baildam et al. 1989, Brenner et al. 1996, Fornage 1999, Fuhrman et al. 1998, Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996, Margolin et al. 2001, Ohlinger 2001). In unserer Studie, in der vier unterschiedlich erfahrene Gynäkologen und Ärzte in Weiterbildung die Stanzbiopsien durchführten, konnte kein Unterschied hinsichtlich ihrer Treffsicherheit dargestellt werden.

Tumorgöße - Darstellbarkeit - Tumorsitz

Wurde bei erschwertem Handling spezifiziert in geringe Tumorgöße, schlechte sonographische Darstellbarkeit des Tumors und ungünstigen Tumorsitz, konnte für keinen dieser Einzelfaktoren ein signifikanter Einfluss auf die Sensitivität der

HGS nachgewiesen werden. Eine Differenzierung zwischen Tumorgröße, Darstellbarkeit und Tumorsitz als Hauptursachen für Fehlpunktionen war in unserer Studie also nicht möglich.

5.2.4 Sensitivität und Tumorgröße

Zwischen der Tumorgröße und der Sensitivität der sonographischen Stanzbiopsie konnten wir keinen statistischen Zusammenhang finden.

Auch in der Literatur konnte mehrheitlich keine Abhängigkeit zwischen der Tumorgröße und der Rate falsch negativer Stanzbiopsien gefunden werden (Baildam et al. 1989, Ballo u. Sneige 1996, Bauer et al. 1994, Donaldson et al. 2003, Parker et al. 1994, Schulz-Wendtland et al. 1997).

Treffsicherheit
tastbarer Befunde

Allerdings bescheinigten einige Studien tastbaren Befunden eine höhere Trefferwahrscheinlichkeit: In den Studien von Schoonjans et al. und Pijnappel et al. erreichte die HGS eine höhere Sensitivität an palpablen als an nicht palpablen Mammabefunden (99,2% vs. 93,2% bzw. 100% vs. 95%) (Schoonjans u. Brem 2001, Pijnappel et al. 1997). Analog fanden Parker et al. in ihrer Multizenterstudie keine falsch negativen Stanzbiopsien an palpablen, wohl aber fünfzehn an nicht palpablen Mammakarzinomen (Parker et al. 1994).

Fehlende Palpabilität bedingte in unserer Studie jedoch keine Einschränkung der Treffsicherheit. Insgesamt waren drei Viertel aller Befunde unserer Studie palpabel und fünf der sechs unerkannten Karzinome entsprachen suspekten Tastbefunden.

Sehr kleine -
sehr große Tumoren

Bauer et al. und Schulz-Wendtland et al. verzeichneten unter drei falsch negativen HGS zwei sehr kleine Karzinome mit Durchmessern von 6 und 7 mm. Die dritte falsch negative Biopsie erfolgte dagegen aus einem großen T2-Tumor mit ausgedehnten nekrotischen Arealen (Bauer et al. 1994, Schulz-Wendtland et al. 1997).

Zentrale Tumornekrose

Ein ebensolcher Fall führte in unserer Studie zu einem falsch negativen Ergebnis: Die Stanzbiopsie eines 14 cm durchmessenden Gallertkarzinoms erbrachte lediglich nekrotisches Gewebe. Das nekrotische Stanzgewebe wurde in unserer Studie als benigne und damit als falsch negativ bewertet. In anderen Studien wurden Stanzbiopsien mit nekrotischem Gewebe zu den „inadäquaten Stanzbiopsien“ (s.u.) gezählt (Buchberger et al. 2002, Fersis et al. 2001).

Bei schnell wachsenden Tumoren finden sich im Tumorzentrum häufig Nekrosen. Daher sollten Stanzbiopsien insbesondere bei sehr großen Tumoren immer aus der Tumorperipherie entnommen werden (Bauer et al. 1994, Buchberger et al. 2002, Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996).

5.2.5 Sensitivität und Verwertbarkeit des Stanzmaterials für den Pathologen

Inadäquate Stanzbiopsien

Als „inadäquate Stanzbiopsien“ wurden in Vergleichsstudien diejenigen zusammengefasst, die unzureichendes Material erbrachten. Nekrotische und hämorrhagische Tumoranteile

waren ein häufiger Grund für inadäquate Stanzbiopsien (Buchberger et al. 2002, Fersis et al. 2001).

Inadäquate Stanzbiopsien entsprechen in unserer Studie Stanzbiopsien mit der Einschätzung „schlechte Verwertbarkeit“ seitens des Pathologen. Unter Proben mit „schlechter Verwertbarkeit“ fassten wir zerrissene Stanzzyylinder, bröckeliges und wenig Material zusammen. Stanzpräparate mit schlechter Verwertbarkeit hatten in unserer Studie einen Anteil von 3,6% (8/225).

In Vergleichsstudien schwankte die Rate inadäquater Stanzbiopsien, falls angegeben, zwischen 0,3% und 7% (Bauer et al. 1994, Britton et al. 1997, Buchberger et al. 2002, Fersis et al. 2001, Gukas et al. 2000, Hagedorn et al. 1998, Hatada et al. 2000, Nori et al. 2001, Schulz-Wendtland et al. 1997, Westend et al. 2001) (s. Tabelle 15).

Bewertung als
maligne - benigne

Die histologische Diagnose inadäquater Proben bezogen wir, auch wenn es sich nur um eine Verdachtsdiagnose handelte, in die Berechnung der Sensitivität mit ein.

Auf der Suche nach Fehlerquellen für die Stanzbiopsie stellten wir jedoch fest, dass signifikant mehr falsch negative und mehr nicht eindeutige und suspekta Fälle unter den Stanzbiopsien mit schlechter Verwertbarkeit waren.

Stanzpräparate mit schlechter Verwertbarkeit bzw. inadäquate Biopsien sollten daher, wie in anderen Studien bereits erfolgt (Bauer et al. 1994, Gukas et al. 2000, Hagedorn et al. 1998), aus der Statistik ausgeklammert werden. Sie, wie Hatada et al., per se als falsche Ergebnisse zu werten (Hatada et al. 2000), entspricht nicht unbedingt der klinischen Erfahrung, da inadäquate Stanzbiopsien in der Regel wiederholt werden. Bei technischen Schwierigkeiten kann auf stereotaktische oder offen chirurgische Verfahren ausgewichen werden.

5.2.6 Sensitivität und Anzahl der Stanzzyylinder

Die mittlere Anzahl der entnommenen Stanzzyylinder pro Läsion lag in unserer Studie bei 3,6 und wirkte sich nicht auf die Sensitivität der Stanzbiopsie aus.

Empfehlungen

Zur Verminderung des Risikos inadäquater Proben sowie zur Erhöhung der Treffsicherheit wird die Entnahme mehrerer Stanzzyylinder pro Läsion empfohlen. Die Empfehlungen reichen von zwei bis hin zu mindestens fünf Stanzzyindern (Brenner et al. 1996, Buchberger et al. 2002, Escolano et al. 1999, Fishman et al. 2003, Fornage 1999, Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996, Memarsadeghi et al. 2003, Ohlinger 2001, Schulz-Wendtland et al. 2001).

Schmerzen,
Einblutung

In unserer Studie wurde die Gewinnung von vier Zylindern angestrebt. Nur bei eingeschränkter Compliance, zum Beispiel wegen Schmerzen, und in dem Einzelfall stärkerer Einblutung wurde die Untersuchung vorzeitig beendet. Bei schon makroskopisch offensichtlicher Minderwertigkeit des Stanzmaterials, z.B. fragmentierten Gewebeproben, die in Formalin an der Oberfläche bleiben (Fishman et al. 2003), wurden weitere Zylinder entnommen.

Qualität des
Stanzmaterials

5.2.7 Sensitivität und Dicke der Stanznadel

Die Dicke der Stanznadeln hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf die Treffsicherheit der Stanzbiopsie: Zwischen 16- und 18-Gauge-(G)-Stanznadeln konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Unsere Sensitivität von 95,7% reichte trotz der dünnen 16-G- und 18-G-Stanznadeln an die von Studien, die die dickeren 14-G-Nadeln verwendeten (Buchberger et al. 2002, Fersis et al. 2001, Hagedorn et al. 1998, Memarsadeghi et al. 2003, Nori et al. 2001, Staren u. O'Neill 1999), heran (s. Tabelle 15).

Britton et al., die im Verlauf ihrer Erhebung von 18- zu 14-G-Nadeln wechselten und am Ende routinemäßig 16-G-Nadeln verwendeten, stellten nur geringe Schwankungen in der Rate inadäquater Proben für die verschiedenen Nadelstärken fest (Britton et al. 1997). Andere Autoren sahen in diesem Zusammenhang erhebliche Unterschiede (Helbich et al. 1998, McMahon et al. 1992, Nath et al. 1995, Wernecke et al. 1991).

Nachteile dünnerer Stanznadeln

Die Mehrzahl der Studien, die die dünnen 18-G-Stanznadeln verwendeten, wiesen unterdurchschnittliche Sensitivitätswerte von 86,2% - 91% auf (Escolano et al. 1999, Hatada et al. 2000, Taki et al. 1997, Westenend et al. 2001) (s. Tabelle 15).

Ausnahmen bilden die Studien von Yeow et al. und Rotten et al., die eine 100%ige Sensitivität erzielten, obgleich sie vorwiegend 16- und 18-G-Nadeln (Yeow et al. 2001) bzw. ausschließlich 16-G-Nadeln (Rotten et al. 1993) benutzten.

Vorteile dünnerer Stanznadeln

Für die Verwendung von 14-Gauge-Stanznadeln ist eine initiale Hautinzision, evtl. sogar mit abschließender Hautnaht, notwendig (Bauer et al. 1994, Buchberger et al. 2002, Fornage 1999, Fuhrman et al. 1998, Hagedorn et al. 1998, Memarsadeghi et al. 2003, Schulz-Wendtland et al. 1997). Die Verwendung dünnerer Stanznadeln ist dagegen weniger traumatisierend und besser verträglich, wobei die sonographische Kontrolle ihre Zielgenauigkeit im Allgemeinen gewährleistet (Fornage 1999, Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996, Hilfiker et al. 2000). Fornage, der 18-G-Nadeln favorisiert, spricht sogar von einer geringeren Rate hämorrhagischer Komplikationen (Fornage 1996). Yeow et al. verwendeten umso dünnere Stanznadeln je besser der Herdbefund per Ultraschall darstellbar war (Yeow et al. 2001).

5.2.8 Sensitivität und Steuerung der Stanzbiopsie

Stanzbiopsien erfolgen im Allgemeinen sonographisch, mammographisch oder palpatorisch gesteuert.

Sonographische - stereotaktische Steuerung

Die in zahlreichen Studien gemeinsam vorgenommene Auswertung freihändig-sonographisch und mammographisch-stereotaktisch kontrollierter Stanzbiopsien (Doyle et al. 1998, Fersis et al. 2001, Fuhrman et al. 1998, King et al. 1998, Margolin et al. 2001, Nori et al. 2001, Parker et al. 1994, Pijnappel et al. 1997, Shah et al. 2003) (s. Tabelle 16) scheint zweifelhaft.

Sonographische -
palpatorische Steuerung

Einerseits ist bei der sonographischen Steuerung die Untersucher-abhängige Freihändigkeit der HGS als Fehlerquelle zu berücksichtigen. Andererseits verbirgt sich hinter suspektem Mikrokalk, der die Hauptindikation zur Stereotaxie liefert, nicht selten eine ADH oder ein DCIS. Diese bereiten häufiger diagnostische Schwierigkeiten als invasive Karzinome. So ermittelten Britton et al. eine Sensitivität von 93% für alle malignen Läsionen, für DCIS allein jedoch nur 67% (Britton et al. 1997). Analog hatten Parker et al. mehr falsch negative mit als ohne Mikrokalk zu verzeichnen (Parker et al. 1994). Studien mit einem nicht unerheblichen Anteil stereotaktischer Stanzbiopsien hatten außerdem häufig einen geringeren Malignomanteil (King et al. 1998, Margolin et al. 2001, Parker et al. 1994).

Eine rein palpatorische Steuerung ist für die Stanzbiopsie generell nicht empfehlenswert, da Tumoren häufig durch entzündliche Begleitreaktion ihrer Umgebung größer erscheinen, als sie tatsächlich sind (Adam et al. 1989, Liberman et al. 2000a, Lorenzen et al. 2002, Ohlinger 2001, Rotten et al. 1993).

Tabelle 16:

Studien mit sonographischer und stereotaktischer bzw. palpatorischer Steuerung der Stanzbiopsie				
Autor	HGS (maligne/benigne)*	offene Biopsien*	Steuerung der Stanzbiopsie**	Sensitivität
Parker (Parker et al. 1994)	6152 (m 984/ b 5168)	1363	US 23% stereotakt. 77%	98%
Britton (Britton et al. 1997)	202 (m 101/ b 101)	111	US 62% stereotakt. 35%	93,2%
Pijnappel (Pijnappel et al. 1997)	103 (m 65/ b 38)	103	US 18% stereotakt. 82%	97%
King (King et al. 1998)	1676 (m 201/ b 1475)	194	US 15% stereotakt. 85%	99%
Fuhrman (Fuhrman et al. 1998)	1440 (m 302/ b 1138)	326	US 20% stereotakt. 80%	97,3%
Doyle (Doyle et al. 1998)	213 (m 79/ b 128)	75	US 47% stereotakt. 53%	97%
Margolin (Margolin et al. 2001)	1333 (m 160/ b 1173)	ohne Angabe	US 62% stereotakt. 38%	92,5%
Nori (Nori et al. 2001)	1000 (m 203/ b 697)	226	US 70% stereotakt. 30%	93,98%
Fersis (Fersis et al. 2001, Smyczek-Gargya et al. 2002)	159 (m 123/ b 36)	108	US 89% stereotakt. 11%	95%
Shah (Shah et al. 2003)	952 (m 298/ b 664)	375	US 25% stereotakt. 39% palpator. 36%	90,9%
Zonderland (Zonderland et al. 1996)	279 (m 260/ b 19)	264	US 70% palpator. 30%	99%
Göttinger (Göttinger et al. 1998)	150 (m 103/ b 47)	150	palpator. 100%	89%

* Anzahl Stanzbiopsien (n)

** US - Ultraschall

So ermittelten Shah et al. eine mehr als dreifach höhere Rate falsch negativer Stanzbiopsien, wenn bei Tastbefunden auf die sonographische Steuerung verzichtet wurde (Shah et al. 2003). Zonderland et al. hatten mit palpatorischer eine fünffach höhere Quote ergebnisloser Stanzbiopsien zu verzeichnen als mit sonographischer Führung (Zonderland et al. 1996). In Studien

mit ausschließlich palpatorischer Kontrolle erreichte die Stanzbiopsie häufig unterdurchschnittliche Sensitivitätswerte, wie z.B. bei Göttinger et al. und Gukas et al. mit jeweils nur 89% (Göttinger et al. 1998, Gukas et al. 2000). Hingegen erzielten Zonderland et al. und Yeow et al., die ebenfalls ausnahmslos tastbare Mammabefunde untersuchten, eine wesentlich höhere Sensitivität von 99% bzw. sogar 100%, indem sie trotz Palpabilität 70% bzw. sogar 100% ihrer Stanzbiopsien unter sonographischer Kontrolle durchführten (Yeow et al. 2001, Zonderland et al. 1996).

5.2.9 Sensitivität und Inzidenz maligner Befunde

Operationsrate -
Malignitätsrate

Das Zahlenverhältnis Operationen zu Stanzbiopsien wächst mit der Brustkrebsinzidenz im untersuchten Patientenkollektiv, denn Karzinome werden in der Folge meist operiert, benigne Befunde hingegen beobachtet. So hatten Studien mit einem geringen Anteil offener Biopsien in der Regel eine niedrige Malignitätsrate (Fuhrman et al. 1998, King et al. 1998, Nori et al. 2001, Parker et al. 1994, Parker et al. 1993).

In unserer Studie lag der Anteil operativ entfernter Befunde nach Stanzbiopsie mit 78% (bei insgesamt 62% Karzinomen nach Stanzbiopsie) relativ hoch. Allerdings wurden auch 42,5% der benignen Befunde nach HGS operiert (34/80).

Operationsrate -
Sensitivität

Die wenigen Vergleichsstudien, in denen auf jede Stanzbiopsie die operative Entfernung des Tumors folgte, verzeichneten häufig unterdurchschnittliche Sensitivitätswerte (Göttinger et al. 1998, Gukas et al. 2000, Hatada et al. 2000, Pijnappel et al. 1997). Demgegenüber erreichten Studien, in denen an weniger als jede dritte Stanzbiopsie die chirurgische Exstirpation angeschlossen wurde, im Allgemeinen hohe Sensitivitätswerte (Fuhrman et al. 1998, King et al. 1998, Nori et al. 2001, Parker et al. 1994, Parker et al. 1993, Rotten et al. 1993, Smith et al. 2001) (s. Tabelle 15 und 16).

Operationsrate -
Malignitätsrate -
Sensitivität

Denn je niedriger die Rate benigner Befunde unter den Operationen ist, was natürlich von den senologischen Leitlinien gefordert wird (Schulz et al. 2003), desto geringer ist die Operationsrate. Damit sinkt auch die Wahrscheinlichkeit, falsch negative Stanzbiopsien zu erkennen.

Nachsorge

Eine umso größere Rolle spielt die Nachsorge von Patienten mit benignem Stanzergebnis zur Qualitätskontrolle der Untersuchung (Shah et al. 2003, Acheson et al. 2002). Im Rahmen der Nachsorge erscheint fraglich, ob maligne Resultate offener Biopsien, die nach primär benigner Stanzhistologie während des Follow-up erfolgten (z.B. infolge Größenwachstums oder Verdichtung von Verdachtsmomenten) als richtig negative (Memarsadeghi et al. 2003) oder vielmehr als falsch negative Stanzbiopsien (Parker et al. 1994, Schoonjans u. Brem 2001) bewertet werden sollten.

In unserem Patientenkollektiv trat bisher mittelfristig nach benigner Stanzbiopsie kein Karzinom auf. Allerdings ist der Nachsorge-Zeitraum von zwei bis drei Jahren noch kurz.

5.2.10 Indikationen der Stanzbiopsie

Indikationen zur Stanzbiopsie sind die präoperative Sicherung von Karzinomen sowie die histologische Abklärung unklarer Befunde (Bauer et al. 1994, Buchberger et al. 2002, Hagedorn et al. 1998).

Unterschiedliche Indikationen

Teilweise herrschen jedoch unterschiedliche Indikationen vor. In manchen Studien wurden ausschließlich Mammatumoren mit Karzinomverdacht gestanzt (Baildam et al. 1989, Buchberger et al. 2002, Zonderland et al. 1996), in anderen auch wahrscheinlich benigne Befunde (Schulz-Wendtland et al. 1997). Teilweise wurden Tumoren mit starkem Karzinomverdacht, entsprechend BI-RADS 5, sogar vornehmlich einer offenen Biopsie zugeführt (Margolin et al. 2001).

Konsequenzen der Stanzbiopsie

Die Indikation zur Stanzbiopsie sollte allerdings eng gesteckt bleiben (Buchberger et al. 2002). Eine Stanzbiopsie ist minimal-invasiv und trotzdem ein Eingriff, der aufgrund möglicher Komplikationen (s. Kap. 5.5), zusätzlicher Belastungen der Patienten und weiterer Kosten eine Konsequenz haben sollte. Die Konsequenz eines malignen Resultates besteht in der entsprechenden onkologischen Therapie. Die Konsequenz eines benignen Resultates liegt im Allgemeinen in der Vermeidung einer Operation. Wenig suspekte Läsionen können ohne HGS kurzfristigen Verlaufskontrollen unterzogen werden (Sickles 1991). Ebenso ist die Stanzbiopsie vor einer Tumorexstirpation ohne Malignitätsverdacht, z.B. bei einem schnell wachsenden Fibroadenom, ein unnötiger, zusätzlicher Eingriff. Ähnlich kann es sich beim Verdacht auf ein Lokalrezidiv verhalten, wenn die Patientin auf 100%ige Sicherheit drängt. Dann würde sie die chirurgische Exstirpation wünschen, selbst wenn die Stanzbiopsie ein gutartiges Ergebnis erbrächte.

Verzicht auf Stanzbiopsie

Aus diesen Gründen wurde in unserer Studie bei achtzehn Patientinnen mit sonographisch gut darstellbaren Tumoren auf eine Stanzbiopsie verzichtet und stattdessen primär operiert. Bei zehn Patientinnen bestand der Verdacht auf ein Lokalrezidiv, der sich nur bei einer dieser Patientinnen nicht bestätigte. Acht Patientinnen hatten, wie erwartet, einen benignen Tumor, dessen Exstirpation ohnehin geplant war. Bei einer weiteren Patientin mit einem als benigner Lymphknoten imponierenden Befund fand sich überraschenderweise ein kleines Mammakarzinom. Ferner wurde bei fünf Patientinnen mit T4b-Mammakarzinomen (Tumoren mit Hautbeteiligung) statt einer Stanzbiopsie präoperativ eine „tiefe“ Hautbiopsie durchgeführt.

5.3 Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Diagnostik

Wichtig ist die Übereinstimmung zwischen bildgebender Diagnostik (d.h. komplementärer Mammadiagnostik) und dem histologischen Ergebnis der Stanzbiopsie.

Diskordante Befunde

Lieberman et al. fanden in 3,1% ihrer insgesamt 1785 Stanzbiopsien, dass die Bildgebung nicht mit dem histologischen Ergebnis übereinstimmte. Bei derlei diskordanten Befunden zeigt

	<p>te sich in 24,4% der Fälle ein Karzinom (Lieberman et al. 2000b).</p>
Inkonklusive Stanzbiopsien	<p>Götzinger et al. berichteten von einer Rate von 9,3% „inkonklusiver Stanzbiopsien“, wobei inadäquates Stanzmaterial und diskordante Resultate zusammengefasst, Stanzbiopsien mit unbefriedigender Histologie aber bis zu drei Mal wiederholt wurden. In der offenen Biopsie stellten sich dann bei zwölf der vierzehn inkonklusiven Stanzbiopsien ein Karzinom heraus (Götzinger et al. 1998).</p>
Gesamteindruck	<p>In unserer Studie erreichte der Gesamteindruck, der sich auf den klinischen, mammographischen und sonographischen Befund und zusätzlich auf die Makroskopie des Stanzmaterials stützte, eine Sensitivität von 95%.</p>
Bedeutung der komplementären Diagnostik	<p>Die Bedeutung der komplementären Diagnostik liegt in ihrer hohen Sensitivität, die jedoch zulasten einer geringen Spezifität geht (Buchberger et al. 1999, Heywang-Köbrunner u. Schreer 1996, Woodcock et al. 1998). Das heißt, auch wenn die Stanzbiopsie keinen Hinweis auf Malignität erbringt, die komplementäre Diagnostik aber einen Malignitätsverdacht liefert, dass die Stanzbiopsie wiederholt, die suspekte Läsion exstirpiert oder zumindest sehr engmaschig kontrolliert werden sollte (Dershaw 2000, Fornage 1999, Heywang-Köbrunner, Shah et al. 2003, Woodcock et al. 1998).</p> <p>In einer Analyse falsch negativer Stanzbiopsien von Shah et al. konnte mit Hilfe der komplementären Diagnostik zu über 80% eine relevante Verzögerung der Karzinomdiagnose vermieden werden (Shah et al. 2003).</p> <p>Durch die Mitteilung klinisch-apparativer Befunde an den Pathologen kann die Aussagekraft der Stanzbiopsie zudem gesteigert werden (Berg et al. 1996, Shah et al. 2003).</p>

5.4 Prognostische Faktoren: Stanzbiopsie und OP-Präparat im Vergleich

Prognostische Faktoren spielen schon präoperativ eine Rolle, wenn Therapieentscheidungen getroffen werden müssen wie adjuvante vs. neoadjuvante Behandlung, Hormon- vs. Chemotherapie, palliative Hormon- vs. operative Therapie, Axilladissektion vs. Sentinel-Node-Verfahren, brusterhaltende Therapie vs. Mastektomie (Elston u. Ellis 1991, Denley et al. 2001, Di Loreto et al. 1996, Mansour et al. 1994, Pinder et al. 1994, Stearns et al. 2003).

In der vorliegenden Studie wurden Hormonrezeptoren, der Differenzierungsgrad, der Tumortyp und die Her-2-neu-Proteinüberexpression an Stanz- und OP-Präparaten verglichen, die in unserer Abteilung routinemäßig an allen Mammakarzinomen bestimmt werden.

5.4.1 Hormonrezeptorstatus

Bedeutung	Der Hormonrezeptorstatus hat nicht nur deshalb prädiktive Bedeutung, weil rezeptorpositive Tumoren eine bessere Prognose als rezeptornegative haben. Der Hormonrezeptorstatus am Stanzpräparat kann auch wegweisend für eine eventuelle neoadjuvante oder palliative Therapie sein: Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eher eine antihormonelle Therapie, bei negativem eher eine Chemotherapie indiziert (Stearns et al. 2003).
Übereinstimmung positiver - grenzwertiger - negativer Rezeptorstatus	Der an 55 Mammakarzinomen bestimmte Hormonrezeptor stimmte in unserer Studie in 80% für Östrogen (ÖR) bzw. 78% für Progesteron (PR) an Stanz- und OP-Präparat überein, wenn zwischen positivem (immunreaktiver Score (IRS) = 4-12), grenzwertig positivem (IRS=2-3) und negativem Rezeptorstatus (IRS=0-1) unterschieden wurde. In den Studien von Zidan et al. und Mayer et al., in denen zwischen negativen und schwach, mittelstark und stark positiven Resultaten differenziert wurde, fanden sich identische Befundkategorien in 73% (ÖR) und 42% (PR) (Zidan et al. 1997) bzw. 69% (ÖR) und 54% (PR) (Mayer et al. 1999).
Übereinstimmung positiver - negativer Rezeptorstatus	Wurde nur zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus differenziert, stieg die Übereinstimmung in unserer Studie auf 89% (ÖR) bzw. 84% (PR). Damit wich der Östrogenrezeptorstatus am Stanzpräparat geringfügig häufiger vom OP-Präparat ab als in Vergleichsstudien.

Tabelle 17:

Vergleich des Hormonrezeptorstatus zwischen Stanz- und OP-Präparat in der Literatur			
Studie	Anzahl untersuchter Mamma- karzinome	Übereinstimmender	
		Östrogen- rezeptor*	Progesteron- rezeptor*
Di Loreto (Di Loreto et al. 1996)	41	91%	81%
Zidan (Zidan et al. 1997)	26	93%	69%
Jacobs (Jacobs et al. 1998)	56	100%	
Götzinger (Götzinger et al. 1998)	103	97%	91%
Mayer (Mayer et al. 1999)	35	97%	89%
Fersis (Fersis et al. 2001)	104	98%	98%
Connor (Connor et al. 2002)	44	98%	82%
Taucher (Taucher et al. 2003)	450	91%	80%
eigene Ergebnisse	55	89%	84%

* positiver Rezeptorstatus: IRS > 1
negativer Rezeptorstatus: IRS = 0-1

	<p>In der Literatur reichte die Übereinstimmung zwischen positivem und negativem Rezeptorstatus für den Östrogenrezeptor von 91% bis 100%, für den Progesteronrezeptor von 69% bis 98% (Connor et al. 2002, Di Loreto et al. 1996, Fersis et al. 2001, Götzing et al. 1998, Jacobs et al. 1998, Taucher et al. 2003, Zidan et al. 1997) (s. Tabelle 17).</p>
<p>Progesteronrezeptor - Östrogenrezeptor</p>	<p>Die Übereinstimmung des Progesteronrezeptors war in der Literatur wie auch in unserer Auswertung geringer als die des Östrogenrezeptors (Connor et al. 2002, Di Loreto et al. 1996, Götzing et al. 1998, Railo et al. 1996, Taucher et al. 2003, Zidan et al. 1997). Die stärkeren PR-Abweichungen wurden mit der erhöhten Sensibilität gegenüber technischen Faktoren (Connor et al. 2002) bzw. der größeren Heterogenität des Progesteronrezeptors (Zidan et al. 1997) erklärt. Fentiman et al. fanden mehr PR-Positivität am Stanzpräparat, Baildam et al. im Einklang mit den Resultaten unserer Studie mehr am OP-Präparat (Fentiman et al. 1986, Baildam et al. 1989).</p>
<p>Tumorperipherie - Tumorzentrum</p>	<p>Auch ein positiver Östrogenrezeptorstatus war in unserer Studie geringfügig häufiger am OP-Präparat als am Stanzpräparat zu verzeichnen. In der Studie von Douglas-Jones et al. hingegen zeigte das Stanzpräparat einen signifikant höheren Östrogenrezeptorgehalt als das OP-Präparat. Ursache hierfür sei, dass Stanzbiopsien eher aus der Tumorperipherie erfolgten, während postoperativ Gewebe zur Rezeptoranalyse eher aus dem Tumorzentrum entnommen würde (Douglas-Jones et al. 2001). In unserer Studie ist allerdings die gegenteilige Hypothese zu vertreten. Das Gewebe zur postoperativen Hormonrezeptor-Analyse wählten wir systematisch aus der Tumorperipherie, das Stanzmaterial z.T. eher aus dem Tumorzentrum. Denn die Wahrscheinlichkeit, bei der Stanzbiopsie Tumorgewebe aus der Tumorperipherie zu treffen, ist besonders bei kleinen Tumoren gering, weil zur Erhöhung der Treffsicherheit auf die Mitte des Tumors gezielt werden muss. Grundlage dieser Diskussion ist, dass der Östrogenrezeptorgehalt in der Tumorperipherie höher ist als im Tumorzentrum (Alanko 1985).</p>
<p>Undersampling</p>	<p>Auch Harris zufolge erfasst die Stanzbiopsie selten den Tumorrand, an dem das Tumorwachstum stattfindet. Zudem ist am OP-Präparat mit dem ganzen Tumor repräsentativeres Material zu gewinnen als durch die Stanzbiopsie, bei der immer ein „Undersampling“ zu befürchten ist (Harris et al. 2003).</p>
<p>Technische Verfahren</p>	<p>Von Bedeutung für die Rezeptorbestimmung können technische Aspekte wie die Fixierung des Gewebes (Gefrier- vs. Paraffinschnitt (Fee et al. 1996, Pertschuk et al. 1996, Schmitt et al. 1995), Dauer der Fixierung (Di Loreto et al. 1996, Goldstein et al. 2003)) oder Alter des Präparates (Jacobs et al. 1996) sein. OP-Präparate werden beispielsweise häufig, so auch in unserer Studie während der ersten Monate der Erhebung, als Gefrierschnitte analysiert (Di Loreto et al. 1996), während an Stanzpräparaten nach wenigen Stunden Formalin-Fixierung eine Diagnose gestellt werden muss.</p>
<p>Interobservervariabilität</p>	<p>Zur Rezeptoranalyse wird teils mit quantitativen teils mit semiquantitativen Verfahren gearbeitet (Di Loreto et al. 1996, Douglas-Jones et al. 2001, Esteban et al. 1994, Remmele/Buch, Zidan et al. 1997), die sich ebenfalls auf die Übereinstimmung an Stanz- und OP-Präparat auswirken können. Gerade bei semiquantitativen Verfahren wie dem von uns angewandten</p>

immunreaktiven Score (IRS) besteht eine große Interobservervariabilität, denn der Score basiert auf subjektiven Schätzungen hinsichtlich Intensität und Anteil der angefärbten Zellkerne. In Interobserverstudien wurden falsch negative Befunde in fast einem Viertel der Fälle, unter Mammakarzinomen mit niedrigem Östrogenrezeptorgehalt sogar in bis zu 60% gefunden (Rhodes et al. 2000, Rüdiger et al. 2002).

Neoadjuvante Therapie

Eine zwischen Stanz- und offener Biopsie erfolgte neoadjuvante Chemotherapie kann zu stärkeren Abweichungen zwischen Stanz- und OP-Präparat führen. In einer Studie von Taucher et al. waren nach neoadjuvanter Chemotherapie mehr Tumoren Östrogen- und Progesteron-negativ, die Übereinstimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sank jedoch nur geringfügig von 91% auf 86% (ÖR) bzw. von 80% auf 79% (PR) (Taucher et al. 2003). In unserer Studie war der Hormonrezeptorstatus bei beiden Patientinnen schon vor der neoadjuvanten Chemotherapie negativ. Der Rezeptorstatus blieb auch in der Studie von Penault-Llorca et al. konstant (Penault-Llorca et al. 2003).

Eine neoadjuvante Hormontherapie, die ebenfalls zu einer Veränderung des Hormonrezeptorstatus, meist zu einer Verminderung des Rezeptorgehaltes, führen kann (Soubeyran et al. 1996), wurde an den 55 immunhistochemisch analysierten Mammakarzinomen unserer Studie nicht durchgeführt.

Sinn der Hormonrezeptor-Bestimmung am OP-Präparat

Schlussfolgernd für die Östrogen- und Progesteronrezeptor-Bestimmung am Stanzpräparat lässt sich feststellen, dass der Hormonrezeptorstatus am Stanzpräparat zwar für die Indikationsstellung einer neoadjuvanten oder palliativen Hormontherapie ausreichend verlässlich bestimmt werden kann. Ob der Rezeptorstatus am Stanzpräparat mit dem am OP-Präparat gleichzusetzen (Brifford et al. 2001) bzw. hinsichtlich des Progesteronrezeptors sogar dem am OP-Präparat überlegen sein kann (Connor et al. 2002), erscheint jedoch fraglich. Daher ist die Hormonrezeptor-Bestimmung am OP-Präparat weiterhin sinnvoll, insbesondere, wenn eine Hormontherapie in Erwägung gezogen wird, der Hormonrezeptorstatus am Stanzpräparat aber negativ ist, sowie nach neoadjuvanter Chemotherapie.

5.4.2 Her-2-neu-Proteinüberexpression

Bedeutung

Eine Her-2-neu-Proteinüberexpression ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Von präoperativem Interesse ist das Wissen um eine Her-2-neu-Proteinüberexpression zudem, wenn eine neoadjuvante Therapie in Erwägung gezogen wird (Mansour et al. 1994).

Eine komplette Übereinstimmung des DAKO-Scores (0, 1+, 2+, 3+) bestand in unserer Studie in 57% (31/54).

FISH

Ein DAKO-Score von 2+ gilt als schwach positiv. Vor einer evtl. Trastuzumab-Therapie wird die Her-2-neu-Proteinüberexpression 2+-positiver Tumoren z.B. per FISH-Testung (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) überprüft, weil FISH eine objektivere Methode ist als die immunhistochemische Analyse (Hoang et al. 2000, Kaya et al. 2001, Tubbs et al. 2001). Da in unserer Serie noch keine Herceptintherapie erfolgte und daher keine FISH-Testungen durchgeführt wurden, bewerteten wir

	<p>Mammakarzinome mit einem DAKO-Score von 2+ als negativ. Vor einer geplanten Herceptintherapie kann eine FISH-Testung ebenfalls am Stanzpräparat erfolgen (Kaneko et al. 2002, Kaya et al. 2001, Masood u. Bui 2002).</p>
<p>Übereinstimmung (eigene Ergebnisse)</p>	<p>In unserer Studie lag die Übereinstimmung zwischen Stanz- und OP-Präparat hinsichtlich der Her-2-neu-Proteinüberexpression (positiv bei DAKO-Score 3+, negativ bei DAKO-Scores 0, 1+ und 2+) bei 94% (51/54). Zwei falsch negative und eine falsch positive Stanzbiopsie waren zu verzeichnen. Da jedoch bei nur drei OP-Präparaten ein DAKO-Score von 3+ beobachtet wurde, ergibt sich für die Stanzbiopsie eine Sensitivität von nur 33% (1/3). Allerdings wich der DAKO-Score des Stanzpräparates in nur jeweils einem Fall um zwei bzw. drei Punkte von dem des OP-Präparates von 3+ ab.</p>
<p>Übereinstimmung (Literatur)</p>	<p>Mueller-Holzner et al. definierten eine Her-2-neu-Proteinüberexpression von 2+ zunächst als positiv und ermittelten eine Übereinstimmung von 92%. Negativen Her-2-Resultaten (Dako-Score von 0 bzw. 1+) stand in ihrer Studie in keinem Fall ein DAKO-Score von 3+ gegenüber. Wurde ausschließlich eine Proteinüberexpression mit einem DAKO-Score von 3+ als positiv bewertet, fand sich demnach eine Übereinstimmung zwischen Stanz- und OP-Präparat von 100% (Mueller-Holzner et al. 2001).</p>
	<p>In den Studien von Connor et al. und Jacobs et al. lag die Übereinstimmung bei 91% bzw. 100% (Connor et al. 2002, Jacobs et al. 1998). Gute Korrelationen zwischen dem Her-2-Status von Stanz- und OP-Präparat fanden auch Anania et al. und Di Loreto et al. (Anania et al. 1997, Di Loreto et al. 1996).</p>
<p>Undersampling Interobservervariabilität</p>	<p>Zu berücksichtigen sind wiederum eine mögliche Heterogenität des Tumors sowie die Interobservervariabilität der Methode: In der Interobserveranalyse von Hoang erreichten vier Pathologen eine komplette Übereinstimmung des Hercep-Test-DAKO-Scores von nur 85% (Hoang et al. 2000).</p>
<p>Eingeschränkte Aussagekraft unserer Ergebnisse hinsichtlich Her-2-neu</p>	<p>Die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich einer Her-2-neu-Proteinüberexpression sind von nur eingeschränkter Aussagekraft, da keine FISH-Testungen erfolgten und nur drei OP-Präparate anhand eines DAKO-Scores von 3+ als Überexpression bewertet werden konnten.</p>

5.4.3 Tumorgading

<p>Bedeutung</p>	<p>Der Differenzierungsgrad eines Tumors (G = Grading) ist ein weiterer wichtiger Prognosefaktor. Patienten mit besser differenzierten Tumoren, d.h. niedrigerem Differenzierungsgrad, haben eine bessere Prognose als Patienten mit schlechter differenzierten Tumoren, da letztere in der Regel schneller und aggressiver wachsen (Elston u. Ellis 1991).</p>
<p>Übereinstimmung</p>	<p>Die Übereinstimmung des Grading zwischen Stanz- und OP-Präparat betrug in unserer Studie 87% und lag damit im Literaturvergleich (62-94%) im oberen Bereich (Baildam et al. 1989, Connor et al. 2002, Di Loreto et al. 1996, Göttinger et al. 1998, Harris et al. 2003, Osanai et al. 2000, Puglisi et al. 1998, Shannon et al. 2001, Sharifi et al. 1999) (s. Tabelle 18).</p>

In einigen Studien war die Übereinstimmung schlecht differenzierter Tumoren (GIII) höher als die gut und mäßig differenzierter Tumoren (GI und GII) (Harris et al. 2003, Shannon et al. 2001). Dies konnte anhand unserer Ergebnisse nicht bestätigt werden, denn unter den sieben GIII-Karzinomen fanden wir Abweichungen in 43%.

Grading I vs. Grading III

In keinem der von uns untersuchten Mammakarzinome stand einem Grading I am Stanzpräparat ein Grading III am OP-Präparat gegenüber oder umgekehrt. Zu analogen Ergebnissen kamen auch Di Loreto et al., Götzinger et al. und Sharifi et al. (Di Loreto et al. 1996, Götzinger et al. 1998, Sharifi et al. 1999). In der Studie von Harris et al. hingegen, die 500 Mammakarzinome untersuchten, mussten 7% der GI-Resultate am Stanz-Präparat postoperativ zu GIII-Karzinomen korrigiert werden (6/83), andersherum verhielt es sich bei 1% (2/154) (Harris et al. 2003).

Unterschätzung durch die Stanzbiopsie

In allen abweichenden Fällen fanden wir am Stanzpräparat eine niedrigere Differenzierung als am OP-Präparat. Von einer Unterschätzung des Grading durch die Stanzbiopsie berichten auch andere Studien (Dahlstrom et al. 1996, Puglisi et al. 1998, Sharifi et al. 1999). Genauso wird die mitotische Aktivität eines Tumors anhand der Stanzbiopsie eher unterbewertet, wohl aufgrund der geringeren Materialmenge (Di Loreto et al. 1996). Die Tendenz, den Differenzierungsgrad des Tumors am Stanzpräparat zu unterschätzen, resultiert Harris zufolge wiederum aus dem Undersampling der Stanzbiopsie (Harris et al. 2003).

Tabelle 18:

Vergleich des Differenzierungsgrades (Grading) zwischen Stanz- und OP-Präparat in der Literatur		
Studie	Anzahl untersuchter Mammakarzinome	Übereinstimmung des Tumor-Grading (G I-III)
Baildam (Baildam et al. 1989)	130	69%
Di Loreto (Di Loreto et al. 1996)	40	80%
Dahlstrom (Dahlstrom et al. 1996)	51	62%
Puglisi (Puglisi et al. 1998)	69	71%
Götzinger (Götzinger et al. 1998)	103	83,5%
Sharifi (Sharifi et al. 1999)	79	75%
Osanai (Osanai et al. 2000)	31	94,1%
Connor (Connor et al. 2002)	44	64%
Harris (Harris et al. 2003)	500	67%
eigene Ergebnisse	55	87%

Interobservervariabilität

Zu berücksichtigen ist abermals die Interobservervariabilität, die abhängig von histopathologischer Erfahrung und Gewebefi-

xierung 5 - 26,5% beträgt. Denn der Differenzierungsgrad ist keine einfache Rechengröße, sondern stützt sich nach Bloom/Richardson auf die Beobachtung tubulärer und azinärer Strukturen, Pleomorphie und Mitosen (Anderson et al. 2002, Robbins et al. 1995).

5.4.4 Histologischer Tumortyp

Übereinstimmung

In 91% der Karzinome unserer Studie konnte der am Stanzpräparat beobachtete Tumortyp am OP-Präparat wiedererkannt werden.

In Vergleichsstudien reichte die Übereinstimmung von 74% bis 100% (Baildam et al. 1989, Dahlstrom et al. 1996, Di Loreto et al. 1996, El-Tamer et al. 1999, Gukas et al. 2000, Harris et al. 2003, Osanai et al. 2000, Shannon et al. 2001, Sharifi et al. 1999) (s. Tabelle 19).

Undersampling
Interobservervariabilität

Abweichungen wurden wiederum auf das Undersampling der Stanzbiopsie zurückgeführt (Harris et al. 2003, Puglisi et al. 1998), wobei für die Typisierung von Mammakarzinomen die relativ hohe Interobservervariabilität von 11% zu berücksichtigen ist (Anderson et al. 2002).

Tabelle 19:

Vergleich des histologischen Tumortyps zwischen Stanz- und OP-Präparat in der Literatur		
Autor	Anzahl untersuchter Mammakarzinome	Histologischer Tumortyp
Baildam (Baildam et al. 1989)	130	93%
Dahlstrom (Dahlstrom et al. 1996)	51	78%
Di Loreto (Di Loreto et al. 1996)	41	93%
El-Tamer (El-Tamer et al. 1999)	99	100%
Sharifi (Sharifi et al. 1999)	79	81%
Gukas (Gukas et al. 2000)	112	76,2%
Osanai (Osanai)	31	94,1%
Shannon (Shannon et al. 2001)	734	93,6%
Harris (Harris et al. 2003)	500	74%
eigene Ergebnisse	55	91%

5.5 Komplikationen der Stanzbiopsie

Die Komplikationsrate der Stanzbiopsie ist unter Beachtung der bekannten Vorsichtsmaßnahmen, wie Ausschluss einer Blutungsneigung, steriles Vorgehen, Nadelführung parallel zur Thoraxwand, als sehr gering anzusehen (Ohlinger 2001, Parker et al. 1994).

Hämatom

Häufigste Komplikation der Stanzbiopsie ist das Hämatom. Aber auch wenn subklinische Blutungen in bis zu 23% im peritumoralen Gewebe nachzuweisen sind (Harlow et al. 1994), werden klinisch relevante Hämatome nur als Einzelfälle beschrieben (Buchberger et al. 2002, Cerwenka et al. 1997, Escolano et al. 1999, Fuhrman et al. 1998, Parker et al. 1994, Schulz-Wendtland et al. 1997, Yeow et al. 2001).

In unserer Studie war lediglich eine klinisch signifikante Einblutung zu verzeichnen, die zu einer frühzeitigen Beendigung der Stanzbiopsie führte.

Infektion

Eine postoperativ erhöhte Infektionsrate nach Stanzbiopsie wurde in unserer Studie nicht beobachtet. In einer großen multi-institutionalen Studie mit über 6000 Stanzbiopsien traten lediglich drei behandlungsbedürftige Infektionen auf (Parker et al. 1994).

Pneumothorax, Milchfistel

Andere seltene Komplikationen wie ein Pneumothorax oder eine Milchfistel (Ohlinger 2001, Parker u. Burbank 1996, Schackmuth et al. 1993, Smith et al. 2001) wurden bei unseren Patienten ebenfalls nicht angetroffen.

Tumorzellverschleppung

Die Tumorzellverschleppung ist eine viel diskutierte, bedeutende Komplikationsmöglichkeit (Harter et al. 1992, Knight et al. 2002, Liberman et al. 1999, Stolier et al. 2000, Youngson et al. 1995). Im Allgemeinen wird das Risiko aber als sehr gering eingestuft (Liberman et al. 1999, Fersis et al. 2001, Ohlinger 2001). Obwohl histologisch in einem nicht unwesentlichen Prozentsatz versprengte Tumorzellen nachgewiesen werden können, münden diese nur selten in einem Lokalrezidiv (Diaz et al. 1999, Stolier et al. 2000, Youngson et al. 1995). Parker et al. fanden in ihrer Multizenterstudie keinen einzigen Fall einer Tumorzellverschleppung (Parker et al. 1994). Nach Nadellokalisierungen, ohne die eine sichere Entfernung nicht palpabler Läsionen in der Regel nicht möglich ist, sind zudem ebenso häufig Lokalrezidive zu beobachten (Knight et al. 2002).

Denkbar ist ferner eine Tumorzellverschleppung schon während der Stanzbiopsie, die die diagnostische Genauigkeit der Untersuchung beeinträchtigen kann. So machten King et al. eine Versprengung von Tumorzellen durch die Stanzbiopsie dafür verantwortlich, dass ein DCIS als invasives Karzinom überschätzt wurde (King et al. 1998).

In unserem Patientenkollektiv wurde eine Tumorzellverschleppung nicht beobachtet. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit von ein bis maximal drei Jahren noch recht kurz.

Prophylaxe der
Tumorzellverschleppung

Zur Minimierung des Risikos der Tumorzellverschleppung verwendeten wir Führungstroikars, die als Mandrin direkt vor, aber nicht in den Tumor positioniert werden, rieten unseren Patientinnen zur Exstirpation eines malignen Befundes maximal fünf Tage nach Stanzbiopsie und exzidierten während der Operation maligner Befunde, wenn irgend möglich, den Stanzkanal incl. Haut (Bauer et al. 1994, Chao et al. 2001, Götzing et al. 1998, Schulz-Wendtland et al. 1997).

6 Zusammenfassung

Thema der Studie	<p>Die präoperative, histologische Diagnostik erlaubt eine differenzierte Aufklärung der Patienten, kürzere OP-Zeiten sowie den weitgehenden Verzicht auf Schnellschnittuntersuchungen und zweizeitiges, operatives Vorgehen. Die sonographisch gesteuerte, freihändige Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS) ist ein bequemes, minimal-invasives Verfahren zur histologischen Klärung sonographisch darstellbarer Herdbefunde, u.a. von Mammatumoren.</p> <p>In der vorliegenden Studie wurde überprüft, ob die HGS auch in der täglichen Praxis binnen kurzem verlässliche Ergebnisse liefert. Außerdem wurde untersucht, in welchem Ausmaß sie vor bzw. anstatt operativen Exzisionsbiopsien angewandt werden kann und ob der Hormonrezeptor und die Her-2-neu-Proteinüberexpression am Stanzpräparat repräsentativ für ein Mammakarzinom sind.</p>
Material und Methodik	<p>Analysiert wurden alle Mammabiopsien einer mittelgroßen gynäkologischen Abteilung aus den Jahren 2000 und 2001, nachdem die HGS hier erst wenige Monate zuvor eingeführt wurde. 225 Stanzbiopsien (HGS) und 265 operative Biopsien wurden durchgeführt. Auf 175 HGS folgte die operative Exzision. Präoperativ gestanzt wurden 85% aller 175 malignen Befunde. Die Voraussetzungen zur sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie erfüllten sogar 94% der Karzinome, bei 11% wurde aber, vorrangig wegen V.a. T4-Stadium und Rezidiv, auf eine Stanzbiopsie verzichtet. Ferner wurden Stanz- und OP-Präparate von 55 Mammakarzinomen hinsichtlich Hormonrezeptorstatus, Her-2-neu-Proteinüberexpression, Tumorigradung und Tumortyp verglichen.</p>
Ergebnisse	<p>In 96,6% der Fälle stimmten die Dignität von Stanz- und operativer Biopsie überein (Spezifität 100%, Sensitivität 95,7%). Bei benigner Läsion fand sich keine einzige maligne Stanzhistologie. Nur sechs Mammakarzinome zeigten in der Stanzbiopsie keinerlei Hinweise auf Malignität. Zusätzlich boten zehn Mammakarzinome in der Stanzbiopsie Suspizien für ein Mammakarzinom, aber keinen sicheren Malignitätsbeweis. Der Östrogen- und der Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. negativ) stimmten in 89% bzw. 84% überein, Tumorigradung in 87% und Tumortyp in 91%. Eine Her-2-neu-Proteinüberexpression fand sich ohne FISH-Test bei nur drei Karzinomen. Negativ wirkten sich auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie ein erschwertes Handling der Stanzbiopsie (geringe Tumorgöße, ungünstiger Tumorsitz, schlechte sonographische Darstellbarkeit) und eine eingeschränkte Verwertbarkeit des Stanzmaterials (wenig bzw. unzusammenhängendes Material) aus ($p < 0,05$).</p>
Schlussfolgerung	<p>Die HGS ist in der Mehrzahl von Mammaläsionen einsetzbar und ermöglicht schon nach kurzer Einarbeitungszeit eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Malignität und Benignität. Bei erschwerten Handling der Stanzbiopsie und eingeschränkter Verwertbarkeit des Stanzmaterials ist allerdings Vorsicht in der Interpretation der Stanzbefunde geboten. Aufgrund erheblicher Abweichungen der Ergebnisse zum Hormonrezeptorstatus ist zu diskutieren, ob die Immunhistochemie vorwiegend am Stanz- oder vielmehr weiterhin am OP-Präparat erfolgen sollte.</p>

7 Literaturverzeichnis

- Acheson MB, Patton RG, Howisey RL, Lane RF, Morgan A, Rowbotham RK (2002) Three- to six-year followup for 379 benign image-guided large-core needle biopsies of nonpalpable breast abnormalities. *J Am Coll Surg* 195(4):462-466
- Adam R, Falter E, Düll W, Reitzenstein M, Tulusan AH (1989) Erfahrungen mit der Drillbiopsie in der Diagnostik von Mammatumoren. *Geburtsh u Frauenheilk* 49:442-447
- Alanko A (1985) Variation of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Ann Clin Res* 17:1-5
- American College of Radiology (1995) Breast imaging reporting and data system (BIRADS), 2nd ed. American College of Radiology, Reston, VA
- Anania G, Bazzocchi M, Di Loreto C, Risaliti A, Terrosu G, Donini A, Zuiani C, Puglisi F, Bresadola F (1997) Percutaneous large core needle biopsy versus surgical biopsy in the diagnosis of breast lesions. *Int Surg* (2(1):52-55
- Anderson TJ, Sufi F, Ellis IO, Sloane JP, Moss S (2002) Implications of pathologist concordance for breast cancer assessments in mammography screening from age 40 years. *Human pathology* 33(3):365-371
- Baildam AD, Turnbull L, Howell A, Barnes DM, Sellwood RA (1989) Extended role for needle biopsy in the management of carcinoma of the breast. *Br J Surg* 76(6):553-558
- Ballo MS, Sneige N (1996) Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. *Cancer* 78:773-777
- Barreto V, Hamed H, Griffiths AB, Hanby A, Chaudary MA, Fentiman IS (1991) Automatic needle biopsy in the diagnosis of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 17:237-239
- Bauer M, Schulz-Wendtland R, Krämer S, Bühner M, Lang N, Tulusan AH (1994) Indikationen, Technik und Ergebnisse der sonographisch gezielten Stanzbiopsie in der Mammadiagnostik. *Geburtsh u Frauenheilk* 54:539-44
- Becker N (2001) Development of the incidence and mortality of breast cancer. *Radiologe* 41(4):337-343
- Berg WA, Hruban RH, Kumar D, Singh HR, Brem RF, Gatewood OMB (1996) Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy. *Radiographics* 16(5):1111-1130
- Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OMB (1999) Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *Am J Radiol* 172:1405-1407
- Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, Dershaw DD, Evans WP, Bassett L, Feig S, Mendelson E, Jackson V, Margolin FR (1996) Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 166:341-346
- Brifford M, Le Doussal V, Spyrtos F (2001) Immunohistochemical determination of hormonal receptors on cell-blocks from fine-needle cytopunctures of breast carcinoma. *Bull Cancer* 88(10):1028-1035
- Britton PD, Flower CDR, Freeman AH, Sinnatamby R, Warren R, Goddard MJ, Wight DG, Bobrow L (1997) Changing to core biopsy in an NHS breast screening unit. *Clin Radiol* 52:764-767

- Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dünser M (1999) Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *Am J Radiol* 173:921-927
- Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retzl G, Dunser M (2002) Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen. *Radiologe* 42(1):25-32
- Cerwenka H, Hoff M, Rosanelli G, Hauser H, Thalhammer M, Smola MG, Klimpfinger M (1997) Experience with a high speed biopsy gun in breast cancer diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 23:206-207
- Chao C, Torosian MH, Boraas MC, Sigurdson ER, Hoffman JP, Eisenberg BL, Fowble B (2001) Local recurrence of breast cancer in the stereotactic core needle biopsy site: case reports and review of the literature. *Breast J* 7(2):124-127
- Chare MJ, Flowers CI, O'Brien CJ, Dawson A (1996) Image-guided core biopsy in patients with breast disease. *Br J Surg* 83(10):1415-1416
- Chuo CB, Corder AP (2003) Core biopsy vs fine needle aspiration cytology in a symptomatic breast clinic. *Eur J Surg Oncol* 29(4):374-378
- Clarke D, Sudhakaran N, Gateley CA (2001) Replace fine needle aspiration cytology with automated core biopsy in the triple assessment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 83(2):110-112
- Connor CS, Tawfik OW, Joyce AJ, Davis MK, Mayo MS, Jewell WR (2002) A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimens. *Am J Surg* 184(4):322-324.
- Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S (1996) Histological precision of stereotactic core biopsy in the diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology* 18:537-541
- Denley H, Pinder SE, Elston CW, Lee AH, Ellis IO (2001) Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancers. *J Clin Pathol* 54(1):20-24
- Dershaw DD (2000) Imaging guided biopsy: an alternative to surgical biopsy. *Breast J* 6(5):294-298
- Diaz LK, Wiley EL, Venta LA (1999) Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast? *Am J Roentgenol* 173(5):1303-1313
- Di Loreto C, Puglisi F, Rimondi G, Zuiani C, Anania G, Della Mea V, Beltrami CA (1996) Large core biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of invasive breast carcinomas. *Eur J Cancer* 32A(10):1693-1700.
- Donaldson LA, Cliff A, Gardiner L, Hubbard AE, Ashton MA (2003) Surgeon-controlled ultrasound-guided core biopsies in the breast - a retrospective study and a new use for surgeons in the clinic. *Eur J Surg Oncol* 29(2):139-142
- Douglas-Jones AG, Collett N, Morgan JM, Jasani B (2001) Comparison of core oestrogen receptor (ER) assay with excised tumour: intratumoral distribution of ER in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 54(12):951-955
- Dowlatsahi K, Jokich PM, Kluskens LF, Patel R, Economou SG (1991) A prospective study of double diagnosis of nonpalpable lesions of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 172(2):121-124
- Doyle AJ, King AR, Miller MV, Collins JP (1998) Implementation of image-guided large-core needle biopsy of the breast on a limited budget. *Australas Radiol* 42(3):199-203
- Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410

- El-Tamer M, Axiotis C, Kim E, Kim J, Wait R, Homel P, Braverma A (1999) Accurate prediction of the amount of in situ tumor in palpable breast cancer by core needle biopsy: implications for neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 6(5):461-466
- Escolano E, Zoppardo P, Le Marc'Hadour F, Panh MH, Bernhard P (1999) Apport de la micro-biopsie échoguidée dans la pathologie mammaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 28:425-432
- Esteban JM, Ahn C, Battifora H, Felder B (1994) Quantitative immunohistochemical assay of hormonal receptors: technical aspects and biological significance. *J Cell Biochem; Suppl* 19:138-145
- Fee M, Tobin B, Magee H, Harrison M, Gorey T, Dervan PA (1996) Comparison of oestrogen receptor assessment in frozen and paraffin sections. *Pathol Res Pract* 192(9):919-924
- Feig SA (1999) Role and evaluation of mammography and other imaging methods for breast cancer detection, diagnosis, and staging. *Semin Nucl Med* 29(1):3-15
- Fentiman IS, Millis RR, Chaudary MA, King RJ, Miller KJ, Hayward JL (1986) Effect of the method of biopsy on the prognosis of and reliability of receptor assays in patients with operable breast cancer. *Br J Surg* 73:610-612
- Fersis N, Smyczek-Gargya B, Krainick U, Mielke G, Muller-Schimpfle M, Kiesel L, Wallwiener D (2001) Klinische Erfahrungen mit perkutanen Biopsien der Brust und deren histologische Beurteilung. *Zentralbl Gynakol* 123(3):132-135
- Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G (2003) US-guided core-needle biopsy of the breast: How many specimens are necessary? *Radiology* 226(3):779-782
- Fornage BD (1996) Ultrasound-guided percutaneous needle biopsy on nonpalpable breast masses. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, ed. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven
- Fornage BD (1999) Sonographically guided needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *J Clin Ultrasound* 27:385-398
- Frischbier HJ, Hoeffken W, Robra BP (1994) *Mammographie in der Früherkennung*. Enke-Verlag Stuttgart
- Fuhrman GM, Cederbom GJ, Bolton JS, King TA, Duncan JL, Champaign JL, Smetherman DH, Farr GH, Kuske RR, McKinnon WM (1998) Image-guided core needle breast biopsy is an accurate technique to evaluate patients with nonpalpable imaging abnormalities. *Ann Surg* 227(6):932-939
- Gadzala DE, Cederbom GJ, Bolton JS, McKinnon WM, Farr GH Jr, Champaig J, Ordoyne K, Chung K, Fuhrman GM (1997) Appropriate management of atypical hyperplasia diagnosed by stereotactic core needle breast biopsy. *Ann Surg Oncol* 4:283-286
- Goldstein NS, Ferkowicz M, Odish E, Mani A, Hastah F (2003) Minimum formalin fixation time for consistent estrogen receptor immunohistochemical staining of invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 120(1):86-92
- Göttinger P, Gebhard B, Gnant M, Rudas M, Reiner A, Jakesz R (1998) Die Wertigkeit der Stanzbiopsie in der Diagnostik palpabler Brusttumoren. Eine prospektive Analyse von 150 Patienten. *Chirurg* 69(10):1068-1071
- Gukas ID, Nwana EJ, Ihezue CH, Momoh JT, Obekpa PO (2000) Tru-cut biopsy of palpable breast lesions: a practical option for preoperative diagnosis in developing countries. *Cent Afr J Med* 46(5):127-130

- Hagedorn K, Kramer S, Mitze M, Breuel C, Schulz-Wendtland R, Bautz W, Lang N (1998) Interventionelle Techniken in der Mammadiagnostik. Histologische versus zytologische Beurteilung von Stanzbiopsien der Mamma. *Aktuelle Radiol* 8(6):278-282
- Harlow CL, Schackmuth EM, Bregman PS, Zeligman BE, Coffin CT (1994) Sonographic detection of hematomas and fluid after imaging guided core breast biopsy. *J Ultrasound Med* 12:877-882
- Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO, Elston CW, Evan A (2003) Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27(1):11-15
- Harter LP, Curtis JS, Ponto G, Craig PH (1992) Malignant seeding of the needle track during stereotaxic needle breast biopsy. *Radiology* 185:713-714
- Harvey JA, Moran RE, De Angelis GA (2000) Technique and pitfalls of ultrasound-guided core-needle biopsy of the breast. *Semin Ultrasound CT MR* 21(5):362-374
- Hatada T, Ishii H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y, Yamamura T (2000) Diagnostic value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. *J Am Coll Surg* 190(3):299-303
- Helbich TH, Rudas M, Haitel A, Kohlberger PD, Thurnher M, Gnant M, Wunderbaldinger P, Wolf G, Mostbeck GH (1998) Evaluation of needle size for breast biopsy: comparison of 14-, 16-, and 18-gauge biopsy needles. *Am J Roentgenol* 171(1):59-63
- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I (1996) *Bildgebende Mammadiagnostik*. Thieme Verlag, Stuttgart New York
- Hilfiker PR, Caduff R, Pok-Lundquist J, Grazoli E, Marincek B, Kubik-Huck RA (2000) Ultraschallgesteuerte Schneidbiopsien nicht palpabler Mammaläsionen: Korrelation mit den Ergebnissen der ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 40(1):41-46
- Hoang MP, Sahin AA, Ordonez NG, Sneige N (2000) Her-2/neu gene amplification compared with Her-2/neu protein overexpression and interobserver reproducibility in invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 113:852-859
- Hoda SA, Rosen PP (2002) Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *Am J Clin Pathol* 118(1):101-108
- Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein SI, Shephard MJ (1999) Stereotactic, automated large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 210:799-805
- Jacobs TW, Prioleau JE, Stillman IE, Schnitt SJ (1996) Loss of tumor marker-immunostaining intensity on stored paraffin slides of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88(15):1054-1059
- Jacobs TW, Siziopikou KP, Prioleau JE, Raza S, Baum JK, Hayes DF, Schnitt SJ (1998) Do prognostic marker studies on core needle biopsy specimen of breast carcinoma accurately reflect the marker status of the tumor? *Mod Pathol* 11(3):259-264
- Junkermann H, Anton HW, Krapfl E, Harcos A, von Fournier D (1993) Abklärung von Mammaläsionen durch Stanz-, Drill- und Feinnadelbiopsie. *Radiologe* 33:267-270
- Kaneko S, Gerasimova T, Butler WM, Cupples TE, Guerry PL, Greene GR, Young SR (2002) The use of FISH on breast core needle samples for the presurgical assessment of HER-2 oncogene status. *Exp Mol Pathol* 73(1):61-66
- Kaya H, Ragazzini T, Aribal E, Guney I, Kotiloglu E (2001) Her-2/neu gene amplification compared with HER-2/neu protein overexpression on ultrasound guided core-needle biopsy specimen of breast carcinoma. *Pathol Oncol Res* 7(4):279-83

- Kaye MD, Vicinanza-Adami CA, Sullivan ML (1994) Mammographic findings after stereotaxic biopsy of the breast performed with large-core needles. *Radiology* 192:149-151
- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL (1995) Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 273(2):149-154
- King TA, Cederbom GJ, Champaign JL, Smetherman DH, Bolton JS, Farr GH, McKinnon WM, Kuske RR, Fuhrman GM (1998) A core breast biopsy diagnosis of invasive carcinoma allows for definitive surgical treatment planning. *Am J Surg* 176(6):497-501
- Knight R, Horiuchi K, Parker SH, Ratzner ER, Fenoglio ME (2002) Risk of needle-track seeding after diagnostic image-guided core needle biopsy in breast cancer. *JSL* 6(3):207-209
- Lauterbach KW (2002) Mammakarzinom-Verdacht: Zu viele diagnostische Operationen. *Deutsches Ärzteblatt* 99(45):2534-2537
- Lieberman L, Cohen MA, Dershaw DD, Abramson AF, Hann LE, Rosen PP (1995) Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *Am J Roentgenol* 164:1111-1113
- Lieberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF (1998) US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 208(3):717-723
- Lieberman L, Vuolo M, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, LaTrenta LR, Polini NM, Rosen PP (1999) Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 172:677-681
- Lieberman L, Ernberg LA, Heerdt A, Zakowski MF, Morris EA, La Trenta LR, Abramson AF, Dershaw DD (2000a) Palpable breast masses: Is there a role for percutaneous imaging-guided core biopsy? *Am J Roentgenol* 175(3):779-787
- Lieberman L, Drotman M, Morris E, LaTrenta LR, Abramson AF, Zakowski MF, Dershaw DD (2000b) Imaging-histologic discordance at percutaneous breast biopsy. An indicator of missed cancer. *Cancer* 89:2538-2546
- Lieberman L, Goodstine SL, Dershaw DD, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Van Zee KJ (2002) One operation after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer: frequency and associated factors. *Am J Roentgenol* 178(3):673-679
- Lorenzen J, Welger J, Lisboa BW, Riethof L, Grzyska B, Adam G (2002) Percutaneous core-needle biopsy of palpable breast tumors. Do we need ultrasound guidance? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 174(9):1142-1146.
- Mainiero MB, Gareen IF, Bird CE, Smith W, Cobb C, Schepps B (2002) Preferential use of sonographically guided biopsy to minimize patient discomfort and procedure time in a percutaneous image-guided breast biopsy program. *J Ultrasound Med* 21(11):1221-1226
- Mansour EG, Ravdin PM, Dressler GL (1994) Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 74:381-400
- Margolin FR, Leung JW, Jacobs RP, Denny SR (2001) Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: 5 years' experience in a community hospital. *Am J Roentgenol* 177(3):559-564
- Masood S, Bui MM (2002) Prognostic and predictive value of HER2/neu oncogene in breast cancer. *Microsc Res Tech* 59(2):102-108
- Mayer R, Mielke G, Oettingling G, Geppert M, Stoll P, Wallwiener D (1999) Sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien der Mamma. Eine Gegenüberstellung von Histologie, Hormonrezeptorfärbung sowie Expression von Ki-67 an Stanzbiopsien und Operationspräparaten. *Geburtsh Frauenheilk* 59:566-568

McMahon AJ, Lufty AM, Matthew A, Walls AD, McOrmick JS, Henderson MA, Auld CD (1992) Needle core biopsy of the breast with a spring-loaded device. *Br J Surg* 79:1042-1045

Memarsadeghi M, Pfarl G, Riedl C, Wagner T, Rudas M, Helbich TH (2003) Die Wertigkeit der 14-Gauge Ultraschall-gezielten Stanzbiopsie bei Brustläsionen: eigene Resultate im Vergleich mit der Literatur. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175(3):374-380

Metzger R, Deglmann CJ, Hoerrlein S, Zapf S, Hilfrich J (2001) Towards in-vitro prediction of an in-vivo cytostatic response of human tumor cells with a fast chemosensitivity assay. *Toxicology* 166(1-2):97-108

Mueller-Holzner E, Fink V, Frede T, Marth C (2001) Immunohistochemical determination of HER2 expression in breast cancer from core biopsy specimens: a reliable predictor of HER2 status of the whole tumor. *Breast Cancer Res Treat* 69(1):13-19

Nath ME, Robinson TM, Tobon H, Chough DM, Sumkin JH (1995) Automated large-core needle biopsy of surgically removed breast lesions: comparison of samples obtained with 14-, 16-, and 18-gauge needles. *Radiology* 197(3): 739-742

Newman J (1997) Early detection techniques in breast cancer management. *Radiol Technol* 68(4):309-24; quiz 325-328

Nori J, Cariti G, Masi A, Vivian A, Di Lollo S, Boeri C, Vezzosi V, Nori Bufalini F, Bianchi S (2001) Histologic micro biopsy with 14 G needle in the diagnosis of breast lesions: experience with 1000 cases. *Radiol Med (Torino)* 101(1-2):31-38

Ohlinger R (2001) *Invasive Mammadiagnostik*. Verlag de Gruyter, Berlin New York

Osanai T, Gomi N, Wakita T, Yamashita T, Ichikawa W, Nihei Z, Sugihara K (2000) Ultrasound-guided core needle biopsy for breast cancer: preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 30(2):65-67

Parker SH, Burbank F (1996) A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology* 200:11-20

Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF, Truell JE, Price JG, Kortz AB, Clark DG (1993) US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 187:507-511

Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, Coscia JL Jr, Eklund GW, Evans WP 3rd, Garver PR, et al (1994) Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 193:359-364

Penault-Llorca F, Cayre A, Bouchet Mishellany F, Amat S, Feillel V, Le Bouedec G, Ferriere JP, De Latour M, Chollet P (2003) Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Oncol* 22(6):1319-1325

Pertschuk LP, Feldman JG, Kin Y-D, Braithwaite L, Schneider F, Braverman AS, et al. (1996) Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ER1D5 predicts breast cancer endocrine response more accurately than H222Spy in frozen sections or cytosol-based ligand.binding assays. *Cancer* 77:2514-2519

Pijnappel RM, van Dalen A, Rinkes ICH, van den Tweel JG, Mali WP (1997) The diagnostic accuracy of core biopsy in palpable and non-palpable breast lesions. *Eur J Radiol* 24(2):120-123

Pinder SE, Ellis IO, Galea MH, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW (1994) Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term follow-up. *Histopathology* 24:41-47

Produktinformation HercepTest™ (2000) DAKO Diagnostika GmbH, Hamburg

- Puglisi F, Scalone S, Bazzocchi M, Fabris C, Cacitti V, Beltrami CA, Di Loreto C (1998) Image-guided core breast biopsy: a suitable method for pre-operative biological characterization of small (pT1) breast carcinomas. *Cancer Letters* 133:223-229
- Railo M, Nordling S, Krogerus L, Sioris T, von Smitten K (1996) Preoperative assessment of proliferative activity and hormonal receptor status in carcinoma of the breast: a comparison of needle aspiration and needle-core biopsies to the surgical specimen. *Diagn Cytopathol* 15(3):205-210.
- Remmele W (1997) Mammakarzinom. In: Remmele W: Pathologie 4. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 253-263
- Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, Bobrow LG, Miller KD (2000) 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* 53(2):125-130.
- Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C (1995) Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol* 26:873-879
- Rotten D, Levaillant JM, Leridon H, Letessier A, Sanders M (1993) Ultrasonographically guided fine needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of breast tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 49(3):175-186
- Rüdiger T, Höfler H, Kreipe H, Nizze H, Pfeifer U, Stein H, Dallenbach FE, Fischer H, Mengel M, von Wasielewski R, Müller-Hermelink HK (2002) Quality assurance in immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 26(7):873-882
- Schackmuth M, Harlow CL, Norton LW (1993) Milk fistula: a complication after core breast biopsy. *Am J Roentgenol* 161:961-962
- Scheler P, Pollow B, Hahn M, Kuner RP, Fischer A, Hoffmann G (2000) Die handgeführte Vakuumbiopsie von Mammaläsionen unter sonographischer Kontrolle - erste Erfahrungen. *Zentralbl Gynäkol* 122:472-475
- Schleicher UM (1995) Entdeckung des Mammakarzinoms - Statistisch-epidemiologische Untersuchung zum derzeitigen Stand. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 163(6):469-73
- Schmitt FC, Bento MJ, Amendoeira I (1995) Estimation of estrogen receptor content in fine-needle aspirates from breast cancer using the monoclonal antibody 1D5 and microwave oven processing: correlation with paraffin embedded and frozen sections determinations. *Diagn Cytopathol* 13(4):347-351
- Schoonjans JM, Brem RF (2001) Fourteen-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. *J Ultrasound Med* 20(9):967-972
- Schultz-Wendtland R, Aichinger U, Kramer S, Tartsch M, Kuchar I, Magener A, Bautz W (2001) Sonographisch gezielte Stanzbiopsie: Wie viele Biopsiezylinder sind notwendig? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175(1):94-98
- Schultz-Wendtland R, Krämer S, Doinghaus K, Mitze M, Lang N (1997) Interventionelle Techniken in der Mammadiagnostik: sonographisch gezielte Stanzbiopsie. *Aktuelle Radiol* 7(1):30-34
- Schulz KD, Albert US und die Mitglieder der Planungsgruppe und Leiter der Arbeitsgruppen Konziertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung Deutschland (2003) Stufe-3-Leitlinie. *Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York
- Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V (2003) False negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinic, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. *Cancer* 97(8):1824-1831

- Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS (2001) Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: Is it justified by results. *J Clin Pathol* 54(10):762-765
- Sharifi S, Peterson MK, Baum JK, Raza S, Schnitt SJ (1999) Assessment of pathologic prognostic factors in breast needle biopsies. *Mod Pathol* 12:941-945
- Sickles EA (1991) Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results in 3,184 consecutive cases. *Radiology* 179:463-468
- Smyczek-Gargya B, Krainick U, Muller-Schimpfle M, Mielke G, Mayer R, Siegmann K, Mehnert F, Vogel U, Ruck P, Wallwiener D, Fersis N (2002) Large-core needle biopsy for diagnosis and treatment of breast lesions. *Arch Gynecol Obstet* 266(4):198-200
- Smith DN, Rosenfield Darling ML, Meyer JE, Denison CM, Rose DI, Lester S, Richardson A, Kaelin CM, Rhei E, Christian RL (2001) The utility of ultrasonographically guided large-core needle biopsy: results from 500 consecutive breast biopsies. *J Ultrasound Med* 20(1):43-49
- Smith WL, Surry KJ, Kumar A, McCurdy L, Downey DB, Fenster A (2002) Comparison of core needle breast biopsy techniques: freehand versus three dimensional US guidance. *Acta Radiol* 9(5):541-5550
- Soo MS, Baker JA, Rosen EL (2003) Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *Am J Roentgenol* 180(4):941-948
- Soubeyran I, Quenel N, Mauriac L, Durand M, Bonochon F, Coindre JM (1996) Variation of hormonal receptor, pS2, c-erbB-2 and GST contents in breast carcinomas under tamoxifen: a study of 74 cases. *Br J Cancer* 73:735-743
- Staren ED, O'Neill TP (1999) Ultrasound-guided needle biopsy of the breast. *Surgery* 126(4):629-634
- Stearns V, Singh B, Tsangaris T, Crawford JG, Novielli A, Ellis MJ, Isaacs C, Pennanen M, Tibery C, Farhad A, Slack R, Hayes DF (2003) A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 9(1):124-133
- Steller J, Valet A, Goerke K (1994) *Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe* (S. 299), 3. Aufl. Jungjohann Verlagsgesellschaft mbH, Neckarsulm Stuttgart
- Stolier A, Skinner J, Levine EA (2000) A prospective study of seeding of the skin after core biopsy of the breast. *Am J Surg* 180(2):104-107
- Süddeutsche Zeitung (2002) Kasse zahlt für Frauen über 50 Mammographie. *Süddeutsche Zeitung* 213:14./15. September 2002
- Taki S, Kakuda K, Kakuma K, Annen Y, Kiyohara K, Kosugi M (1997) US-guided core biopsy of the breast with automated biopsy gun: comparison with aspiration core needle device. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 57(1):1-4
- Taucher S, Rudas M, Gnant M, Thomanek K, Dubsy P, Roka S, Bachleitner T, Kandioler D, Wenzel C, Steger G, Mittlbock M, Jakesz R (2003) Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 10(1):91-98
- Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, Stoler MH, Jenkins RB, Grogan TM (2001) Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: Apparent immunohistochemical false positives do not get the message. *J Clin Oncol* 15:2714-2721
- Tumorzentrum Aachen: Zwischenbericht (2000) Feldstudie Aachen. Qualitätssicherung bei Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

- Wedegartner U, Otto U, Buitrago-Tellez C, Bremerich J, Oertli D, Torhorst J, Bongartz G (2001) Perkutane stereotaktische Biopsie nicht palpabler Mammaläsionen mit dem Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI)-System: kritische Evaluation der Indikationsstellung. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 173(3):224-228
- Wernecke K, Mertens G, von Bassewitz DB, Peters PE (1991) The potentials and limits of percutaneous needle biopsy in the histological classification of malignant tumors. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 155(6):538-544
- Westenend PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ, Öliem SJ (2001) A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. *Cancer* 93(2):146-150
- Woodcock NP, Glaves I, Morgan DR, MacFie J (1998) Ultrasound-guided Tru-cut biopsy of the breast. *Ann Coll Surg Engl* 80(4):253-256
- Yeow KM, Lo YF, Wang CS, Chang HK, Tsai CS, Hsueh C (2001) Ultrasound-guided core needle biopsy as an initial diagnostic test for palpable breast masses. *J Vasc Interv Radiol* 12(11):1313-1317
- Youngson BJ, Liberman L, Rosen PR (1995) Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimen following stereotaxic core biopsy. *Am J Clin Pathol* 103:598-602
- Zannis VJ, Aliano KM (1998) The evolving practice pattern of the breast surgeon with disappearance of open biopsy for non-palpable lesions. *Am J Surg* 176(6):525-528
- Zidan A, Christie Brown JS, Peston D, Shousha S (1997) Oestrogen and progesterone receptor assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. *J Clin Pathol* 50(1):27-29.
- Zonderland HM, van de Velde CJ, van de Vijver MJ, Hermans J (1996) Preoperative needle biopsy: an improvement in palpable breast tumors with strong indications for malignancy. *Ned Tijdschr Geneesk* 140(39):1952-1956

8 Anhang

8.1 Dokumentationsbogen

HG-Stanzen Lüneburg/Geesthacht

Patientenname: _____ Datum: _____

Seite: _____ Tumorsitz  Jug.-Mamillen-Abstand (cm): _____

Palpation T4 deutl. susp. TB Verdichtung
kein TB Größe:

Mammogr. suspekt unklar unauff. benigner TU
Mgr.Größe: suspekter Mikrokalk: ja nein

Sonogr. suspekt unklar unauff. benigner TU
sonogr. TU-Größe: Nähe zur Haut:
zur Thoraxwand:

Stanze: Arzt: _____ Assistenz: _____
Nadelgröße: _____ Nadellänge: _____ mit/ohne Führungshülse
einfach erschwert bei: ungünstigem Sitz kleiner Tumorgöße
schlechter Darstellbarkeit
and. Urs.: _____
Anzahl der Stanzen: _____

Vom Kliniker erwartetes histologisches Ergebnis:
Karzinom/DCIS Mastopathie Fibroadenom andere: _____

Stanzhistologie:	Materialmenge (cm):	Tumoranteil (%) im Material:
	Tumorart:	
	Östrog.-Rez.:	Prog.-Rez.:
	Her-2-neu:	
Histologie:	Tumorgöße(cm ³)	
	Tumorart:	
	Östrog.-Rez.:	Prog.-Rez.:
	Her-2-neu:	

8.2 Verzeichnis von Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

	Seite
Abbildung 1: Verteilung von Stanz- und operativen Biopsien in unserer Abteilung (Jahre 2000 - 2001)	8
Abbildung 2a: Ultraschallbild mit Führungsnadel am Tumor	12
Abbildung 2b: Ultraschallbild mit Stanznadel im Tumor	12
Abbildung 3a: Gut verwertbarer Stanzzyylinder	14
Abbildung 3b: Schlecht verwertbarer Stanzzyylinder	14
Abbildung 4: Beispiel für einen positiven Östrogenrezeptorstatus	18
Abbildung 5: Beispiel für eine Her-2-neu-Proteinüberexpression	18
Abbildung 6: Histologien aller Mammabefunde der Jahre 2000-2001 (n=315)	21
Abbildung 7a: Stanzpräparat mit V.a. Mammakarzinom	24
Abbildung 7b: OP-Präparat desselben Tumors mit Nachweis eines sklerosierten Fibroadenoms	24
Abbildung 8a: Stanzpräparat mit nekrotischem Material und Erythrozyteneinlagerungen	26
Abbildung 8b: Zugehöriges OP-Präparat mit Gallertkarzinom, das makroskopisch eine ausgedehnte, zentrale Nekrosezone umfasste	26
Abbildung 9: Tumorgröße bei in Stanz- und OP-Histologie übereinstimmender vs. nicht übereinstimmender Dignität	29
Abbildung 10: Materialmenge bei in Stanz- und OP-Histologie übereinstimmender vs. nicht übereinstimmender Dignität	31
Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen Methoden zur Diagnostik des Mammakarzinoms	33
Abbildung 12: Biopsie-Methoden in Abhängigkeit von der Dignität	35
Abbildung 13: Vergleich des Östrogenrezeptors an Stanz- und OP-Präparat	36
Abbildung 14: Vergleich des Progesteronrezeptors an Stanz- und OP-Präparat	38

Tabellen

	Seite
Tabelle 1: Daten zur Stanzbiopsie (n=225)	13
Tabelle 2: Daten zu immunhistochemisch aufbereiteten Stanzpräparaten (n=55)	16
Tabelle 3: Histologische Ergebnisse aller Mammabiopsien (offene vs. Stanzbiopsien n=315)	22
Tabelle 4: Aussagekraft der Stanzbiopsie hinsichtlich der Dignität	23
Tabelle 5: Histologien bei benignem Stanzpräparat mit malignem OP-Präparat	25
Tabelle 6: Histologien suspekter Stanzbiopsien	28
Tabelle 7: Einfluss untersuchter Faktoren auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie	32
Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität minimal-invasiver und nicht-invasiver Methoden zur Diagnostik des Mammakarzinoms	32
Tabelle 9: Gründe für primär operative Mamma-Exstirpationen	34
Tabelle 10: Verhältnis maligne : benigne Mammabefunde in Abhängigkeit von der Biopsiemethode	35
Tabelle 11: Vergleich des Östrogenrezeptorstatus an Stanz- und OP-Präparat	37
Tabelle 12: Vergleich des Progesteronrezeptorstatus an Stanz- und OP-Präparat	38
Tabelle 13: Vergleich von Her-2-neu-Proteinüberexpression und -DAKO-Score an Stanz- und OP-Präparat	39
Tabelle 14: Vergleich des Tumorgradings an Stanz- und OP-Präparat	40
Tabelle 15: Studien mit ausschließlich sonographisch gesteuerten Stanzbiopsien	44-45
Tabelle 16: Studien mit sonographischer und stereotaktischer bzw. palpatorischer Steuerung der Stanzbiopsie	51
Tabelle 17: Vergleich des Hormonrezeptorstatus zwischen Stanz- und OP-Präparat in der Literatur	55
Tabelle 18: Vergleich des Differenzierungsgrades (Grading) zwischen Stanz- und OP-Präparat in der Literatur	59
Tabelle 19: Vergleich des histologischen Tumortyps zwischen Stanz- und OP-Präparat in der Literatur	60

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Carstensen für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung der Dissertation bedanken.

Dann danke ich besonders Herrn Dr. Heilenkötter für sein Mitwirken bei der Konzeption und seine wertvollen Anregungen im gesamten Verlauf der Arbeit sowie Herrn Privatdozent Dr. Riesner für die gemeinsame Durchführung der histologischen und immunhistochemischen Befundung und das Fotografieren der Präparate.

Mein Dank gilt ferner den medizinisch-technischen Assistentinnen der pathologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Lüneburg, insbesondere Frau Willebrand, für ihre Hilfe bei der immunhistochemischen Analyse der Stanzpräparate.

Meinem Chef, Herrn Dr. Jagella, danke ich für die Bereitstellung der Krankenakten sowie die großzügige Freistellung zur Durchführung der praktischen Arbeiten und der Recherche.

Schließlich bin ich meiner Familie dankbar für ihre unermüdliche, moralische Unterstützung während der gesamten Arbeit an der Dissertation.

Lebenslauf

	Name	Manthana Stephanie Haritaworn
	geb. am	30. 3. 1969 in Köln
	wohnhaft in	D-20257 Hamburg, Hoherade 11
	Familienstand	verheiratet
	Geburtsname	Haritaworn
	Nationalität	deutsch
Ausbildung	seit 1999	Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Johanniterkrankenhaus Geesthacht
	1998	Humanitärer Einsatz mit dem Komitee Ärzte für die Dritte Welt in Kalkutta, Indien
	1996/ 1997	Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Kreis-krankenhaus Weißenfels
	1996	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	1993-1996	Universität Essen: Humanmedizin
	1992-1993	Medical School, University of Edinburgh: Humanmedizin
	1988-1992	Universität Essen: Humanmedizin
	1988	Abitur am Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium, Gelsenkirchen
Veröffentlichungen	2003	Haritaworn M, Heilenkötter U, Jagella HP, Carstensen MH (2003) Die sonographisch gesteuerte, freihändige Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie von Mammatumoren: Histologischer und immunhistochemischer Vergleich zwischen Stanz- und Operationspräparat. 119. Tagung Norddeutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (NGGG) in Kiel. Poster 14
	2000	Eising EG, John-Mikolajewski V, Haritaworn M, Bockisch A (2000) Correlation of radionuclide ventriculography with roentgenological findings in chemotherapy patients. Röntgenpraxis 53(3):92-101

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.