

**Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen  
eingereicht von Prof. Dr. med. U. Fischer**

---

**Läsionen mit unklarem biologischen Potential  
(B3-Läsionen) in der Bildgebung:  
Vorkommen, Erscheinungsbild, Konsequenzen**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen**

vorgelegt von

**Katharina Kornet, geb. Kersting**

aus

Hamburg

Göttingen 2017

Die vorliegende Dissertation wurde in Göttingen im Zeitraum von Juli 2012 bis Juni 2017 unter der Betreuung von Prof. Dr. Uwe Fischer angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent: Prof. Dr. U. Fischer  
Ko-Referent: PD Dr. Dr. G. J. Bauerschmitz  
Drittreferent: Prof. Dr. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 08.02.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Läsionen mit unklarem biologischen Potential (B3-Läsionen) in der Bildgebung: Vorkommen, Erscheinungsbild, Konsequenzen" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 27.06.2017 .....

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>I</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>TABELNVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2 ZIELSETZUNGEN DER MAMMADIAGNOSTIK</b> .....	<b>2</b>
2.1 FRÜHERKENNUNG DES MAMMAKARZINOMS .....	2
2.2 ABKLÄRUNGSDIAGNOSTIK .....	3
2.3 NACHSORGE .....	5
<b>3 STELLENWERT DER KLINISCHEN UND DER BILDGEBENDEN MAMMA- DIAGNOSTIK</b> .....	<b>7</b>
3.1 SELBSTUNTERSUCHUNG UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG .....	7
3.2 MAMMASONOGRAPHIE .....	7
3.3 MAMMOGRAPHIE .....	9
3.4 MAMMA-MRT .....	11
<b>4 PERKUTANE BIOPSIEVERFAHREN</b> .....	<b>14</b>
4.1 STANZBIOPSIE .....	14
4.2 VAKUUMBIOPSIE .....	15
4.3 FEINNADELPUNKTION.....	15
4.4 ULTRASCHALL-GESTEUERTE BIOPSIE.....	15
4.4.1 <i>Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie</i> .....	15
4.4.2 <i>Ultraschall-gesteuerte Vakuumbiopsie</i> .....	16
4.5 STEREOTAKTISCHE VAKUUMBIOPSIE (MAMMOGRAPHIE-GESTEUERTE VAKUUMBIOPSIE)..	17
4.6 MR-GESTEUERTE VAKUUMBIOPSIE .....	17
<b>5 HISTOLOGISCHE B-KLASSIFIKATION</b> .....	<b>18</b>
5.1 HISTOLOGISCHE KATEGORIE B1 .....	19
5.2 HISTOLOGISCHE KATEGORIE B2 .....	20
5.3 HISTOLOGISCHE KATEGORIE B3.....	20
5.3.1 <i>Lobuläre Neoplasie</i> .....	21
5.3.2 <i>Atypische duktale Hyperplasie (ADH)</i> .....	22

5.3.3	<i>Flache epitheliale Atypie (FEA)</i> .....	23
5.3.4	<i>Papilläre Läsion</i> .....	23
5.3.5	<i>Radiäre Narbe</i> .....	24
5.3.6	<i>Phylloider Tumor</i> .....	24
5.4	HISTOLOGISCHE KATEGORIE B4 .....	25
5.5	HISTOLOGISCHE KATEGORIE B5 .....	26
5.5.1	<i>Histologische Kategorie B5a</i> .....	26
5.5.2	<i>Histologische Kategorie B5b</i> .....	26
5.5.3	<i>Histologische Kategorie B5c</i> .....	27
5.5.4	<i>Histologische Kategorie B5d</i> .....	27
<b>6</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>28</b>
6.1	BEFUNDAUSWERTUNG .....	31
<b>7</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>33</b>
7.1	B3-BEFUNDE NACH ULTRASCHALL-GESTEUERTER STANZBIOPSIE.....	37
7.2	B3-BEFUNDE NACH STEREOTAKTISCHER VAKUUMBIOPSIE.....	40
7.3	B3-BEFUNDE NACH MR-GESTEUERTER VAKUUMBIOPSIE .....	41
7.4	GESAMTKOLLEKTIV .....	45
<b>8</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>52</b>
8.1	HISTORIE DER MAMMADIAGNOSTIK .....	52
8.2	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION .....	54
8.3	DIFFERENZIERUNG DER B3-BEFUNDE/HÄUFIGKEIT DER LÄSIONEN.....	56
8.4	BILDGEBENDES ERSCHEINUNGSBILD DER B3-LÄSIONEN .....	58
8.5	ENTARTUNGSRISIKO UND OP-INDIKATION DER VERSCHIEDENEN B3-LÄSIONEN.....	63
<b>9</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>71</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Algorithmus zur Früherkennung von asymptomatischen Frauen	Seite 4
Abbildung 2	Algorithmus zur Abklärung symptomatischer Patientinnen	Seite 5
Abbildung 3.1	Biopsieverfahren der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten perkutanen Biopsien	Seite 33
Abbildung 3.2a	Histologische B-Klassifikation aller im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten perkutanen Biopsien	Seite 34
Abbildung 3.2b	Histologische B-Klassifikation der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten US-gesteuerten Stanzbiopsien	Seite 35
Abbildung 3.2c	Histologische B-Klassifikation der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten stereotaktischen Vakuumbiopsien	Seite 35
Abbildung 3.2d	Histologische B-Klassifikation der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten MR-gesteuerten Vakuumbiopsien	Seite 36
Abbildung 3.3	Verteilung der B3-Läsionen in Abhängigkeit vom eingesetzten Biopsieverfahren	Seite 36
Abbildung 3.4	Prozentualer Anteil an B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Bildgebungsart	Seite 37
Abbildung 3.5	Verteilung des Läsionstyps (Herd, nicht-raumfordernde Läsion) im Kollektiv der US-SB	Seite 37
Abbildung 3.6	Verteilung der operierten und der nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Kollektiv der US-SB	Seite 38
Abbildung 3.7	Verteilung der operierten und der nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionstyp im Kollektiv US-SB	Seite 39
Abbildung 3.8	Verteilung der operierten und der nicht-operierten B3-Läsionen im Kollektiv der stereotaktischen Vakuumbiopsien	Seite 40
Abbildung 3.9	Verteilung der operierten und nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Kollektiv der stereotaktischen Vakuumbiopsien	Seite 41
Abbildung 3.10	Verteilung des Läsionstyps (Fokus, Herd, Non-mass-like lesion) im Kollektiv der MR-Vakuumbiopsien	Seite 42

Abbildung 3.11	Verteilung der operierten und nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionstyp im Kollektiv der MR-Vakuumbiopsien	Seite 43
Abbildung 3.12	Verteilung der operierten und nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Kollektiv der MRT-Vakuumbiopsien	Seite 44
Abbildung 4.1	Verteilung des Läsionstyps (Herd, Fokus, NML, Kalk) im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 45
Abbildung 4.2	Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionstyp (Fokus, Herd, NML, Kalk) im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 46
Abbildung 4.3	Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 47
Abbildung 4.4	Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe < 5 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 48
Abbildung 4.5	Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe von 5-9 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 48
Abbildung 4.6	Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe von 10-14 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 49
Abbildung 4.7	Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe von 15-19 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 49
Abbildung 4.8	Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe $\geq 20$ mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen	Seite 50
Abbildung 4.9	Verteilung der Histologien in den OP-Präparaten des Gesamtkollektivs	Seite 51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Schema der Nachsorge eines Mammakarzinoms	Seite 6
Tabelle 2	Histologische B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology	Seite 19
Tabelle 3	Systematik der lobulären Neoplasien	Seite 22

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AEPDT	Atypische Epithelproliferation vom duktalem Typ
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CLIS	Carcinoma lobulare in situ
DCIS	Duktales carcinoma in situ
EIC	Extensiv intraduktales Karzinom
FEA	Flache epitheliale Atypie
FNA	Feinnadelaspiration
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
FNB	Feinnadelbiopsie
IDC	Invasives duktales Karzinom
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MIP	Maximum intensity projection
MR-VB	MR-gesteuerte Vakuumbiopsie
MX-VB	Stereotaktische Vakuumbiopsie
NML	Non-mass-like lesion
PT	Phylloidotumor
RN	Radiäre Narbe
ROI	Region of interest
TDLU	Terminale duktuulo-lobuläre Einheit
US-SB	Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie



# 1 Einleitung

Aufgrund fortlaufender Verbesserungen der bildgebenden Diagnostik im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung können in zunehmendem Maße Befunde diagnostiziert werden, die sehr klein und palpatorisch (noch) nicht zu erfassen sind. Bei Vorliegen entsprechender Veränderungen der Kategorie BI-RADS 4 oder BI-RADS 5 erfolgt die notwendige Befundabklärung leitliniengemäß nur in begründeten Einzelfällen durch eine primär operative Entfernung und bevorzugt durch eine perkutane Biopsie. Hierdurch wird gewährleistet, dass einerseits gutartige Befunde nicht unnötig operiert und andererseits bösartige Befunde primär unter onkologischen Gesichtspunkten entfernt werden.

Perkutane Biopsien werden in Abhängigkeit von der Sichtbarkeit in den verschiedenen Untersuchungsmethoden Ultraschall-gesteuert, stereotaktisch (Mammographie-gesteuert) oder MR-gesteuert durchgeführt. Für die standardisierte histopathologische Beurteilung der gewonnenen Gewebezyylinder wurde die sog. histologische B-Klassifikation eingeführt. Diese unterscheidet in fünf Hauptkategorien gutartige (B1, B2), unklare (B3) und bösartige Befunde bzw. Befunde, die nicht endgültig beurteilt werden können (B4, B5). Eine besondere Bedeutung kommt der histologischen Kategorie B3 zu, da es sich hierbei um Befunde mit sog. unklarem biologischen Potential handelt. Entsprechende B3-Befunde, die für sich gesehen benigne sind, können unterteilt werden in Läsionen, die (a) bei heterogenem Aufbau eines bösartigen Tumors nicht repräsentativ getroffen wurden oder solche, die (b) lokal gehäuft mit intraduktalen oder invasiven Karzinomen auftreten. Letztendlich unterliegt es der Entscheidung einer gemeinsamen radiologisch-pathologischen Konferenz, wie mit einer B3-Läsion nach perkutaner Biopsie zu verfahren ist. In aller Regel reicht der Vorgehensspielraum hierbei von der Kontrolluntersuchung in 6 Monaten bis zur offenen Biopsie.

Die Zielsetzung dieser Dissertation ist es, in einer retrospektiven Auswertung eines größeren Kollektivs zu klären, mit welcher Häufigkeit B3-Läsionen in einem Biopsie-Kollektiv auftreten und zu welchen Ergebnissen sowohl die Beobachtung im Verlauf als auch die operative Befundabklärung führen. Hierbei war es das besondere Anliegen zu klären, ob sich aus den Ergebnissen der Auswertung für be-

stimmte B3-Läsionstypen oder -größen eine zu präferierende Vorgehensweise ableiten lässt.

## **2 Zielsetzungen der Mammadiagnostik**

In der klinischen und bildgebenden Diagnostik der weiblichen Brust gibt es unterschiedliche Zielsetzungen. Diese betreffen zum einen die Früherkennung, bei der unterschieden wird zwischen Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil und solchen mit normalem Lebenszeiterkrankungsrisiko. Zum anderen erfolgen Mamma-Untersuchungen im Rahmen der gezielten Abklärung auffälliger Symptome und zur Verlaufsbeobachtung von Patientinnen mit behandeltem Mammakarzinom.

### **2.1 Früherkennung des Mammakarzinoms**

Neben der Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten kommt insbesondere der Früherkennung des Mammakarzinoms eine entscheidende Bedeutung in der Reduktion der Brustkrebssterblichkeit zu. Hier ist es insbesondere der Einsatz moderner bildgebender Verfahren (Mammographie, Ultraschall, Mamma-MRT), mit denen in den letzten Jahrzehnten zunehmend ein entscheidender Fortschritt in der Diagnostik benigner und maligner Erkrankungen der Mamma erzielt werden konnte. Das Ziel einer entsprechenden sekundären Prävention ist es, Mammakarzinome im intraduktalen Stadium (DCIS) oder bei bereits invasivem Wachstum in einer Größenordnung unter 10 mm Durchmesser (Stadien pT1a, pT1b) zu erkennen, da für Patienten mit diesen Tumorstadien exzellente Langzeit-Überlebensprognosen bestehen (Stat Bite Age-Adjusted SEER 2013). Zudem resultiert aus einer frühen Karzinomdetektion häufig eine durchaus schonendere und weniger radikal ausfallende Therapie (Engel et al. 2002; Michaelson et al. 2002; Verschraegen et al. 2005).

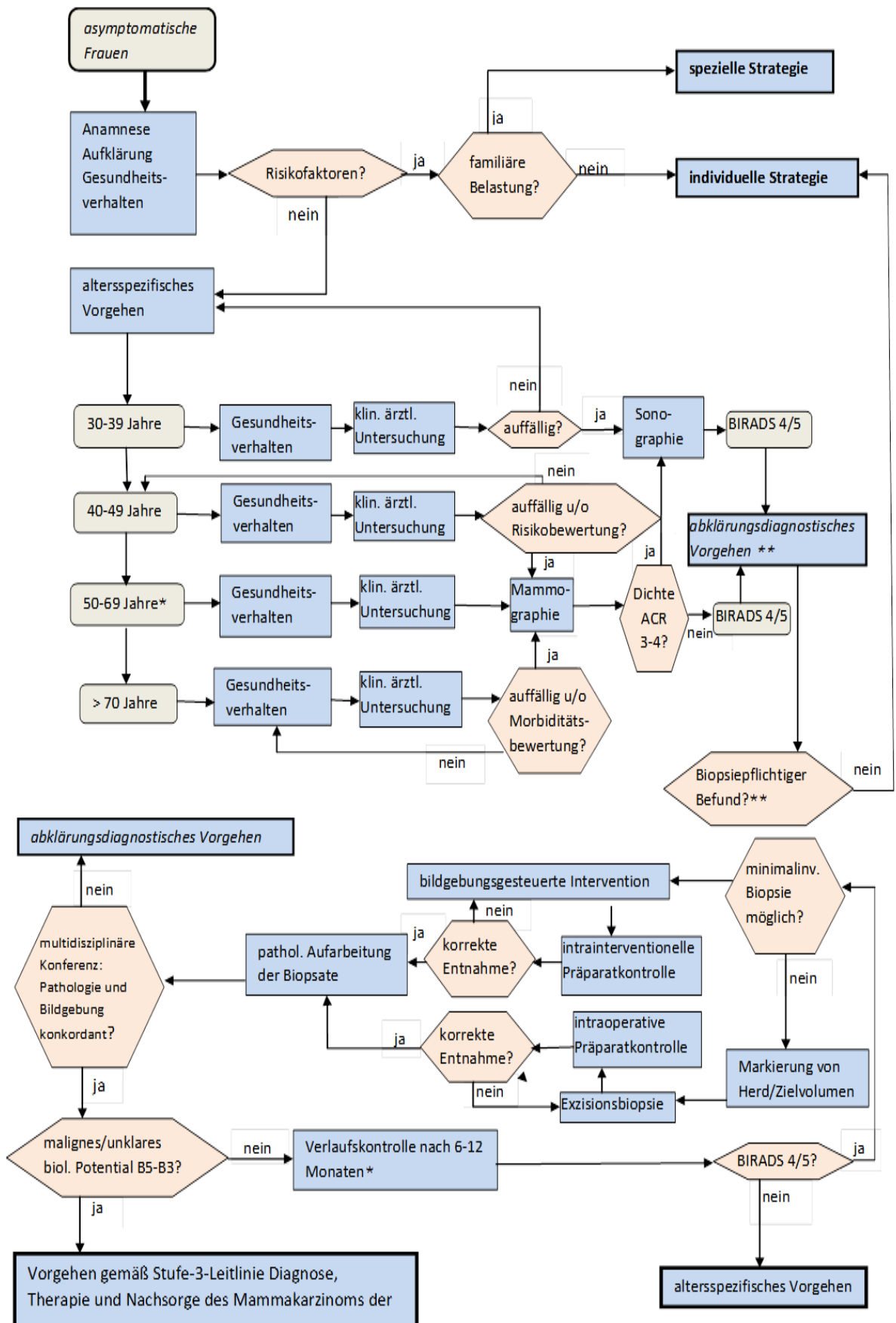
Hinsichtlich der bildgebenden Diagnostik gibt es in Deutschland verschiedene Strategien zur Früherkennung von Mammakarzinomen und/oder dessen Vorstufen. So werden Frauen mit normalem Lebenszeiterisiko zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr in Deutschland seit 2005 alle 2 Jahre in ein populationsbezogenes und qualitätsgesichertes Mammographie-Screening eingeladen. Für Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil wird eine intensiviertere Brustkrebsfrüherkennung in Form

von regelmäßigen MRT-Untersuchungen ab dem 25. Lebensjahr empfohlen. Die Mammographie wird diesen Frauen ab dem 40. Lebensjahr angeraten. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer individualisierten und risikoadaptierten Brustkrebsfrüherkennung in dafür spezialisierten Zentren.

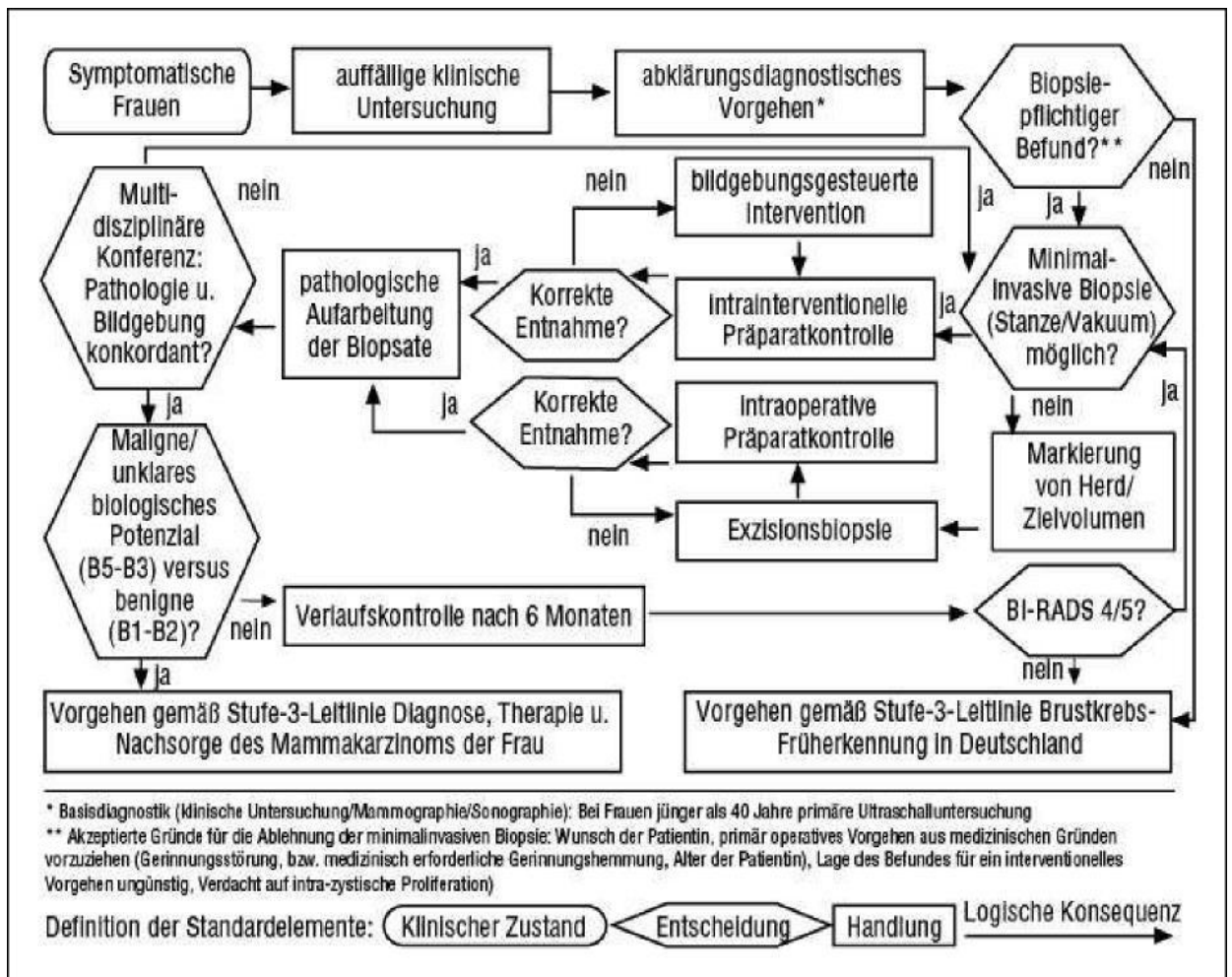
Abbildung 1 zeigt den Algorithmus der Diagnosekette für Brustkrebsfrüherkennung gemäß Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland.

## **2.2 Abklärungsdiagnostik**

Klinische Symptome, die möglicherweise auf Malignität hinweisen, sollten diagnostisch abgeklärt werden. Zu den potentiell auf Malignität hinweisenden Symptomen zählen in erster Linie der palpable Knoten, der primär als Tastbefund in der Brustuntersuchung imponiert. Auch Entzündungen und Schmerzen können durch malignes Wachstum entstehen (z.B. beim inflammatorischen Mammakarzinom) und müssen diagnostisch überprüft werden. Desweiteren können Exantheme oder Hautödeme (sog. *Peau d'orange*) Hinweise auf ein bösartiges Geschehen sein. Weitere charakteristische Veränderungen sind Retraktionen der Mamille, lokalisierte Einziehungen oder Vorwölbungen der Haut sowie eine pathologische (blutige) Sekretion aus einer oder beiden Mamillen. Bereits fortgeschrittene Stadien eines Mammakarzinoms führen oftmals zur Ausbildung von Ulzerationen der Haut und müssen umgehend einer umfassenden Abklärungsdiagnostik zugeführt werden (Fischer und Baum 2008). Prinzipiell sind die Mammasonographie, die Mammographie, die Mamma-MRT und die perkutane Biopsie potentielle Untersuchungsverfahren im Rahmen der Abklärungsdiagnostik. Eine pathologische (blutige) Sekretion aus einem Milchgang kann zudem durch eine Galaktographie abgeklärt werden (Fischer und Baum 2010). Abbildung 2 erläutert die nationalen Empfehlungen der Abklärungsdiagnostik gemäß S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung 2008.



**Abb. 1:** Algorithmus zur Früherkennung von asymptomatischen Frauen (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008; mit freundlicher Genehmigung des Zuckschwerdt Verlags)



**Abb. 2:** Algorithmus zur Abklärung symptomatischer Patientinnen (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008; mit freundlicher Genehmigung des Zuckschwerdt Verlags)

### 2.3 Nachsorge

Der Begriff der Nachsorge ist im medizinischen Sprachgebrauch auf die Weiterbetreuung einer Patientin nach behandeltem Brustkrebs beschränkt. Bei Frauen, die eine brusterhaltende Therapie erhalten haben, wird zunächst eine regelmäßige Bildgebung der behandelten Brust in 6-Monats-Intervallen über einen Zeitraum von 3 Jahren empfohlen. Die nicht behandelte kontralaterale Brust sollte in diesem Zeitraum jährlich kontrolliert werden. Nach 3 Jahren werden Intervalle von 1 Jahr für beide Seiten empfohlen. Nach Mastektomie sehen die nationalen Leitlinien regelmäßige Untersuchungen der kontralateralen Mamma in Abständen von 1 Jahr vor. Zielsetzung ist, neu aufgetretene Architekturstörungen oder Mikrokalk, die auf ein Tumorrezidiv oder einen metachron entstandenen Zweittumor hinweisen kön-

nen, frühzeitig zu detektieren (Grunfeld et al. 2002; Loprinzi 2004; Khatcheressian et al. 2006; Hayes 2007).

Die Tabelle 1 zeigt den zeitlichen Ablauf der Nachsorge eines Mammakarzinoms hinsichtlich der klinischen Untersuchung und den bildgebenden Verfahren.

<b>Jahre nach Primärtherapie</b>	<b>1-3 Jahre</b>	<b>4-5 Jahre</b>	<b>&gt; 6 Jahre</b>
Anamnese, klinische Untersuchung, Beratung	alle 3 Monate	alle 6 Monate	jährlich
Selbstuntersuchung	monatlich	monatlich	monatlich
Mammographie und Sonographie der ipsilateralen Brust	mindestens einmal jährlich	jährlich	alle 1-2 Jahre
Mammographie und Sonographie der kontralateralen Brust	jährlich	jährlich	alle 1-2 Jahre
Weitere bildgebende Diagnostik, Laboruntersuchung, Tumormarker	nur bei klinischen Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen		

**Tab.1:** Schema der Nachsorge eines Mammakarzinoms (Leitlinie Mammakarzinom 2012)

### **3 Stellenwert der klinischen und der bildgebenden Mammadiagnostik**

Für die Diagnostik von Brustveränderungen haben sich neben klinischen Untersuchungsverfahren (Selbstuntersuchung, ärztliche Untersuchung) drei bildgebende Verfahren etabliert: Die Mammasonographie, die Röntgenmammographie und die kontrastmittelgestützte Mamma-MRT.

#### **3.1 Selbstuntersuchung und klinische Untersuchung**

Prinzipiell beginnt die Brustuntersuchung für Frauen in der Regel eigenverantwortlich mit dem regelmäßigen Betrachten und dem Selbstabtasten der Brust. Allerdings erlauben Inspektion und Palpation keine zuverlässige Karzinomdiagnose in einem frühen Stadium und keine Lebensverlängerung. Die Selbstuntersuchung und auch die klinische Untersuchung durch Ärzte ist nach Datenlage nicht geeignet zur zuverlässigen Früherkennung von Brustkrebs (Perry et al. 2008). Es kann davon ausgegangen werden, dass die mittlere getastete Tumorgöße zwischen 2 und 3 cm liegt. Dies gilt sowohl für die Selbstuntersuchung von Frauen als auch für die Inspektion und Palpation im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung. Zudem werden sogar negative Aspekte der Selbstuntersuchung beobachtet. So sind Frauen mit konsequenter Selbstuntersuchung einer erhöhten psychischen Belastung ausgesetzt. Sie konsultieren vermehrt Ärzte und werden häufiger biopsiert (Kösters and Gøtzsche 2003; Baxter 2001). In den nationalen Leitlinien wird daher eine sorgfältige Aufklärung über die Risiken entsprechender Früherkennungsuntersuchungen empfohlen (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008).

#### **3.2 Mammasonographie**

Die Mammasonographie dient häufig als Ergänzungsuntersuchung zur Abklärung klinisch und/oder mammographisch auffälliger Befunde (Madjar et al. 2010). Die Bedeutung der Mammasonographie als abklärendes Untersuchungsverfahren variiert innerhalb zweier Altersgruppen. Symptomatische Frauen unter 40 Jahren werden primär sonographisch untersucht und erst bei auf Malignität verdächtigem Sonographie-Befund einer weiterführenden Diagnostik zugeführt (Leitlinie Brust-

krebs-Früherkennung 2008; Heller und Hähnel 2012). Bei Frauen über 40 Jahren steht die Mammasonographie nie allein, sondern fungiert immer als Ergänzungsuntersuchung zur Mammographie (Nothacker et al. 2007; Yarnold 2009). Auf diese Weise kann die Sensitivität der Abklärungsdiagnostik vor allem bei mammographisch dichtem Drüsenparenchym (ACR III und IV) um bis zu 30 % erhöht werden (Madjar et al. 2010). Die Unterteilung in Altersgruppen berücksichtigt einerseits die möglichen Langzeitfolgen einer erhöhten Strahlenbelastung und andererseits die verbesserte Sensitivität der Ultraschalluntersuchung bei jüngeren Frauen (Nothacker et al. 2007). Bei einer stark untersucherabhängigen Diagnostik wie der Sonographie gilt es zudem besonders auf eine standardisierte und reproduzierbare Untersuchungsmethodik zu achten, um eine hohe Ergebnisqualität zu erzielen (Madjar et al. 2006). Bei der an der Brust gebräuchlichen B-Bild-Sonographie werden die Grautöne als ein zweidimensionales Bild wiedergegeben. Zusätzlich können Blutflussmessungen in großen und kleinen Gefäßen (Farbdoppler) ausgeführt werden. Hieraus lassen sich Informationen über die Gefäßversorgung einer Läsion ableiten, die differentialdiagnostisch von Bedeutung sein können. Zur Detektion von Karzinomen ist die farbkodierte Duplexsonographie allerdings nicht geeignet. Grundsätzlich werden beide Mammae und die Axillae sonographisch untersucht (Madjar et al. 2006). Die Klassifikation der Mammasonographie erfolgt in Analogie zu dem in der Mammographie verwendeten BI-RADS-System (Sohn und Blohmer 2006).

Die Indikation zur Mammasonographie in der Früherkennung wird vor allem bei mammographisch besonders dichtem Drüsengewebe (ACR III+IV) gestellt. Studien belegen, dass die Detektionsrate von Mammatumoren mit Hilfe des Ultraschalls um bis zu 30 % gesteigert werden, wobei die Stärke des Verfahrens insbesondere im Nachweis von Herdbefunden in mammographisch dichten Bruststrukturen liegt. Es wird davon ausgegangen, dass bei Verwendung eines modernen hochauflösenden Ultraschallgerätes und einem erfahrenen Untersucher eine zuverlässige Detektion von Tumoren ab etwa 8 mm möglich ist (Berg et al. 2008; Kuhl et al. 2010). Mikrokalk ist sonographisch in aller Regel nicht prospektiv visualisierbar, sodass der Ultraschall insbesondere in dieser Hinsicht der Mammographie unterlegen ist und allgemein bei alleinigem Einsatz als ungeeignet zur Früherkennung von Brustkrebs erachtet wird (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008). Die Stärken der Mammasonographie bestehen in der Charakterisierung



von Zysten und soliden Herdbefunden, die hauptsächlich hinsichtlich ihrer Form (oval, rund, irregulär), ihrer Orientierung (parallel oder antiparallel, größter vertikaler Durchmesser), ihrer Begrenzung (umschrieben, unscharf, Konturwinkelungen, Mikrolobulierungen, Spikulierungen), ihrer Echogenität (anechoisch, hypoechogen, hyperechogen, komplex) sowie ihrer dorsalen Schallphänomene (intermediäres Schallmuster, Schallverstärkung, Schallabschwächung) beurteilt werden (Madjar 2005). Für invasive Karzinome gelten mit absteigender Aussagekraft nachfolgende Malignitätskriterien im Ultraschallbild: Echodichter Randsaum, Tumorausläufer, gezackte Randkonturen, dorsale Schallauslöschung sowie Strukturunterbrechung. DCIS ist üblicherweise im Ultraschall okkult, kann allerdings im Einzelfall durch echoarme Gangerweiterungen imponieren. Benigne Läsionen zeichnen sich durch glatte Randkonturen, dorsale Schallverstärkung, Verdrängungsrandsaum, bilaterale Schallauslöschung und eine fehlende Unterbrechung umgebender Strukturen aus (Marquet et al. 2002).

### **3.3 Mammographie**

Die Mammographie nutzt niedrigenergetische Röntgenstrahlung, um die komprimierte Brust in zwei Ebenen - kranio-kaudal (cc) und mediolateral-oblique (mlo) - abzubilden.

Aktuell stellt die digitale Röntgenmammographie das Standardverfahren zur Früherkennung von Mammakarzinomen und Tumorstufen dar und wird generell ab einem Alter von 40 Jahren in Abständen von 1-2 Jahren empfohlen (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008). In nationalen und internationalen Screeningprogrammen erfolgt der regelmäßige Einsatz der Mammographie ab dem 50. Lebensjahr in Intervallen von 2 Jahren.

Die Stärke der Mammographie liegt speziell in der Erkennung von Mikrokalzifikationen, die auf ein intraduktales Tumorgeschehen (DCIS) oder einen assoziierten Befund im Zusammenhang mit einem invasiven Karzinom hinweisen können. Sie sind die häufigsten mammographischen Auffälligkeiten (72-98 %) und ihre Sichtbarkeit ist unabhängig von der Gewebedichte im Mammogramm. Mikrokalk wird nach Partikelanzahl, Morphologie und Verteilungsmuster beurteilt. Weniger als 5 Kalkspritzer gelten als nicht suspekt. Ebenso werden monomorphe Partikel sowie eine diffuse Verteilung des Mikrokalks als eher benigne eingeschätzt. Es bedarf

einer abklärenden Diagnostik, falls die Mikrokalzifikationen in größerer Anzahl auftreten und in verschiedenen Formen (pleomorph) imponieren. Dementsprechend gelten v- und y-förmige Partikel, die den Milchgangsstrukturen folgen und sich daher als gruppiert, linear oder segmental anordnen, als malignomverdächtig im Sinne eines Befundes der Kategorie BI-RADS 4 oder 5 (Tse et al. 2007).

Herdbefunde stellen das Korrelat zu Läsionen mit raumforderndem Wachstum in der Mammographie dar. Sie werden nach Form, Begrenzung und Dichte charakterisiert. Eine irreguläre Form, Mikrolobulierungen und spikuliert Begrenzung sind Kriterien für Malignität. Außerdem ist ein Befund mit hoher Dichte suspekt (Fischer und Baum 2010). Die mammographische Nachweisbarkeit von Herdbefunden hängt sehr stark von der parenchymalen Transparenz ab.

Des Weiteren können Architekturstörungen mammographisch imponieren, die Ausdruck für ein Malignom oder eine Läsion mit unklarem biologischen Potential (z.B. radiäre Narbe) sein können. Differentialdiagnostisch sind in erster Linie postoperative Narben zu beachten. Die Erscheinung einer architektonischen Störung des Parenchyms ist oftmals unspezifisch. Das *American College of Radiology* bietet hierzu folgende Definition:

*Die normale Architektur des Parenchyms ist gestört. Dies umfasst Spikulierungen, die strahlenförmig von einem Punkt ausgehen, und fokale Retraktionen (Zeltdachbildung) oder Gefügestörungen am Rande des Drüsen-gewebes. Ein definitiver Herdbefund ist nicht sichtbar.*

Grundsätzlich werden Mammogramme nach der Bildanalyse in Anlehnung an das American College of Radiology mit Hilfe des Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) kategorisiert (American College of Radiology (ACR) 2003). Durch die Kategorisierung nach BI-RADS 0-6 wird einerseits eine Einschätzung der Karzinomwahrscheinlichkeit vorgenommen, andererseits leitet sich hieraus die weitere Vorgehensweise ab. Die Einstufung zu einer bestimmten BI-RADS-Kategorie erfolgt subjektiv durch den jeweiligen Arzt. Die Kategorie 0 bedeutet, dass die Diagnostik unvollständig ist und eine Komplettierung der Diagnostik, z.B. durch Zielaufnahmen, Vergrößerungsaufnahmen, Sonographie etc. erforderlich ist. Die Kategorie 1 beschreibt einen vollständig unauffälligen Befund und in die Kategorie 2 fallen sicher benigne Befunde. In die Kategorie 3 gehören Befunde mit ho-

her Wahrscheinlichkeit auf Gutartigkeit. Das Karzinomrisiko liegt hierbei unter 2 %. In die Kategorie 4 sind unklare, wahrscheinlich bösartige Befunde einzuordnen, die einer Biopsie bedürfen. Diese Befunde haben keine klassischen Kriterien eines Mammakarzinoms, aber sie erfordern definitiv eine histologische Abklärung (Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie, Operation). In der Kategorie 4 besteht die Option der Unterteilung in 4 A-C, abhängig von der Wahrscheinlichkeit eines malignen Befundes (4A 2-10 %, 4B 10-50 %, 4C 50-90 %). Zur Kategorie BI-RADS 5 gehören Läsionen mit karzinomtypischen Kriterien, die einer histologischen Abklärung und adäquaten Therapie bedürfen. Die Kategorie 6 beschreibt nach perkutaner Biopsie histologisch gesicherte maligne Läsionen.

Die größte Limitation erfährt die Röntgenmammographie durch das Ausmaß der jeweils vorliegenden Drüsengewebsdichte. Es werden gemäß dem *American College of Radiology* mammographisch vier Dichtetypen unterschieden (ACR I-IV). Fallen bei relativ transparentem Brustgewebe (ACR I und II) noch nahezu 95 % aller Mammakarzinome auf, fällt die Detektionsrate bei inhomogenem und dichtem Drüsenparenchym (ACR III und IV) auf unter 40 %, da insbesondere nicht-kalzifizierte Herdbefunde nicht mehr zuverlässig nachweisbar sind (Pisano et al. 2008). Frauen mit einer mammographisch sehr dichten Brust (ACR IV) haben zudem eine bis zu fünffach höhere Brustkrebswahrscheinlichkeit und sind deshalb als Gruppe mit erhöhtem Risiko einzustufen. Aufgrund der genannten Limitationen der Mammographie bei höheren Dichtestufen wird gemäß S3-Leitlinie 2008 konsequenterweise bei mammographischen Dichtetypen ACR III und IV eine ergänzende Mammasonographie empfohlen. Tubuskompressions- und Vergrößerungsaufnahmen sowie die Tomosynthese können als Zusatzdiagnostik die Darstellbarkeit von überlagerten Gewebeabschnitten und Mikrokalzifikationen verbessern (Fischer und Baum 2010; Skaane et al. 2013).

### **3.4 Mamma-MRT**

Die Mamma-MRT erlaubt nach periphervenöser Gabe eines paramagentischen Kontrastmittels und durch die Möglichkeit der Untersuchung in dünnen Schichten eine zuverlässige Darstellung auch kleiner hypervaskularisierter Läsionen in der Brust. Eine Hypervaskularisierung kann Rückschlüsse auf eine vermehrte Angiogenese im Rahmen eines Tumorwachstums zulassen. Die Tumorangiogenese

ist für Wachstum und Metastasierung von Malignomen verantwortlich und ein Kriterium für Malignität. Allerdings sei kritisch angemerkt, dass auch gutartige proliferierende Prozesse mit einer gesteigerten Durchblutung einhergehen können.

Die Mamma-MRT wird üblicherweise an Ganzkörpermagneten mit einer Feldstärke von 1,5 oder 3,0 T durchgeführt. Es werden eine dynamische Messung vor der Gabe eines gadoliniumhaltigem Kontrastmittels und mehrere Messungen danach durchgeführt. Um die Erkennbarkeit der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen gegenüber dem Fettgewebe zu verbessern, werden schichtidentische Aufnahmen subtrahiert (europäische Schule). Alternativ hierzu können primär fettgesättigte Sequenzen angefertigt werden (amerikanische Schule). Eine sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösung wird durch bilaterale Mamma-Oberflächenspulen und Kompression mit speziellen Paddels, leistungsstarke Gradientenschaltungen sowie eine maximale Matrix (512x512, 1024x1024) gewährleistet (Fischer und Baum 2010).

Grundsätzlich können in der Mamma-MRT drei Formen kontrastmittelanreichernder Läsionen unterschieden werden: (1) Foci (Durchmesser kleiner 5 mm) sind punktförmige Mehranreicherungen. Sie sind zwar voneinander abgrenzbar, sollten jedoch aufgrund ihrer geringen Größe nicht weiter morphologisch charakterisiert werden. (2) Herdbefunde (größer gleich 5 mm) sind raumfordernde Läsionen, die morphologisch nach Form, Begrenzung und Binnenmuster (endotumorales Enhancement) beschrieben werden. (3) Sogenannte Non-mass-like-lesions sind mehranreichernde Areale ohne raumfordernden Charakter, die das umliegende Fettgewebe nicht verdrängen und gelegentlich nur in einer Ebene sichtbar sind (Fischer 2010).

Der Gesamtbefund der MRT wird seit 2003 analog zur Röntgenmammographie dem BI-RADS-System des American College of Radiology zugeordnet (American College of Radiology (ACR) 2003). Die Kriterien, die in die Befundung einfließen, betreffen das dynamische An- und Abflutungsverhalten des Kontrastmittels sowie morphologische Aspekte. Konkret können diese Kriterien im sog. Göttingen-Score je nach Ausprägung gescort werden. Der Gesamt-Score eines Befundes ermöglicht eine standardisierte Klassifikation und konsekutiv eine Festlegung des weiteren Procedere (Fischer et al. 2002). Besonders bewährt hat sich der Göttingen-

Score für Herdbefunde. Die Einzelkriterien sind hierbei: Form (rund/oval, dendritisch/irregulär), Begrenzung (glatt, unscharf), KM-Verteilung (homogen, inhomogen, randständig), initialer Signalanstieg (gering, mäßig, stark) und postinitialer Verlauf (kontinuierlich ansteigend, Plateauphase, Auswaschphänomen). Jedes Kriterium wird mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet. In Abhängigkeit von der Gesamtpunktzahl kann der Befund zusätzlich einer BI-RADS-Kategorie zugeordnet werden (Fischer und Baum 2005).

Galt das MRT zum Zwecke der Früherkennung in den vergangenen Jahrzehnten noch als reine Ergänzungsuntersuchung zur Mammographie, so hat sich ihr Stellenwert im Laufe der Zeit durch den Einsatz hoher räumlicher Auflösungen und die Verwendung von offenen Mess-Spulen mit integrierten Kompressorien eindrucksvoll verbessert. Seit Jahren zeigt sich die hochauflösende Mamma-MRT allen anderen Untersuchungsverfahren in der Detektion von - insbesondere kleinen - Mammakarzinomen deutlich überlegen, während die Spezifität in der Größenordnung der anderen bildgebenden Verfahren liegt (Kuhl et al. 2010).

Die aktuellen Studien belegen, dass die Detektion von invasiven und intraduktalen Tumoren mit einer qualitativ hochwertigen MRT sensitiver und mit einem besseren positiv-prädiktiven Wert gelingt als in der Kombination aus Mammasonographie und Mammographie (Lehman et al. 2005; Kuhl et al. 2007; Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011). Da das Ziel der Früherkennung die Detektion von Tumorstadium im Anfangsstadium ist, könnte der vermehrte Einsatz der Mamma-MRT zur Früherkennung von Mammakarzinomen einen erheblichen Beitrag leisten. Formal betrifft die Indikation der Mamma-MRT gegenwärtig vor allem die Brustkrebs-Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Risikoprofil (BRCA1/2-Trägerinnen). Hier ist ihre überragende Rolle durch zahlreiche Studien belegt (Schrading und Kuhl 2008; Kuhl et al. 2010, Sardanelli et al. 2011). Darüber hinaus empfiehlt die S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung 2008 die MRT als Ergänzungsuntersuchung bei unklaren Befundkonstellationen in Mammographie und Mammasonographie. Desweiteren ermöglicht die Mamma-MRT die Differenzierung zwischen einer postoperativen Narbe und eines Mammakarzinoms und ist bezüglich dieser Fragestellung die Methode der Wahl (Kollias et al. 2000; Kuhl et al. 2010). Sie kann optimal zwischen nicht durchbluteten bradytrophem Narben-

gewebe und hypervaskularisiertem Tumorgewebe unterscheiden. Grundsätzlich muss auch vor MR-gesteuerten Interventionen eine Mamma-MRT mit Kontrastmittel erfolgen, ebenso für gesonderte Indikationen, die der Optimierung des individuellen Therapiekonzeptes zuträglich sind. Hierzu zählen lobuläre Mammakarzinome, Brustimplantate, fehlender Primarius bei Lymphknotenbefall (CUP-Syndrom) und der Verdacht auf ein Mammakarzinomrezidiv (Patani und Mokbel 2008; Heywang-Köbrunner et al. 2010).

## **4 Perkutane Biopsieverfahren**

Im Falle von unklaren Befunden der Kategorie BI-RADS 4 und 5 in der bildgebenden Diagnostik der Brust wird leitliniengemäß eine histologische Abklärung in Form einer perkutanen Biopsie empfohlen. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Gewinnung von Gewebematerial zu Verfügung. Die Wahl des eingesetzten Biopsie-Equipments hängt im Wesentlichen davon ab, mit welchem bildgebenden Verfahren der unklare Befund nachweisbar ist. Die Leitlinien empfehlen in diesem Zusammenhang, zur Nadelführung das Verfahren einzusetzen, mit dem der Befund am zuverlässigsten darstellbar ist (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008). Ein weiterer Faktor betrifft die Kosten des Verfahrens, wobei eine Stanzbiopsie aufgrund des Materialpreises prinzipiell weniger kostenintensiv ist als eine Vakuumbiopsie.

Primär werden zwei Standardverfahren unterschieden: Zum einen die Stanzbiopsie, die hauptsächlich bei der Ultraschall-gesteuerten Abklärung zum Einsatz kommt und zum anderen die Vakuumbiopsie, die für Mammographie-gesteuerte (syn.: stereotaktische) und MR-gesteuerte Interventionen empfohlen wird. Generell unterscheiden sich beide Verfahren in der Art der Gewebegewinnung.

### **4.1 Stanzbiopsie**

Die Stanzbiopsie gewinnt Gewebe mithilfe einer automatischen Biopsiepistole, die in Hochgeschwindigkeit eine innere Nadel mit einer Aussparung zum Auffangen der Gewebeprobe vorschiebt. Unmittelbar danach schiebt sich eine Außenschneidnadel über die Innennadel und stanzt auf diese Weise Gewebe aus der Läsion. Die Größenordnung dieser Nadeln beträgt 12-16 Gauge.

## **4.2 Vakuumbiopsie**

Die Vakuumbiopsie arbeitet mit einem Unterdruck im System. Die positionierte Biopsienadel saugt die Gewebeprobe durch Unterdruck in eine seitliche Nadelöffnung (Notch) und trennt sie durch ein rotierendes Schneidmesser, das je nach Hersteller innen- oder außenlaufend arbeitet, ab. Das Material wird dann durch Anlegen eines Sogs in einem Sammelbehälter aufgefangen. Die konsekutive Entnahme der Gewebezylinder erfolgt während des kontinuierlichen Drehens der Notch im Uhrzeigersinn (Fischer und Baum 2008). Die Größenordnung der Vakuumbiopsie-Systeme beträgt 8-11 Gauge.

## **4.3 Feinnadelpunktion**

Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Feinnadelaspirationszytologie, die inzwischen nur noch für die Punktion symptomatischer Zysten oder axillär auffälliger Lymphknoten empfohlen wird. Diese Methode wird verwendet, um symptomatische Mammazysten zu entlasten oder Material aus Lymphknoten für die zytologische Untersuchung zu gewinnen. Die Zystenentlastung erfolgt durch einmalige Punktion und Absaugen des Zysteninhalts (Feinnadelaspiration, FNA). Bei der Lymphknotenpunktion wird das Zellmaterial durch Aspiration bei gleichzeitigem fächerförmigem raschen Vorstechen und Zurückziehen der Nadel gewonnen (Feinnadelbiopsie, FNB). Die Steuerung der Feinnadelpunktion sollte auch bei tastbaren Läsionen unter sonographischer Kontrolle erfolgen (Fischer und Baum 2008). Die Größenordnung der FNA bzw. FNB beträgt 18-24 Gauge.

## **4.4 Ultraschall-gesteuerte Biopsie**

Gewebeentnahmen unter Ultraschallführung erfolgen bevorzugt als Stanzbiopsie. Vereinzelt liegen aber auch Mitteilungen zum Einsatz der Vakuumbiopsie im Ultraschall vor.

### **4.4.1 US-gesteuerte Stanzbiopsie**

Eine ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie (US-SB) sollte durchgeführt werden, sofern der abklärungsbedürftige Befund eindeutig in der Sonographie darstellbar ist. In diesem Fall wird gemäß der Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung 2008 eine Entnahme von  $\geq 3$  Stanzen bei  $\leq 14$  Gauge empfohlen. Die US-Stanzbiopsie sollte der stereotaktischen oder MR-gesteuerten Gewebeentnahme vorgezogen

werden, sofern der Befund im Ultraschall definitiv und eindeutig mit der auffälligen Läsion in Mammographie und/oder MRT korrespondiert. Die Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie ist die einfachste und preiswerteste Methode zur perkutanen Gewebeentnahme. Sie benötigt eher kostengünstige Gerätschaften und eine geringe Patientenvorbereitung. Die Aufklärung über die Risiken und Neben- aspekte kann für diese Intervention unmittelbar vor der Gewebeentnahme erfol- gen. Die US-Stanzbiopsie ist damit eine ideale Methode zur zeitnahen und zuver- lässigen Abklärung von unklaren Befunden in der Mammadiagnostik, sofern ein eindeutiges sonographisches Korrelat vorliegt (Lieberman et al. 1998).

#### 4.4.2 Ultraschall-gesteuerte Vakuumbiopsie

Die ultraschall-gesteuerte Vakuumbiopsie stellt eine Intervention dar, die nur we- nigen Fragestellungen vorbehalten ist, da die kostengünstigere Stanzbiopsie in aller Regel zur definitiven Befundabklärung reicht. Unter dem Gesichtspunkt der vermehrten Invasivität und der höheren Kosten sollte deshalb eine enge Indikati- onsstellung erfolgen. Die AG Minimalinvasive Mammainterventionen der DGS hat 2004 hierfür vier Hauptindikationen aufgestellt:

##### *Diagnostische Indikationen:*

1. Status nach Stanzbiopsie bei weiter bestehendem Karzinomverdacht und potentiellm Mismatch der Ergebnisse aus bildgebender Diagnostik und Histologie
2. Suspekte Befunde (BI-RADS IV/V) um 5 mm Durchmesser

##### *Therapeutische Indikationen:*

3. Intraduktale / intrazystische Vegetationen (z.B. solitäre Papillome)
4. Resektion eindeutig benignen, aber symptomatischer Befunde (z. B. symp- tomatische Fibroadenome oder rezidivierend symptomatische Zysten)

Nach der Vakuumbiopsie besonders kleiner Herdbefunde kann der Untersucher über die Biopsie- oder über die Koaxialnadel einen Markierungsclip aus Metall an der biopsierten Stelle positionieren. Bei der Durchführung späterer Kontroll- untersuchungen oder bei einem eventuell notwendigen chirurgischen Eingriff kann



anhand dieses Clips das ehemalige Punktionsgebiet exakt bestimmt werden (Fischer und Baum 2008).

#### **4.5 Stereotaktische Vakuumbiopsie (Mammographie-gesteuerte Vakuumbiopsie)**

Die stereotaktische Vakuumbiopsie kommt bei mammographischer Steuerung der Gewebeentnahme zum Einsatz. Dies betrifft in aller Regel die Abklärung von Mikroverkalkungen, die mammographisch mit hoher Zuverlässigkeit detektierbar sind. Nur in seltenen Fällen erfolgt ihr Einsatz zur Abklärung von auffälligen Herdbefunden oder Architekturstörungen, sofern diese sonographisch nicht reproduzierbar sind. Für die stereotaktische Vakuumbiopsie wird die Patientin entweder in Bauchlage auf einem speziellen Untersuchungstisch (z. B. Fischer-Tisch, Lorad-Tisch) oder im Sitzen positioniert und die Brust durch Kompression im Strahlengang fixiert. Das zu biopsierende Areal wird zunächst in der 0°-Ebenen-Ausschnittsmammographie abgebildet (x-Achse). Die Herdtiefe (y- und z-Achse) wird durch Aufnahmen mit einer um +15°- und -15° geschwenkten Röntgenröhre bestimmt. Durch die sog. *Prefire*-Aufnahmen wird die korrekte Lage der Nadelspitze vor dem Befund dokumentiert. Verwendet werden bei diesem System 8- bis 11-Gauge Nadeln (Fischer und Baum 2008). Da die Nadel um 360° drehbar ist, besteht die Möglichkeit zur konsekutiven Entnahme von Gewebeproben, wobei die Entnahme von  $\geq 12$  Zylindern bei einer Nadelstärke von 11 Gauge empfohlen wird. Bei Einsatz anderer Nadelkaliber wird die Entnahme einer volumenäquivalenten Anzahl an Gewebezylindern angeraten. Wird ein Befund mit assoziiertem Mikrokalk biopsiert, so ist eine Präparateradiographie leitliniengemäß indiziert, da bei positivem Kalknachweis belegt werden kann, dass die Gewebeentnahme an repräsentativer Stelle erfolgte und keine Fehlpunktion vorliegt (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008)

#### **4.6 MR-gesteuerte Vakuumbiopsie**

Kann ein suspekter Befund nur in der Mamma-MRT nachgewiesen werden, so sollte die histologische Abklärung durch eine MR-gesteuerte Vakuumbiopsie erfolgen (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008). Dies betrifft hauptsächlich Frauen mit einem Befund der Kategorie MRM-BI-RADS IV oder V, einer hohen Parenchymdichte (Dichtetyp ACR III und IV) der Brust im Mammogramm und fehlendem

korrespondierenden Befund im Ultraschall. Die Biopsie im MRT erfordert den höchsten logistischen und finanziellen Aufwand. Es werden unter anderem eine offene Mammaspule und eine MR-kompatible Zielvorrichtung sowie spezielle Lagerungshilfen benötigt, da aufgrund des starken Magnetfeldes keine ferromagnetischen Materialien genutzt werden können. Die Zielsetzung ist die Gewinnung von repräsentativem Gewebematerial für die histopathologische Auswertung. Die Patientin wird in Bauchlage positioniert und die Brust hängt frei in das Spuleninnere. Die Arme sind nach hinten gelagert, der Kopf liegt stirnseitig auf. Über die offene Mammaoberflächenspule ist ein lateraler, medialer und kraniocaudaler Zugang zur Brust gewährleistet. Als Punktionsvorrichtung stehen Würfelsysteme (Grids) oder stufenlos verschiebbare Vorrichtungen (post and pillar) zu Verfügung. Die Punktionskoordinaten (x-, y- und z-Achsen) werden anhand eines willkürlich gewählten Nullpunktes, der mit einem MR-sichtbaren Marker versehen wird, berechnet und anschließend durch ein erneutes MR-Bild kontrolliert. Bei der Punktionsvorrichtung werden Systeme mit Koaxialnadeln mit einer Größe von 8-11 Gauge (z. B. ATEC-System, Mammotome-System oder VACORA-System) verwendet, deren Lage vor Beginn der Intervention MR-kontrolliert wird (Fischer und Baum 2010). Von der Arbeitsgemeinschaft Mammadiagnostik 2007 wird die konsekutive Entnahme von  $\geq 12$  Biopsaten bei einer Nadelstärke von 11 Gauge (bzw. bei anderem Nadelkaliber eine volumenäquivalente Anzahl) empfohlen. Diese Empfehlung findet sich analog in der deutschen Stufe-3 Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung 2008 wieder. Grundsätzlich stellt die MR-gesteuerte Vakuumbiopsie ein diagnostisches Verfahren dar. Sie kann aber für bestimmte Fragestellungen auch therapeutisch eingesetzt werden. So können Befunde mit unklarem biologischen Potential, insbesondere papilläre Läsionen, mit Hilfe der Vakuumbiopsie komplett reseziert werden. Um die Läsion histologisch vollständig zu entfernen, kann bei dieser Vorgehensweise allerdings die Entnahme von 12-20 Gewebezylindern nötig sein (Fischer und Baum 2008).

## **5 Histologische B-Klassifikation**

Vereinbarungsgemäß wird perkutan-bioptisch gewonnenes Gewebe histopathologisch untersucht und in Form einer sog. histologischen B-Klassifikation kategorisiert. Das fünfstufige Beurteilungsschema (siehe Tab. 2) wurde von der

*Non operative diagnosis subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology* (NHSBSP 2001) und der *E. C. Working Group on Breast Screening Pathology* (Wells et al 2006) im Jahr 2001 erstmals vorgestellt und mittlerweile auch über das Mammographie-Screening hinaus 2008 in die deutschen S3-Leitlinien zu Brustkrebsfrüherkennung übernommen. Die systematische Einteilung von Gewebeentnahmen in die B-Klassifikation vereinfacht die klinische Dokumentation und ermöglicht eine interdisziplinäre Diskussion zur weiteren Verfahrensweise. Zudem lässt sie eine Normierung von Behandlungsschemata zu, die eine leitliniengemäße Qualitätssicherung zusätzlich unterstützt. Die B-Kategorisierung beruht ausschließlich auf der mikroskopischen Beurteilung der perkutan-bioptisch gewonnenen Gewebeproben und ersetzt nicht die interdisziplinäre Absprache zur Festlegung der endgültigen Therapiestrategie.

Kategorie	Definition
B1	nicht verwertbares oder normales Gewebe
B2	benigne Läsion
B3	Läsion mit unsicherem malignem Potenzial
B4	malignitätsverdächtige Läsion
B5	maligne Läsion
B5a	in-situ-Karzinom
B5b	invasives Karzinom
B5c	Invasion nicht sicher zu beurteilen
B5d	andere maligne Läsion

**Tab.2:** Histologische B-Klassifikation der *National Coordinating Group for Breast Screening Pathology* (NHSBSP 2001)

### 5.1 Histologische Kategorie B1

Die Kategorie B1 beschreibt histologisches Material, das normales gesundes Mammagewebe beinhaltet. Zudem werden auch Gewebeproben, die vom Pathologen nicht hinreichend beurteilbar sind, dieser Kategorie zugeordnet. Mögliche Gründe für eine solche schlechte Interpretierbarkeit von Mammabiopsaten sind unter anderem zu wenig Gewebe oder zu viel geronnenes Blut oder andere Arte-

fakte in der Probe. Liegt normales Mammagewebe vor, so werden Proben mit Drüsenanteilen von solchen ohne Parenchymanteile unterschieden. Zudem werden pathologische Veränderungen im Biopsat, die sich nur als minimaler mikroskopischer Befund darstellen und daher kaum ein radiologisches Erscheinungsbild erklären können, als B1-Läsion eingestuft, sowie auch Befunde, die Mikrokalk von  $\leq 100 \mu\text{m}$  aufweisen. Ein B1-Befund kann außerdem darauf hinweisen, dass der radiologisch suspekte Befund durch die Stanz- oder Vakuumbiopsie nicht ausreichend getroffen wurde (Ellis 2001). Laut den S3-Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung 2008 ist daher im Falle eines B1-Befundes zu prüfen, ob der histologisch nachgewiesene Normalbefund mit der Bildgebung kompatibel ist. Im Zweifelsfall muss über eine Re-Biopsie oder eine offene Befundabklärung nachgedacht werden. Ansonsten wird bei Kompatibilität der Befunde eine Kontrolluntersuchung nach 6-12 Monaten empfohlen.

## **5.2 Histologische Kategorie B2**

Die Kategorie B2 umfasst eindeutig benigne Gewebeproben wie zum Beispiel fibros-zystische Mastopathie, Fibroadenome, sklerosierende Adenose, Mikrozysten, Makrozysten oder die periduktale Mastitis, sofern diese mit dem radiologischen Bild hinreichend korreliert. Ausgenommen von Makrozysten und Fibroadenomen können alle diese Befunde in nur sehr kleiner Ausprägung auftreten, so dass sie gegebenenfalls oder im Zweifelsfall auch als B1 eingestuft werden. Einen besonderen Fall stellen kleine Papillome und radiäre Narben dar, die gelegentlich schon durch die Biopsie komplett entfernt wurden und dann ebenfalls als B2 klassifiziert werden können, während bei größeren Befunden eine Kategorisierung als B3 erfolgt. Bei Vorliegen einer histologischen B2-Läsion ist die Kompatibilität zwischen Histologie und Bildgebung zu prüfen (Ellis 2001). Auch für diese Befunde wird eine Kontrolluntersuchung nach 6-12 Monaten angeraten und bei potentielltem Mismatch eine Re-Biopsie oder offene Abklärung empfohlen (Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung 2008).

## **5.3 Histologische Kategorie B3**

Läsionen der B3-Kategorie gehören prinzipiell zu den benignen Befunden. Allerdings weisen sie im Gegensatz zu den Befunden der B1- und B2- Kategorie ein höheres Entartungspotential auf, so dass sie auch als „Befunde mit unklarem bio-

logischen Potential“ bezeichnet werden (Ellis 2001). Zu den Befunden mit unklarem biologischen Potential im stanz- oder vakuumbioptisch entnommenen Material zählen grundsätzlich LIN, ADH, FEA, papilläre Läsionen, radiäre Narben und phylloide Tumoren. Ihnen ist gemeinsam, dass sie in einer gewissen Größenordnung eine Koinzidenz mit malignen Tumoren aufweisen (z.B radiäre Narben) oder aber auf Lebenszeit mit einem gewissen Risiko in einen malignen Tumor übergehen (z.B. papilläre Läsionen) (Ibrahim et al. 2001; Boecker 2006; Houssami et al. 2007; Weigel et al. 2012).

Einzelne Autoren unterscheiden bei den B3-Läsionen zwei übergeordnete Hauptgruppen: (1) Einerseits solche Befunde, bei denen aufgrund der heterogenen Zusammensetzung der Läsion das perkutan-bioptisch entnommene Gewebe möglicherweise nicht die Bezirke mit Therapie-revanter Histologie enthält und (2) andererseits solche Befunde, die frühe Vorläuferläsionen mit erst später erfolgender relevanter maligner Entartung darstellen (Boecker 2006). Zur ersten Gruppe der B3-Läsionen gehören Papillome und papilläre Läsionen, radiäre Narben, phylloide Tumore, mukozelenartige Läsionen, zystisch-hypersekretorische Läsionen und spindelzellige Proliferationen. Zur zweiten Gruppe zählen u.a. lobuläre Neoplasien, atypische duktaie Hyperplasien und flache epitheliale Atypien.

Im Folgenden werden die im Rahmen dieser Studie relevanten Befunde der B3-Kategorie vorgestellt:

### 5.3.1 Lobuläre Neoplasie

Die Lobuläre Neoplasie (LIN) beschreibt eine histologische Entität mit lobulären atypischen epithelialen Proliferationen und umfasst drei Subgruppen: ALH, CLIS und verschiedene, teilweise überlappende Subtypen (Pleomorpher, nekrotischer und extensiver Typ) (Tavassoli und Devilee 2003; Lakhani et al. 2006). Bei all diesen Subgruppen besteht eine nicht-invasive Proliferation von Zellen in der terminalen duktu-lobulären Einheit (TDLU) und ein Verlust der Kohäsion, bedingt durch eine verminderte Expression von E-Cadherin (Sinn et al. 2006). ALH und CLIS unterscheidet diesbezüglich in welchem Maß sie das terminale Läppchen ausfüllen. ALH nimmt weniger als 50 % des Drüsenläppchens ein, CLIS mehr als die Hälfte. Dahingegen besteht beim pleomorphen und nekrotischen Typ eine massive Azinuserweiterung. Sie nehmen einen besonderen Stellenwert der lobulä-

ren Neoplasien ein, da sie in einem höheren Ausmaß mit DCIS oder invasiven Mammakarzinomen assoziiert ist. Beim CLIS vom *extended type* breiten sich die atypischen Zellen sogar bereits in den Milchgang aus (Tavassoli und Devilee 2003; Sinn et al. 2006; Lakhani et al. 2012). Das pleomorphe CLIS (LIN 3) sowie seine nekrotische Variante werden daher als B4 oder höher klassifiziert, zumal bei LIN 3-Läsionen die Abgrenzung zu einem DCIS häufig nur im Mangel des E-Cadherins besteht (O'Malley und Pinder 2006). Tabelle 3 zeigt die Systematik der lobulären Neoplasien, in der nach Lakhani et al 2012 bzw. Sinn et al 2006 die drei Tumorentitäten unterschieden werden. Die Tumorentitäten entsprechen nach der Nomenklatur gemäß WHO aus dem Jahre 2012 den Bezeichnungen LIN 1, LIN 2 und LIN 3.

LN Spektrum (WHO 2012)	LIN Systematik (WHO 2003)	Definition	Assoziiertes DCIS	Assoziiertes IDC	Assoziiertes ILC
Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)	<b>LIN 1</b>	TDLU <50 % ausgefüllt, nicht distendiert	<b>7,7 %</b>	<b>12,3 %</b>	<b>1,5 %</b>
Lobuläres Carcinoma in situ (CLIS)	<b>LIN 2</b>	TDLU >50 % befallen, distendiert	<b>14,7 %</b>	<b>9,4 %</b>	<b>8,2 %</b>
Pleomorphes CLIS	<b>LIN 3</b>	TDLU maximal distendiert, pleomorph mit Nekrosen	<b>18,5 %</b>	<b>3,3 %</b>	<b>19,6 %</b>

**Tab.3:** Systematik der lobulären Neoplasien (nach Lakhani et al. 2012 und Sinn et al. 2006)

### 5.3.2 Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

Die atypische duktale Hyperplasie (ADH) beschreibt eine intraduktale Proliferation von atypischen Zellen innerhalb der terminalen duktulo-lobulären Einheit und ist definiert als < 2 mm Durchmesser. Interlobuläre Gänge sind nicht betroffen. Die Duktuli der Drüsenläppchen sind durch monomorphe, kleine bis mittelgroße Tumorzellen mit runden, leicht vergrößerten Kernen (non-high-grade Malignitätsgrad) geweitet. Mitosen und Nekrosen treten selten auf (Fischer und Baum 2010). Nach vorherrschender Meinung fungiert ADH als Markerläsion für Mammakarzinome und wird zudem häufig am Rand existenter maligner Prozesse gefunden. Die neoplastische Wachstumsform der ADH zeigt cribriforme, mikropapilläre und brücken-

bildende Strukturen ähnlich denen des non-high-grade-DCIS. Die ADH unterscheidet sich vom Non-high-grade-DCIS nur in der fehlenden Beteiligung größerer extralobulärer Ganganteile. Da der extralobuläre Befall in einer minimalinvasiven Biopsie kaum restlos ausgeschlossen werden kann, hat die *European Working Group In Breast Screening Pathology* den Begriff der atypischen Epithelproliferation vom duktalem Typ geformt (AEPDT), die auch der Gruppe B3 zugeordnet wird (Wells C.A. et al. 2006). Er beschreibt die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen der ADH und dem non-high-grade-DCIS und fasst beide unter einem Begriff zusammen. Die definitive Diagnose einer ADH ist in der minimal-invasiven Biopsie schlussendlich nicht möglich, weil die Ausdehnung der Läsion nicht sicher beurteilt werden kann, die Größe allerdings erstens Bestandteil der Definition der ADH und zweitens das wichtigste differentialdiagnostische Merkmal zur Abgrenzung gegenüber dem Low-Grade-DCIS ist.

### 5.3.3 Flache epitheliale Atypie (FEA)

Entsprechend der WHO ist die flache epitheliale Atypie (FEA) definiert als eine ein- oder mehrschichtige Proliferation in der terminalen duktulo-lobulären Einheit (Lakhani et al. 2012). Histologisch weisen die Drüsen monomorphe Zellen mit geringgradigen Atypien und großen, runden Kernen auf und enthalten sezerniertes Material sowie Mikrokalzifikationen (Böcker und Decker 2013). Die Läsion zeigt kein intraluminales Wachstum und bildet keine Sekundärarchitektur aus, sodass architektonische Atypien (Bögen, Epithelbrücken, Papillen) den Übergang in ADH markieren (Tavassoli und Devilee 2003). Mammographisch geht die FEA meist mit runden, amorphen Mikrokalzifikationen einher, da sie immer mit einer Adenose mit Kolumnarzellmeta- oder -hyperplasie vergesellschaftet ist. Meist fällt sie als Zufallsbefund in der Vakuumbiopsie auf. Die FEA kann mit einem low-grade DCIS, invasiven G1-Karzinomen und tubulären Karzinomen assoziiert sein, gilt aber primär als Markerläsion ohne relevantes Progressionsrisiko (Boecker 2006, Abdel-Fatah et al. 2008).

### 5.3.4 Papilläre Läsion

Der Begriff der papillären Läsion umfasst Befunde unterschiedlicher Dignität. Zu diesen gehören das Papillom, das papilläre duktales Carcinoma in situ (DCIS), das gekapselte papilläre sowie das solid papilläre Karzinom. Für die Differenzierung

dieser Läsionen müssen die Architektur, zelluläre Zusammensetzung und die Verteilung von Myoepithelien herangezogen werden. Es wird prinzipiell unterschieden zwischen solitären Papillomen, die eher zentral und retromamillär vorkommen, den multiplen, eher peripher auftretenden Papillomen und den solitären peripheren Papillomen. Papilläre Läsionen sind teilweise mit epithelialen Atypien vergesellschaftet (sog. atypische Papillome), die quantitativ und qualitativ nicht abgeschätzt werden können. Daher werden sie als B3-Läsion, also als Läsionen mit ungewissem malignem Potential, kategorisiert. Sind diese epithelialen Veränderungen verdächtig auf ein papilläres DCIS wird die Läsion auf B4 hochgestuft. Eine weitere Ausnahme ist das kleine Papillom, das bioptisch schon komplett entfernt wurde und gemäß S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung als B2-Befund gewertet wird.

#### 5.3.5 Radiäre Narbe

(syn.: radiäre sklerosierende Läsion, komplexe sklerosierende Läsion)

Die Radiäre Narbe (RN) ist eine zweidimensionale Architekturstörung mit definiertem fibroelastischen Zentrum und hiervon radiär ausgehenden Gängen mit epithelialer Hyperplasie (Rosen 2009). Überschreitet die RN eine Größe von 1 cm wird sie komplexe sklerosierende Läsion genannt. Die RN kann in ihrer Peripherie ADH, DCIS und/oder invasive Karzinome aufweisen. Verkalkungen sind selten und eher ein Hinweis auf Malignität (Azzopardi 1983). Sie gelten als möglicher Risikofaktor, Marker oder Vorläufer eines Mammakarzinoms und werden somit als B3-Läsion eingestuft (Ellis 2010).

#### 5.3.6 Phylloider Tumor

Der Phylloide Tumor (PT) gehört zur Gruppe der fibroepithelialen Läsionen, der durch weite Spalten sowie epitheliale und mesenchymale Metaplasien gekennzeichnet ist. Es ist ein biphasischer Tumor, prinzipiell analog dem Fibroadenom, jedoch mit hyperzellulärem Stroma und blattförmigen tumorösen Strukturen. Gehäuft tritt er zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf (Pietruszka und Barnes 1978). Es wird zwischen benignen (Zystadenoma phylloides), borderline und malignen (Zystosarkoma phylloides) PT unterschieden, die sich in Zellularität und Mitoseaktivität unterscheiden, jedoch alle eine Tendenz zu schnellem Wachstum haben (Bässler und Zahner 1989; Tavassoli und Devilee 2003). Bildgebend impo-



niert der PT als gut begrenzter, rundlicher Tumor mit nekrotischen und zystischen Veränderungen, manchmal auch Verkalkungen. Insgesamt kommt er selten vor (etwa 0.3-1 % aller Primärtumoren der Mamma), zeigt aber ein hohes Rezidivrisiko (Fischer und Baum 2010). Es werden PT mit einem niedrigen und mit einem hohen Potential für Malignität unterschieden. Die Beurteilung der Dignität richtet sich dabei hauptsächlich nach der Zellularität und der Mitoseaktivität (Tavassoli und Devilee 2003). Der PT wird als B3-Läsion eingestuft, da die Entartung zu einem malignen PT möglich ist. Sie ist meist von einer raschen Vergrößerung des vorher bestehenden Tumors begleitet (Rosen 2009).

Histologische Befunde der Kategorie B3 gehören obligat in eine interdisziplinäre Fallkonferenz, in der die weitere Vorgehensweise insbesondere zwischen Pathologen und bildgebenden Diagnostikern festzulegen ist. Keinesfalls ist es hierbei so, dass die B3-Läsion immer durch eine diagnostische Exzision entfernt werden muss. In Abhängigkeit von der exakten Histologie, der Befundausdehnung in der Bildgebung und dem Ausmaß des perkutan-bioptischen Gewebes ist interdisziplinär zu klären, ob eine operative Befundentfernung indiziert ist oder aber ein zuwartendes Verhalten mit bildgebenden Kontrollen ratsamer erscheint (Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung 2008). So wird ein größeres Papillom, das stanzbioptisch abgeklärt wurde, eher die Empfehlung einer Komplettentfernung nach sich ziehen, während ein kleines Papillom, das vakuumbioptisch und nach Rücksprache mit dem Pathologen offensichtlich komplett entfernt wurde, keiner weiteren Intervention bedarf. RN führen fast immer zur Empfehlung der Komplettentfernung, während kleinere Areale mit LIN 1 oder LIN 2 keinen operativen Eingriff nach sich ziehen (Fischer und Baum 2008). Allerdings besitzt eine Frau mit LIN ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Brustkrebs auf Lebenszeit, so dass konsequente bildgebende Untersuchungen beider Mammae im Rahmen der Früherkennung ratsam sind (Fischer und Baum 2008).

#### **5.4 Histologische Kategorie B4**

Die Kategorie B4 beschreibt einen eindeutig abnormen und malignitätsverdächtigen Befund. Aufgrund von technischen Schwierigkeiten und/oder Artefakten im Biopsat (zum Beispiel durch zu geringe Gewebemengen im Biopsat, Quetschungen oder Austrocknung durch unzureichende Fixierung) ist jedoch nur eine einge-

schränkte Beurteilung möglich, so dass keine definitive Diagnose seitens des Pathologen erfolgen kann (NHSBSP 2001). Auch eine prinzipiell als B3 eingestufte atypische intraduktale Epithelproliferation wird in diesem Kontext in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie gegebenenfalls als B4 bewertet. In gleicher Weise wird mit papillären Läsionen verfahren, bei denen der Verdacht auf ein hochgradiges papilläres DCIS nicht zuverlässig ausgeräumt werden kann.

Befunde der Kategorie B4 bedürfen eines interdisziplinären Konsils, in dem die weitere Vorgehensweise festgelegt wird. Das Spektrum der Möglichkeiten reicht hier ebenfalls von der bildgebenden Kontrolle über eine perkutane Re-Biopsie bis hin zur offenen Exzision (Fischer und Baum 2008).

## **5.5 Histologische Kategorie B5**

Befunde der Kategorie B5 sind sicher maligne. Darunter fallen alle intraduktalen Karzinome (DCIS), alle invasiven Karzinome sowie Malignome mesenchymalen Ursprungs (z.B. Sarkome) und Tumormanifestationen im Rahmen systemischer Erkrankungen (z.B. Lymphome). Um dem Spektrum der verschiedenen bösartigen Befunde in dieser Gruppe gerecht zu werden erfolgt eine Subkategorisierung in die Typen 5a, 5b, 5c und 5d (NHSBSP 2001).

### **5.5.1 Histologische Kategorie B5a**

Die Kategorie B5a umfasst alle duktales Carcinoma in situ (DCIS) und solche Befunde, die einer entsprechenden Therapie bedürfen. Analog dem DCIS werden daher unter anderem auch Morbus Paget der Mamille und ein geringer Anteil der lobulären Neoplasien (LIN III) als B5a klassifiziert. Bei Befunden der Kategorie B5a muss eine Invasion im histologischen Präparat sicher auszuschließen sein. Bei fraglicher Invasion sind weitere immunhistochemische Untersuchungen notwendig. Kann eine Tumordinvasion dennoch nicht sicher ausgeschlossen werden, so wird der Befund in die Kategorie B5c eingeordnet.

### **5.5.2 Histologische Kategorie B5b**

Die Kategorie B5b beschreibt alle Typen mit eindeutig zu diagnostizierendem invasivem Karzinom der Mamma. Hierzu zählt das gesamte Spektrum der invasiv-duktales, der invasiv-lobulären, der medullären, muzinösen und tubulären Karzinome bis hin zum inflammatorischen Mammakarzinom.

### 5.5.3 Histologische Kategorie B5c

Die histologische Kategorie B5c beschreibt solche Befunde, bei denen ein DCIS sicher nachweisbar ist und ein invasives Wachstum nicht zuverlässig ausgeschlossen werden kann.

### 5.5.4 Histologische Kategorie B5d

Die Kategorie B5d umfasst alle sekundären bösartigen Mammatumoren. Das Spektrum reicht hier von intramammären Metastasen eines extramammären Primärtumors (u.a. Melanom), über Sarkome (u.a. Angiosarkom, Liposarkom, Osteosarkom) bis hin zu systemischen Erkrankungen mit Befall der Mamma (u.a. Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Plasmozytom).

Bei Befunden der histologischen Kategorie B5 ist leitliniengerecht die zeitnahe Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen indiziert. Daher kann bei invasiven Karzinomen in Abhängigkeit von deren Größe vorerst ein lokales und peripheres Staging essentiell sein. Weiterhin sind Entscheidungen zu treffen hinsichtlich eines primär operativen oder chemotherapeutischen Vorgehens (neoadjuvantes Konzept) sowie der Frage der Notwendigkeit einer Lymphadenektomie in Sentinel- oder in üblicher Vorgehensweise. Darüber hinaus ist in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung das operative Zielvolumen festzulegen. Bei malignen Tumoren nicht-mammären Ursprungs richten sich die therapeutischen Schritte jeweils nach den derzeit gültigen Empfehlungen für das entsprechende Krankheitsbild.

## 6 Material und Methoden

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden die Daten aller Patientinnen aus dem Diagnostischen Brustzentrum Göttingen ausgewertet, bei denen im Zeitraum von Mai 2003 bis April 2013 eine perkutane Biopsie erfolgte und ein histopathologischer Befund der Kategorie B3 (Läsion mit unsicherem malignem Potential) resultierte. Die vorausgegangene Bildgebung, die einen Befund der Kategorie BI-RADS 4 oder 5 ergeben hatte, erfolgte in allen Fällen im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen. Alle perkutanen Biopsien und die sich anschließenden bildgebenden Verlaufskontrollen wurden ebenfalls im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführt. Bei allen Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden, lagen die originalen Datensätze der Bildgebung sowie der schriftliche Befund der histopathologischen Beurteilung der perkutanen Biopsie und der offenen Biopsie – sofern erfolgt – vor. Als bildgebende Verfahren gingen die Sonographie, die Röntgenmammographie und die Mamma-MRT in die Auswertung ein.

Die Sonographie wurde mittels einem handelsüblichen Gerät mit einem 11 MHz Schallkopf (Logiq E9, Fa. General Electrics Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) durchgeführt. Die Kategorisierung der sonographischen Befunde erfolgte in Anlehnung an die BI-RADS-Klassifikation des American College of Radiology in 5 BI-RADS-Stufen.

Die Röntgenmammographie erfolgte mit einem digitalen Vollfeldgerät (Senografe 2000D, Fa. General Electrics Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), wobei in aller Regel zwei Untersuchungsebenen (kranio-kaudal [CC] und medio-lateral-oblique Schrägposition [MLO]) angefertigt wurden. Befundabhängig wurde diese Diagnostik im Einzelfall durch Tubuskompressions- und Vergrößerungsaufnahmen ergänzt. Der mammographische Befund wurde in Anlehnung an die BI-RADS-Kategorisierung des American College of Radiology evaluiert und in 5 BI-RADS-Kategorien unterteilt. Ferner erfolgte eine Festlegung des mammographischen Dichtetyps gemäß den Ausführungen des American College of Radiology in 4 Stufen (Dichtetypen ACR I-IV).

Die KM-gestützte Mamma-MRT erfolgte in Bauchlage an einem 1,5 Tesla Ganzkörpermagneten (Magnetom Signa HDX, Fa. General Electrics Medical Systems,

Milwaukee, WI, USA) unter Verwendung einer bilateralen offenen Oberflächenspule (Fa. Invivo, Best, Niederlande) und einer spulenintegrierten Mammakompression (Fa. Noras, Hoechberg, Deutschland). Die MRT-Untersuchungen wurden in allen Fällen dynamisch mit repetitiven Messungen vor und nach intravenöser Applikation eines paramagnetischen Kontrastmittels (Gadolinium-DTPA, Magnevist, Fa. Schering, Berlin) über einen Zeitraum von 8 Minuten nach KM-Gabe durchgeführt. Für die hierbei verwendete 3D-Technik wurde das Kontrastmittel in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht periphervenös appliziert. Es erfolgten Messungen mit T1-gewichteten Gradientenecho (GE)-Sequenzen (TR=8,4 ms, TE=4,1 ms, Flipwinkel 10°, FOV 380 mm, Schichtdicke 2-2,5 mm, Schichtanzahl 50, Spacing=0, Matrix 512x512, nicht interpoliert, Messzeit: 1:26 min) mit 5 Repetitionen in axialer Angulierung. Zur Detektion vaskularisierter Veränderungen erfolgte obligat die Subtraktion der Nativuntersuchung von der ersten sowie der zweiten Messreihe nach Kontrastmittelapplikation. Zeigte sich in der Bildsubtraktion ein Bezirk mit vermehrter Kontrastmittelaufnahme, so schloss sich die semiquantitative Auswertung des Signalverhaltens, die sog. *mean curve function* über die Zeit in einer geeigneten *region of interest* (ROI) an. Die ROI wurde hierbei durch die untersuchende MTRA in Größe und Lage derart gewählt, dass sie ein möglichst großes Areal mit maximaler Kontrastmittelanreicherung innerhalb einer auffälligen Läsion umfasste. Die Größe der ROI betrug in aller Regel 2 bis 5 Pixel. Regelmäßig wurden darüber hinaus die Subtraktionsaufnahmen in *maximum intensity projection* (MIP) -Technik zur dreidimensionalen Darstellung vermehrt anreichernder Gewebeareale erstellt.

In allen Fällen erfolgte eine Befundverschlüsselung der abzuklärenden Läsionen durch den jeweils untersuchenden Radiologen in Abhängigkeit vom magnetresonanztomografischen Erscheinungsbild: In Anlehnung an die derzeitige ACR-Terminologie wurde unterschieden zwischen Fokus/Foci (Läsionen < 5 mm Durchmesser), Herdbefunden (raumfordernde Veränderungen  $\geq$  5 mm) und nicht raumfordernden Läsionen (sog. Non-mass-like lesions, NML). Herdbefunde wurden zusätzlich nach dem sog. Göttingen-Score, bei dem für verschiedene morphologische und dynamische Kriterien in Abhängigkeit vom Befund Punkte vergeben werden, evaluiert (Fischer und Baum 2005). Aus der Gesamtpunktzahl wurde der MR-Befund in Anlehnung an die BI-RADS-Kategorisierung des American College

of Radiology (2003) evaluiert und in 5 BI-RADS-Kategorien unterteilt (Fischer et al. 1993).

Die Indikation zur minimalinvasiven Biopsie wurde in allen Fällen bei Befunden der Kategorie BI-RADS 4 und 5 gestellt. Die Biopsie wurde mithilfe desjenigen Gerätes durchgeführt, mit dem die Läsion einwandfrei reproduziert werden konnte.

Erfolgte die Biopsie Sonographie-gesteuert, wurde die Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie genutzt. Zunächst wurde die Einstichstelle lokal mit 1-5 ml Scandicain® betäubt und anschließend mit einer Hochgeschwindigkeitsstanze (Fa. BARD, Karlsruhe, Deutschland) konsekutiv 4 Proben mit einer 14 Gauge Nadel entnommen.

Ein mammographisch reproduzierbarer Befund wurde stereotaktisch vakuumbiopsiert. Es wurden in Bauchlage auf einem LORAD-PREMIUM-Tisch (Fa. Medisor, Kerpen, Deutschland) mit einer Nadelstärke von 11 Gauge (Eviva Hologic, Fa. Medisor, Kerpen, Deutschland) 6-12 Gewebezylinder mit dem Vakuumbiopsiegerät VACORA (Fa. BARD, Karlsruhe, Deutschland) entnommen. Stellten unklare Mikroverkalkungen die Indikation zur Befundabklärung dar, so erfolgte anschließend eine Präparateradiographie, um eine repräsentative Entnahme zu belegen und Proben mit Kalkanteilen von solchen ohne Mikrokalk zu trennen.

Die Intervention an der Mamma-MRT erfolgte an dem o.g. 1,5 T-System unter zusätzlicher Verwendung einer spulenintegrierten Punktionsvorrichtung (MRI Device, Fa. Invivo, Gainesville, FL, USA) und in definierten Einzelfällen mit weit medialem Sitz der abzuklärenden Läsion unter Verwendung einer offenen 8-Kanal-Spule mit medialem Zugangsweg (Fa. GE Healthcare, Milwaukee, IL, USA). Für die MR-Vakuumbiopsie kam als Zielvorrichtung zum einen eine sog. Post - and - Pillar-Einheit zum Einsatz. Dieses System erlaubt eine stufenlose Verschiebung der Nadelhalterung in x- und y-Achse. Zum anderen erfolgten die Interventionen – je nach Wahl des Untersuchers – mit einem würfelförmigen Gridsystem, in das perforierte Würfel integriert werden können. Nach adäquater Positionierung der Patientinnen in Bauchlage und Fixierung der abzuklärenden Brust erfolgte eine dynamische T1-gew. GE-Messung (Vibrant in 3D-Technik: TE 4,1 ms, TR 8,4 ms, Matrix 512 × 512, FOV 38 cm, Schichtdicke 2-2,5 mm, Angulierung axial, Messzeit 1:26 min repetitiv einmalig vor und 3-malig nach i.v. Gabe von 0,1 mmol Gd-

DTPA/kg Körpergewicht). Anschließend wurde eine Fröhsuhtraktion zur Reproduzierbarkeit des abzuklärenden Befundes durchgeführt. Es folgte eine Berechnung geeigneter Punktionskoordinaten für die x-, y- und die z- Achse. Die Gewebeentnahme erfolgte entweder mit dem 9 G-System Vacora (Fa. Medicor, Kempten, Deutschland) oder mit dem 10 G-System ATEC (Automated Tissue Excision and Collection, Fa. Suros Surgical Systems, Indianapolis, IN, USA).

Die Vorgehensweise der stereotaktischen Biopsien erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft für perkutane Biopsieverfahren 2007. Radiologisch wurde eine exakte Korrelation zwischen Bildbefund und Biopsie sichergestellt.

Die histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchungen fanden im Institut für Pathologie Nordhessen (Chefarzt: Prof. Dr. Rüschoff, Kassel) statt. Die histologische B-Klassifizierung erfolgte in Anlehnung an das fünfstufige Beurteilungsschema von der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology, GBR (NHSBSP 2001) und der E. C. Working Group on Breast Screening Pathology (Wells CA et al. 2006) und beurteilte die Gewebeproben nach ihrem Anhalt für Malignität. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Befunde mit unklarem biologischen Potential (B3) ausgewertet.

## **6.1 Befundauswertung**

Die Auswertung der bildgebenden Diagnostik erfolgte anhand eines für diese Studie entwickelten Fragebogens, der mithilfe elektronischer Krankenakten vervollständigt wurde. Der Fragebogen war in drei Teile gegliedert.

Zunächst wurde der Befund anhand der bildgebenden Diagnostik charakterisiert. Dies beinhaltete die Größe, Ausdehnung und Beschaffenheit der Läsion in der Bildgebung. Es wurden Fokus, Herd, Mikrokalk und nicht-raumfordernde Läsionen unterschieden.

Als Foci galten hierbei nicht-raumfordernde Strukturveränderungen unter 5 mm Größe. Herdbefunde zeigten einen raumfordernden Charakter und wiesen eine Größe von 5 mm und mehr auf. Als Mikrokalk wurden Kalzifikate mit einer Partikelgröße < 0,5 mm, die typischerweise im Mammogramm nachweisbar sind, ge-

wertet. Nicht-raumfordernde Befunde waren charakterisiert als zwei- oder dreidimensionale Strukturen ohne Infiltration oder Verdrängung umgebender Strukturen.

Zudem unterschied der Auswertungsbogen zwischen solitären oder konkomitant auftretenden multiplen Läsionen. Der entsprechend größte Durchmesser wurde in Millimetern angegeben. Weiterhin wurde der elektronischen Akte entnommen, ob der Befund primär als Tastbefund auffällig war. Desweiteren wurde diejenige Untersuchungsmethode vermerkt, mit der der Befund bildgebend dargestellt werden konnte. Hier standen Ultraschall, Mammographie und MRT zur Auswahl. Wenn der Befund in mehr als einer Bildgebung nachvollziehbar war, so wurde zur Steuerung der Probenentnahme die Methode gewählt, mit der der abzuklärende Befund am besten zu erkennen war. Hierbei wurde bevorzugt versucht, die Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie einzusetzen.

Die Methode der minimalinvasiven Biopsie (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) wurde gemäß der Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) gewählt und durchgeführt. Fernerhin wurde die genaue biopsisch-gesicherte Histologie der B3-Läsion notiert (lobuläre Neoplasie, Atypien, papilläre Läsion, radiäre Narbe, phylloider Tumor, sonstige mit genauer Bezeichnung). Traten mehrere histologische Entitäten synchron auf, so wurde diejenige angegeben, deren prognostisch relevanter Wert höhergradiger war.

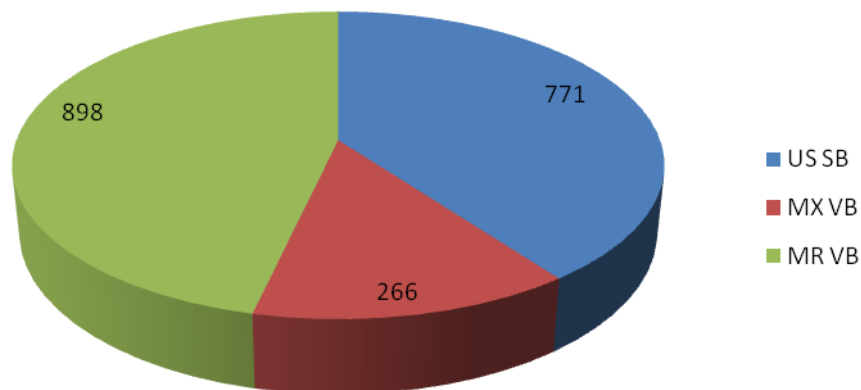
Der zweite Teil des Fragebogen beinhaltete Details zur offenen Exzision, falls die Patientin operiert worden war. Dieser Abschnitt umfasste den Zeitpunkt der OP und die postoperativ gesicherte Histologie der Läsion. Weiterhin wurden die histopathologischen Ergebnisse der perkutanen Biopsie mit denen der offenen Exzidate verglichen.

Im letzten Abschnitt wurde das Zeitintervall bis zur letzten Verlaufskontrolle der Patientin notiert und vermerkt, ob sie bis zu diesem Zeitpunkt gesund war oder zwischenzeitlich an einem Mammakarzinom erkrankte. Die Zielsetzung dieses Teils des Auswertungsbogens betraf die Frage, wie viele der biopsierten Frauen mit einem B3-Befund (operiert versus nicht-operiert) im Verlauf ein malignes Geschehen entwickelten.



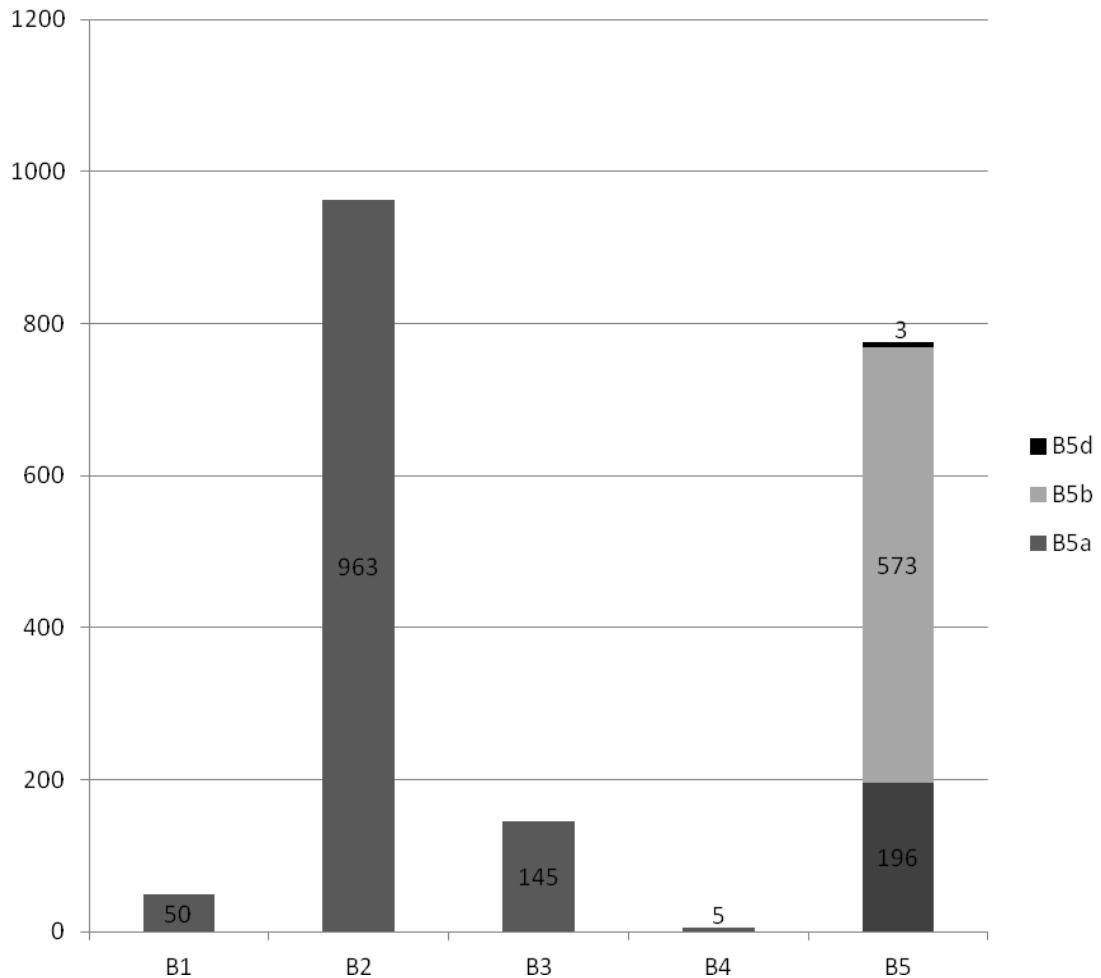
## 7 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 145 Frauen, die zwischen Mai 2003 und April 2013 eine perkutane Biopsie mit dem histopathologischen Ergebnis einer B3-Läsion erhielten, in diese Studie aufgenommen. Im ausgewerteten Zeitraum (05/2003-04/2013) wurden im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen insgesamt 1935 perkutane Biopsien durchgeführt. Davon entfielen 771 (39,9 %) auf Sonographie-gesteuerte Stanzbiopsien (US-SB), 266 (13,8 %) auf stereotaktischen Vakuumbiopsien (MX-VB) und 898 (46,4 %) auf MRT-gesteuerte Vakuumbiopsien (MR-VB) (Abb. 3.1)



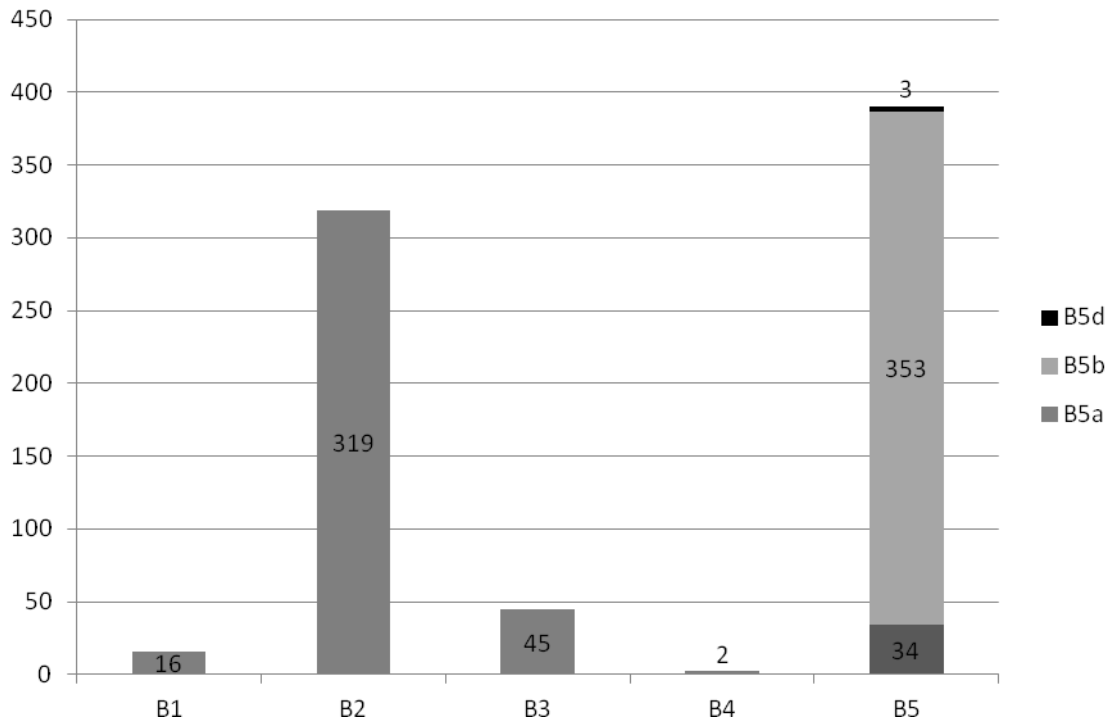
**Abb. 3.1:** Biopsieverfahren der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten perkutanen Biopsien.

Histopathologisch ergaben sich aus diesen perkutanen Biopsien 50 (2,6 %) B1-Läsionen, 963 (49,8 %) B2-Läsionen, 145 (7,5 %) B3 Läsionen, 5 (0,3 %) B4-Läsionen und 772 (39,9 %) B5-Läsionen (196/10,2 % B5a; 573/29,6 % B5b, 3/0,2 % B5d-Läsionen), dargestellt in Abbildung 3.2a.

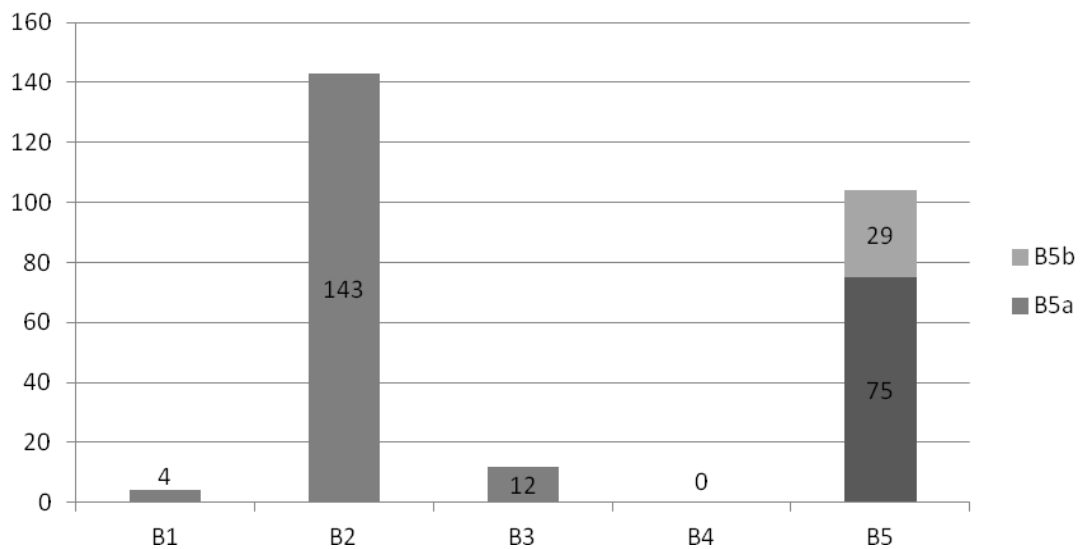


**Abb. 3.2a:** Histologische B-Klassifikation aller im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten perkutanen Biopsien

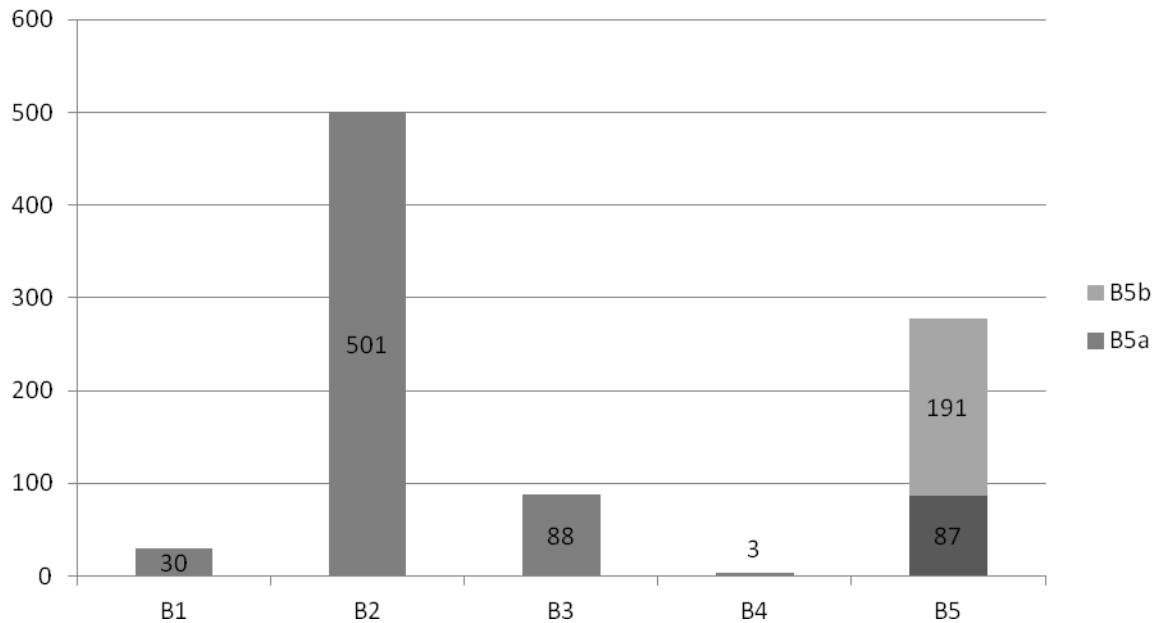
In den folgenden Abbildungen 3.2b-d wird die Verteilung der histologischen B-Klassifikationen bezogen auf das Biopsieverfahren dargestellt. Die Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie (Abb.3.2b) ergab in absteigender Reihenfolge mehrheitlich B5-Läsionen (387/771; 50,2 %) und B2-Läsionen (319/771; 41,4 %). Bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie (Abb. 3.2c) überwogen B2-Befunde (143/266; 53,8 %) gefolgt von B5-Läsionen (104/266; 39,1 %). Ähnliches ergab die histopathologische Untersuchung der MR-gesteuerten Vakuumbiopsien (Abb.3.2d) mit überwiegend B2- (501/898; 55,8 %) und B5-Befunden (278/898; 31 %).



**Abb. 3.2b:** Histologische B-Klassifikation der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten US-gesteuerten Stanzbiopsien

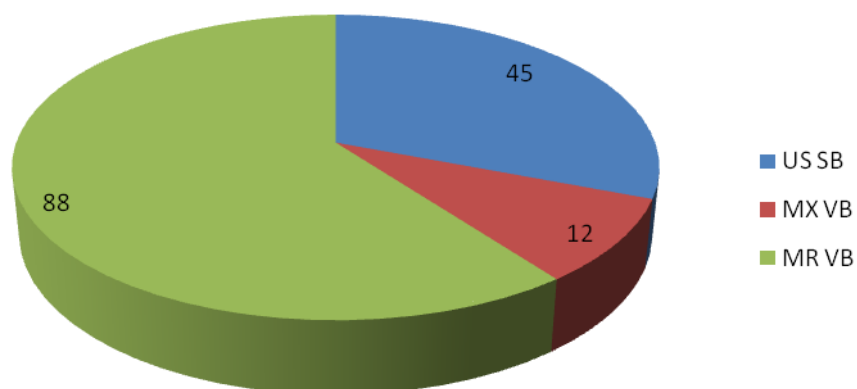


**Abb. 3.2c:** Histologische B-Klassifikation der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten stereotaktischen Vakuumbiopsien



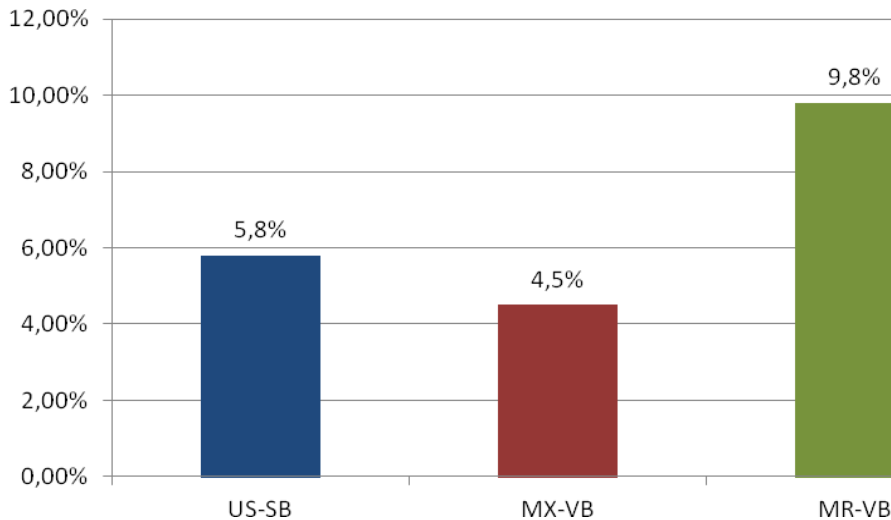
**Abb. 3.2d:** Histologische B-Klassifikation der im Zeitraum von 05/2003-04/2013 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen durchgeführten MR-gesteuerten Vakuumbiopsien

Die Patientinnen mit B3-Befunden waren zwischen 26 und 90 Jahren alt, das durchschnittliche Alter betrug 53,7 Jahre. Von den 145 Patientinnen mit B3-Läsionen wurden die Befunde bei 45 Patientinnen (30,8 %) Ultraschall-gesteuert, bei 12 Patientinnen (8,3 %) durch eine stereotaktische Vakuumbiopsie und bei 88 Patientinnen (60,3 %) durch eine MRT-Vakuumbiopsie abgeklärt (Abb. 3.3).



**Abb. 3.3** Verteilung der B3-Läsionen in Abhängigkeit vom eingesetzten Biopsieverfahren

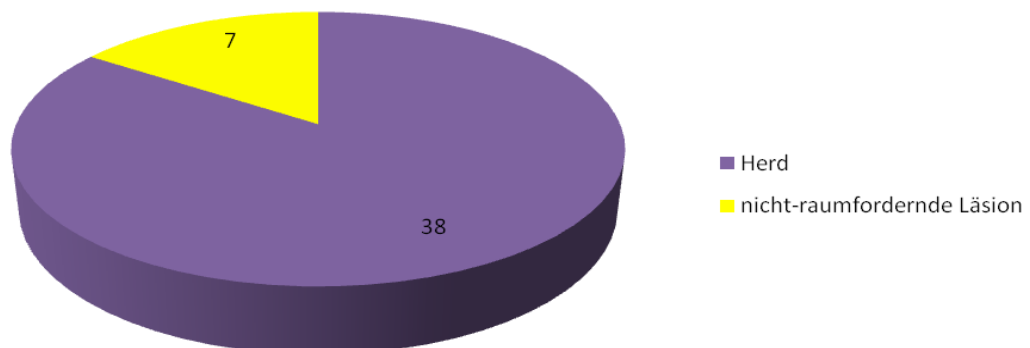
Die insgesamt 771 durchgeführten Ultraschall-Stanzbiopsien ergaben 45 (5,8 %) B3-Läsionen, die 266 stereotaktisch-gesteuerten Biopsien ergaben 12 (4,5 %) B3-Läsionen und auf 898 MR-Vakuumbiopsien entfielen 88 (9,8 %) B3-Läsionen.



**Abb. 3.4:** Prozentualer Anteil an B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Bildgebungsart

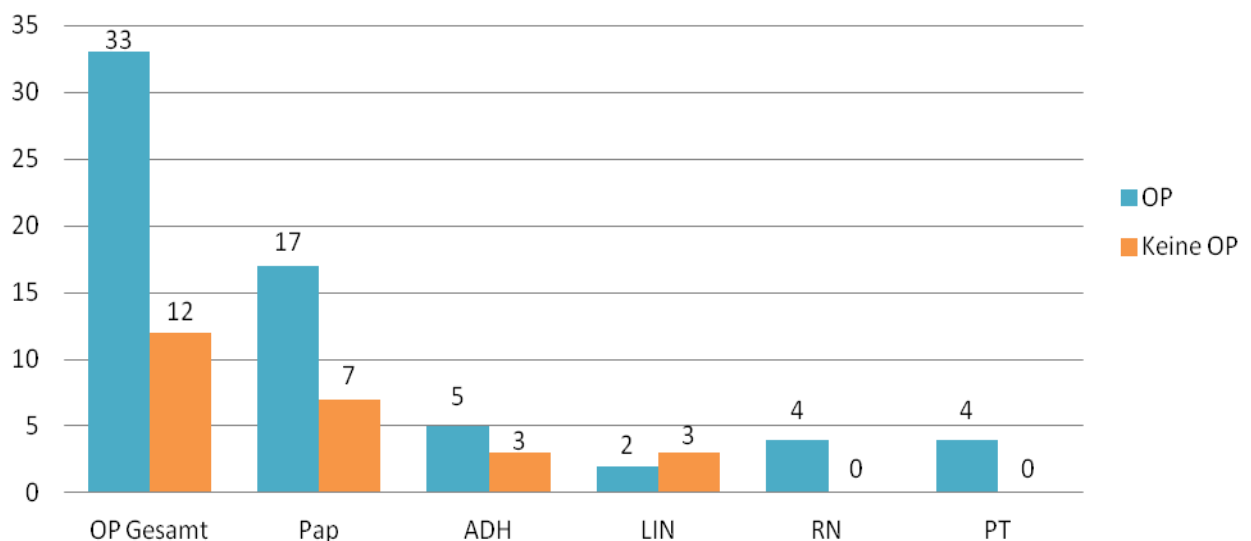
### 7.1 B3-Befunde nach Ultraschall-gesteuerter Stanzbiopsie

Im Kollektiv der US-Stanzbiopsien betrug die Größe der biopsierten Läsionen zwischen 1,7 mm und 150 mm (Durchschnitt 13 mm). Sonographisch handelte es sich hauptsächlich um Herdbefunde (38/45; 84,4 %). Bei wenigen Patientinnen (7/45; 15,6 %) lag eine nicht-raumfordernde Veränderung vor. Die Abbildung 3.5 verdeutlicht die Dominanz der Herdbefunde im Kollektiv der Ultraschall-gesteuerten Stanzbiopsien mit histologischem B3-Befund.



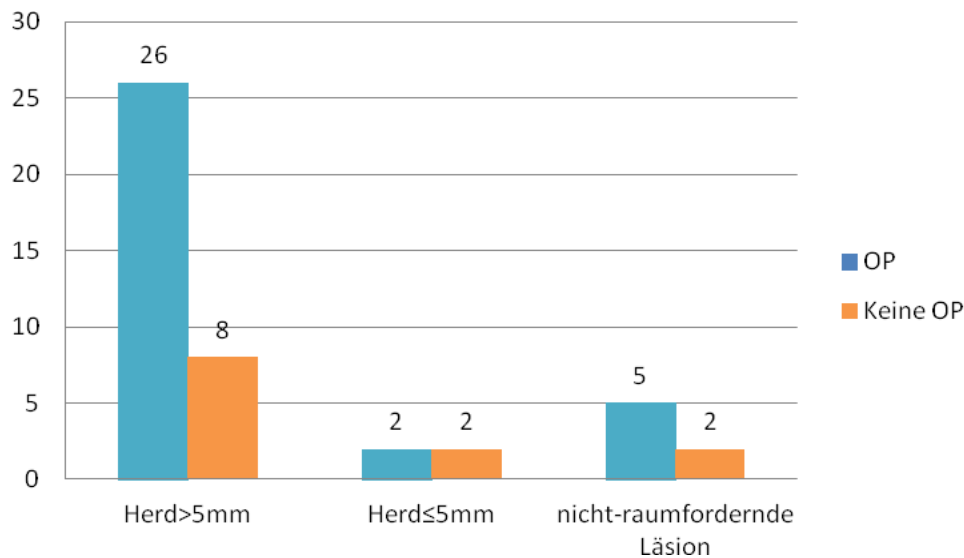
**Abb. 3.5:** Verteilung des Läsionstyps (Herd, nicht-raumfordernde Läsion) im Kollektiv der US-SB

Die Verteilung der Histologien im Ultraschall-Stanzkollektiv zeigt eine deutliche Häufung zugunsten der papillären Läsionen (24/45; 53,3 %). Weitaus seltener wurden ADH (8/45; 17,8 %), LIN (5/45; 11,1 %), RN (4/45; 8,9 %) und PT (4/45; 8,9 %) diagnostiziert. Insgesamt wurde bei 12 (12/45; 26,7 %) der Ultraschall-gesteuerten biopsierten Befunde eine abwartende Haltung eingenommen. In 33 Fällen (33/45; 73,3 %) wurde die Läsion endgültig operativ entfernt. Abbildung 3.6 zeigt, dass die Mehrzahl der Papillome (17/24; 70,8 %) operativ exzidiert wurde. Bei den ADH wurde immer die Operation empfohlen, drei Patientinnen lehnten diese jedoch ab, sodass letztendlich fünf Patientinnen operiert wurden (5/8; 62,5 %). LIN wurde in zwei Fällen exzidiert (2/5; 40 %) und in drei Fällen nicht operiert (3/5; 60 %). RN und PT wurden ausnahmslos operiert.



**Abb.3.6:** Verteilung der operierten und der nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Kollektiv der US-SB

Die Abbildung 3.7 beschreibt die Vorgehensweise bezogen auf die Form und Größe der Befunde. Herde > 5 mm wurden mehrheitlich operiert. Bei Herden ≤ 5 mm war diese Entscheidung ausgeglichen, bei nicht-raumfordernden Läsionen wurde größtenteils operiert.



**Abb. 3.7:** Verteilung der operierten und der nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionstyp im Kollektiv US-SB

Operativ bestätigte sich in 14/17 (82,4 %) der operierten Papillome histologisch ein gutartiges Papillom, während in den restlichen 3 Fällen (3/17; 17,6 %) ein Malignom diagnostiziert wurde. Hierbei handelte es sich um ein hochdifferenziertes DCIS (G1), ein minimalinvasives duktales Karzinom (pT1mic pN0) und ein invasiv duktales Karzinom (IDC mit EIC) (pT1b pN0). Die Kontrolle der sieben nicht operierten Papillome ergab bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 26,9 Monaten keine weiteren Ereignisse und/oder Rezidive.

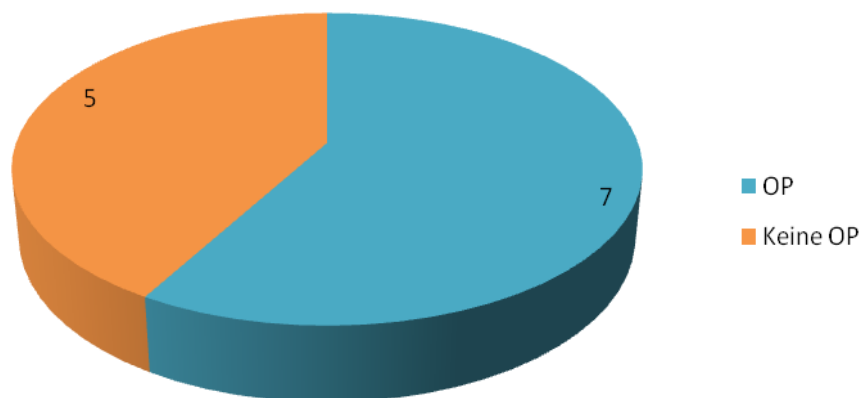
In der Gruppe der operierten Patienten mit ADH fand sich histologisch nach OP in 3/5 Fällen (60 %) ein maligner Tumor: Histopathologisch ergaben sich hier zwei DCIS (G1 1x, G2 1x) und ein invasives duktales Karzinom (pT1b pN0). Die drei Patientinnen mit ADH, die nicht operiert wurden, konnten innerhalb dieser Studie nur bis maximal 2 Monate verlaufskontrolliert werden. Innerhalb dieser Zeit ergaben sich keine Ereignisse.

In der Gruppe der operierten Patienten mit RN (4/4), PT (4/4) sowie LIN (2/5) ergab sich histologisch nach OP keine Malignität. Bei den drei Patientinnen mit LIN, die nicht operiert wurden, erfolgte eine Verlaufsbeobachtung über durchschnittlich 19,3 Monate. In einem Fall (1/3; 33,3 %) zeigte sich im Verlauf ein invasives lobuläres Karzinom (pT1b N0) im Bereich der Läsion. Die restlichen zwei nicht operierten LIN blieben unauffällig.

## 7.2 B3-Befunde nach stereotaktischer Vakuumbiopsie

Das Kollektiv der mammographisch vakuumbiopsierten Patientinnen beinhaltete 12 auffällige Befunde mit einem Durchmesser zwischen 2 mm und 25 mm bei einer durchschnittlichen Ausdehnung von 9 mm. Es handelte sich hierbei ausschließlich um kalzifizierte Areale.

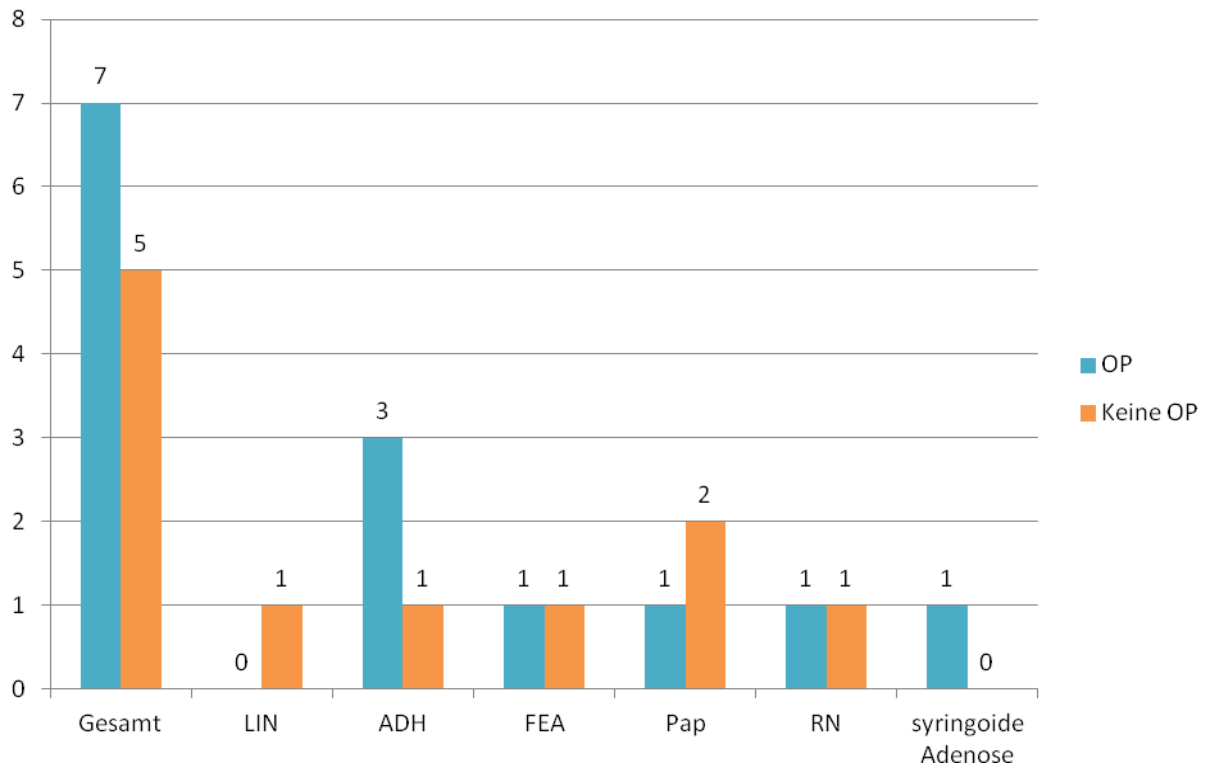
Die Abbildung 3.8 beschreibt die Verteilung der operierten und nicht-operierten Läsionen im Vergleich und zeigt hierbei ein annähernd ausgewogenes Verhältnis der abgeklärten Verkalkungen.



**Abb. 3.8:** Verteilung der operierten und der nicht-operierten B3-Läsionen im Kollektiv MX-VB

Im Rahmen der stereotaktischen Biopsien wurden eine LIN, vier ADH, eine FEA, drei Papillome, zwei RN und eine syringoide Adenose ermittelt. Die Abbildung 3.9 stellt die Anteile der operierten und der nicht-operierten Läsionen dieser Gruppe dar. Von den insgesamt 12 Läsionen wurden 7 operiert (7/12; 58,3 %) und 5 nicht operiert (5/12; 41,7 %). Die Patientin mit der LIN wurde nicht operiert. ADH wurde in 3 der 4 Fälle (3/4; 75 %) operiert. Die FEA wurde ebenso operiert (1/1; 100 %). Die Papillome wurden einmal operiert (1/3; 33,3 %) und in 2 Fällen nicht operiert (2/3; 66,6 %). Die RN wurden jeweils einmal operiert und einmal nicht operiert (1/2; 50 %). Die syringoide Adenose wurde exzidiert (1/1; 100 %).



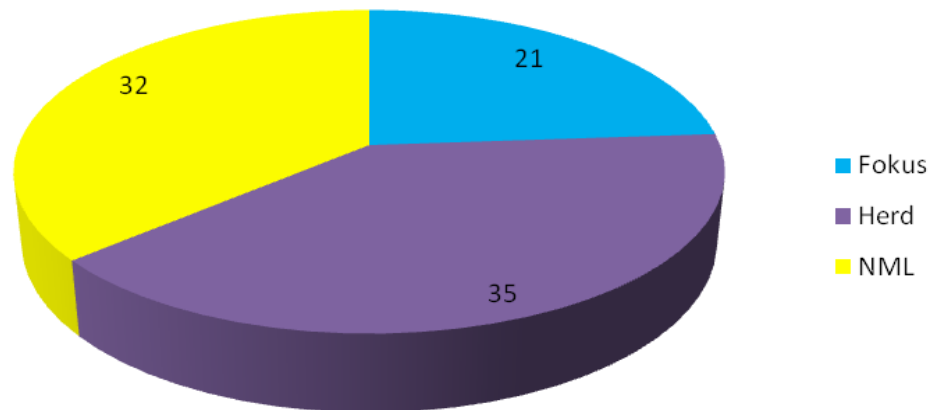


**Abb. 3.9:** Verteilung der operierten und nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Kollektiv MX-VB

Die histologische Aufarbeitung der OP-Präparate aus diesem Kollektiv deckt sich weitestgehend mit dem Befund der Histologien der perkutan gewonnenen Biopsate. Insgesamt bestätigte sich die primäre Histologie in 6/7 der Fälle (85,7 %). In 1/7 der Fälle (14,3 %) eines zuvor als ADH diagnostizierten Befundes fand sich letztendlich nach OP ein muzinöses Karzinom (Stadium pT1a pN0).

### 7.3 B3-Befunde nach MR-gesteuerter Vakuumbiopsie

Im Kollektiv der MR-gesteuerten Vakuumbiopsien mit histologisch verifizierter B3-Läsion wurden 21 Foci, 35 Herde und 32 Non-mass-like lesions (NML) biopsiert (Abb. 3.10).

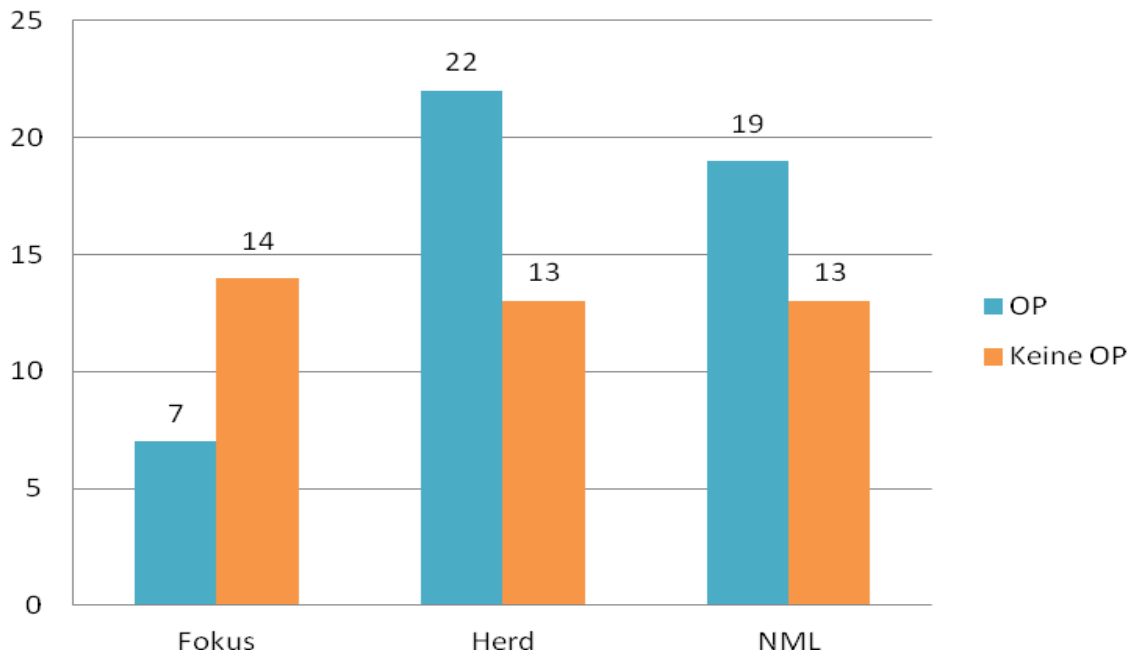


**Abb. 3.10:** Verteilung des Läsionstyps (Fokus, Herd, Non-mass-like lesion) im Kollektiv der MR-Vakuumbiopsien

Die im MRT biopsierten Läsionen maßen durchschnittlich 10,5 mm, die kleinste Läsion betrug 0,5 mm, die Größte 70 mm. Die durchschnittliche Größe der Foci betrug hierbei 3,3 mm (range 0,5 mm – 5 mm), die der Herdbefunde 9,1 mm (range 6 mm – 20 mm) und die der NML 16,0 mm (range 3 mm – 70 mm). Die histopathologische Untersuchung der Biopsate ergab insgesamt 16 LIN (16/88; 18,2 %), 13 ADH (13/88; 14,8 %), 2 FEA (2/88; 2,3 %), 41 Papillome (41/88; 46,6 %), 15 RN (15/88; 17 %) und einen PT (1/88; 1,1 %).

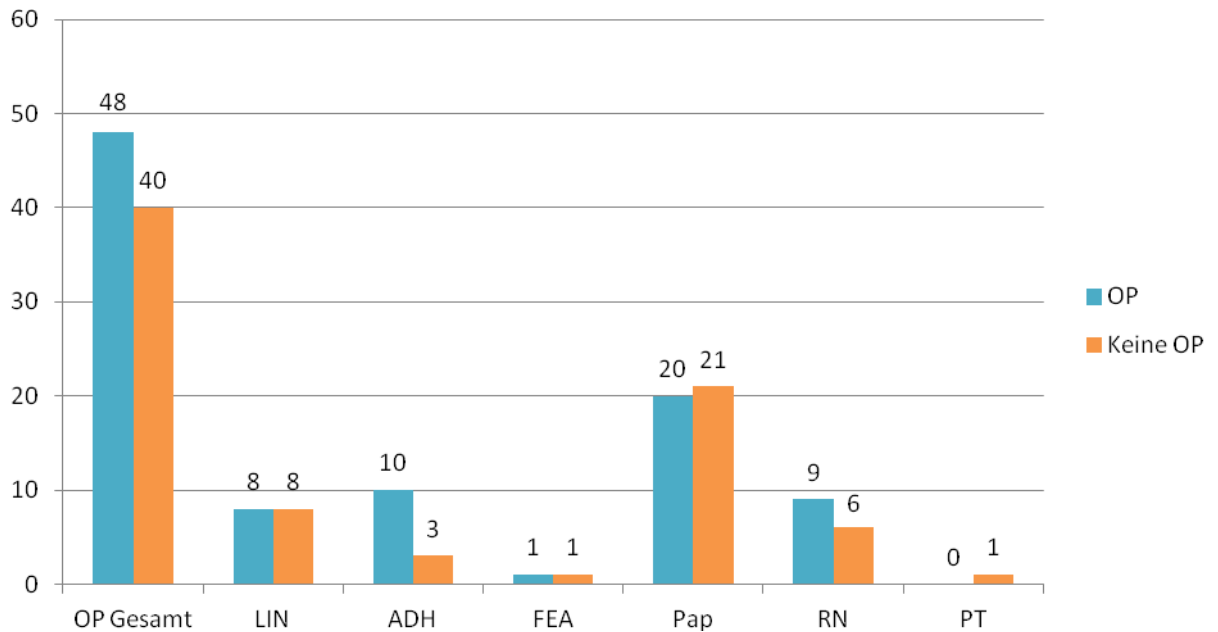
Insgesamt wurden aus dem Kollektiv der MR-Vakuumbiopsien 48 Patientinnen operiert (48/88; 54,5 %) und 40 Patientinnen nicht operiert (40/88; 45,5 %).

Betrachtet man die Verteilung der operierten Läsionen in Abhängigkeit von dem Läsionstyp (Abb. 3.11), so wurden Herdbefunde häufiger operiert als Foci, sowie etwas mehr als die Hälfte der Non-mass-like lesions.



**Abb. 3.11:** Verteilung der operierten und nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionstyp im Kollektiv MR-VB

LIN (n=16) wurden zur Hälfte operiert und zur Hälfte kontrolliert. ADH (n=13) wurde mehrheitlich operiert, die nicht-operierten Läsionen waren entweder bereits primär bioptisch entfernt oder eine OP wurde von der Patientin abgelehnt. Von den zwei FEA wurde je eine operiert und verlaufskontrolliert. Knapp die Hälfte der Papillome (n=41) wurde operiert und die andere Hälfte im Verlauf kontrolliert. Die RN (n=15) wurden zu Zweidritteln operiert, die nicht-operierten Läsionen wurden aufgrund ihrer geringen Größe bereits primär bioptisch entfernt. Der PT war ebenfalls sehr klein und wurde daher primär bioptisch exzidiert (Abb. 3.12).



**Abb. 3.12:** Verteilung der operierten und nicht-operierten B3-Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Kollektiv MR-VB

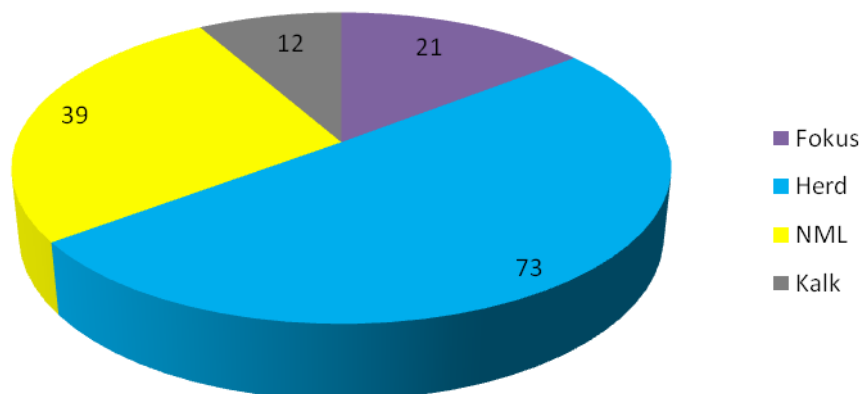
In drei Fällen der operierten LIN wurde postoperativ malignes Wachstum festgestellt (3/8; 37,5 %). Es handelte sich erstens um ein sogenanntes CLIS vom *extended type* (n=1), sodass dieser Befund nach der OP gemäß dem American College of Radiology als BI-RADS B5a klassifiziert und damit zwar nicht als invasives Karzinom, jedoch als intralobuläres Malignom eingestuft wurde. Desweiteren wurden je ein DCIS (G1) und ein invasives lobuläres Karzinom (pT1b pN0) erfasst. Bei drei der operierten ADH-Läsionen (3/10; 30 %) wurde nach OP histologisch ein DCIS diagnostiziert (G2 2x, G1 1x). Im Falle der operierten Patientin mit FEA zeigte die Histologie letztendlich ein DCIS (G1). In der Gruppe der operierten Papillome wurde in einem Fall (1/20; 5 %) ein DCIS (G2) gefunden. In den restlichen 19 Fällen wurde entweder der primäre Befund eines Papilloms bestätigt (n=18) bzw. kein Restanteil eines Papilloms (n=1) nachgewiesen. In der Gruppe der operierten RN fand sich histologisch ein invasives Karzinom (pT1b pN0) (1/9; 11,1 %), in den restlichen 8 Fällen wurde die Diagnose einer radiären Narbe bestätigt (n=7) bzw. kein Restgewebe einer RN (n=1) gefunden

Die Frauen, die nicht operiert wurden (n=40) sind in drei Gruppen einzuteilen. Bei der ersten Gruppe war die Läsion von so geringem Durchmesser, dass sie perkutan-bioptisch in toto entfernt wurde und bildgebend nicht mehr detektierbar war

(20/40; 50 %). Diese Gruppe wurde durchschnittlich 19,1 Monate verlaufskontrolliert, es wurde in diesem Zeitraum kein malignes Wachstum detektiert. Die zweite Gruppe besteht aus einer Patientin mit ADH (1/40; 2,5 %), der die Operation zwar empfohlen wurde, diese aber ablehnte. Sie wurde 22 Monate verlaufskontrolliert und blieb in dieser Zeit ohne malignen Befund. In der dritten Gruppe wurde nach interdisziplinärer Absprache die Entscheidung gegen eine Operation gefällt (19/40; 47,5 %). Der durchschnittliche Zeitraum, über den eine Verlaufskontrolle in dieser Gruppe erfolgte, betrug 37 Monate. In dieser Zeit trat bei einer Frau mit LIN (1/19; 5,3 %) ipsilateral, aber nicht im Bereich der LIN, ein invasives Mammakarzinom (pT1b N0) auf. Die übrigen Frauen (18/19; 94,7 %) blieben bildgebend unauffällig.

#### 7.4 Gesamtkollektiv

Die Abbildung 4.1 fasst die Gruppen der drei perkutanen Biopsiemethoden zusammen. Es wurden im Gesamtkollektiv aller B3-Läsionen 73 Herde (73/145; 50,3 %), 39 NML (39/145; 26,9 %), 21 Foci (21/145; 14,5 %) und 12 Kalkgruppen (12/145; 8,3 %) biopsiert. Die Läsionen waren zwischen 0,5 mm und 150 mm groß und betragen durchschnittlich 10,6 mm im Durchmesser.

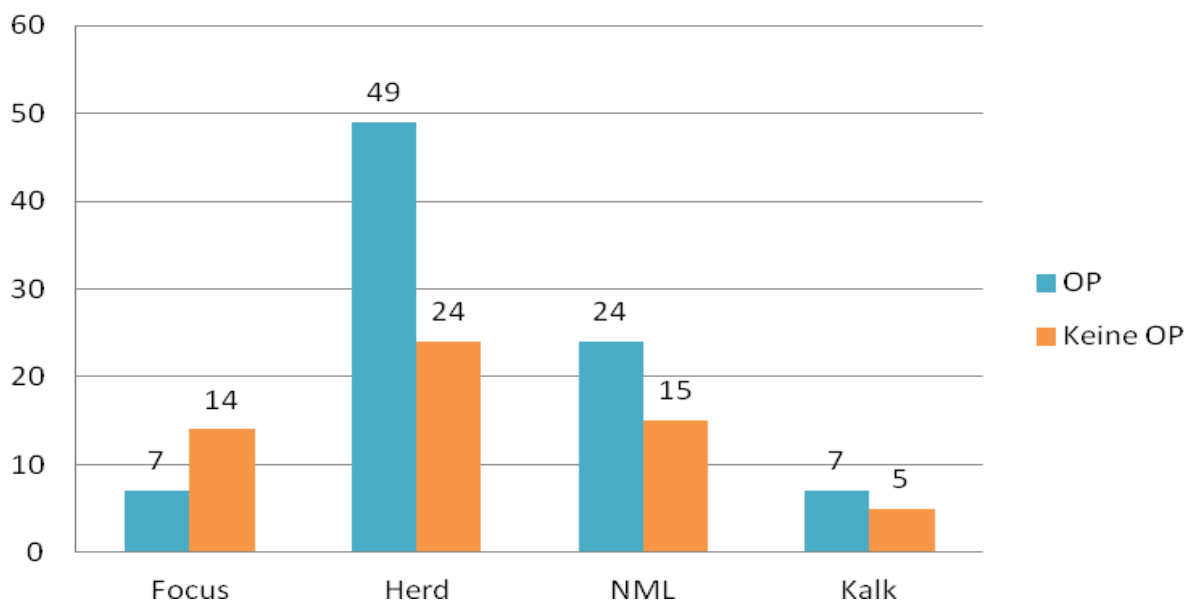


**Abb.4.1:** Verteilung des Läsionstyps (Herd, Fokus, NML, Kalk) im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen

Zusammenfassend wurden 22 Läsionen (22/145; 15,2 %) mit LIN diagnostiziert. ADH fand sich 25x (25/145; 17,2 %) und FEA 3x (3/145; 2,1 %). Papillome mach-

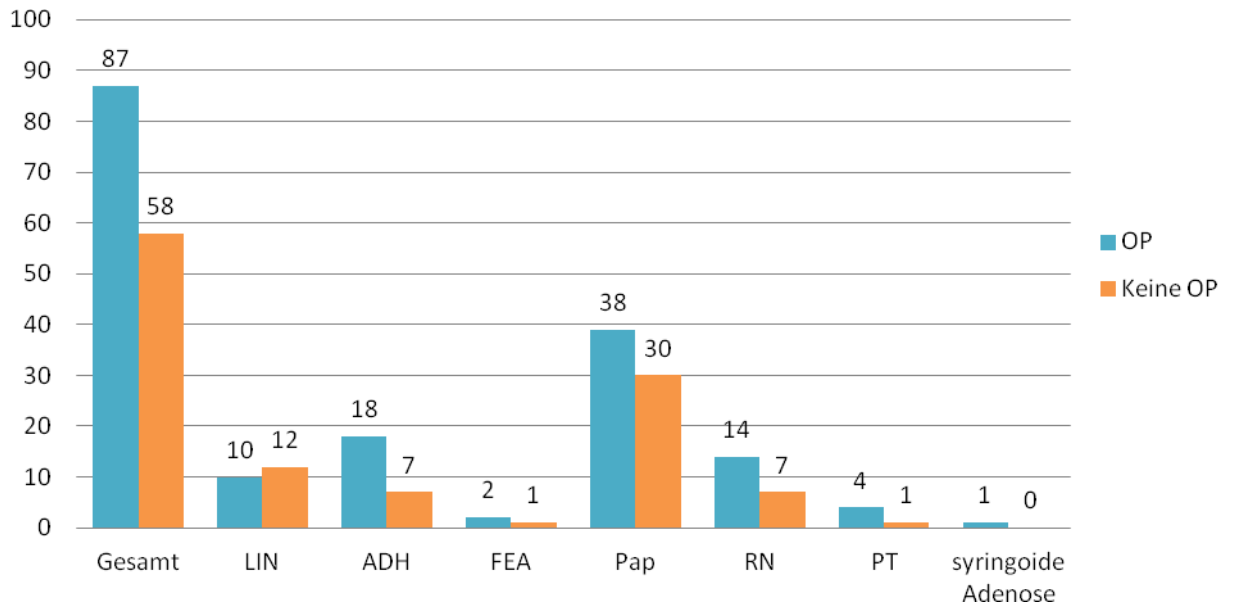
ten mit 68 Läsionen (68/145; 46,9 %) den Hauptteil der Biopsate aus. RN kamen 21x (21/145; 14,5 %) und PT 5x (5/145; 3,4 %) vor. Zudem trat eine (1/145; 0,7 %) syringoide Adenose auf.

Der Anteil der insgesamt operierten Läsionen macht im Gesamtkollektiv 60 % (87 Pat.) im Vergleich zu 40 % (58 Pat.) nicht operierter Patientinnen aus. Abbildung 4.2 zeigt die Verteilung der operierten im Vergleich zu den nicht-operierten Läsionstypen und verdeutlicht, dass Befunde > 5 mm ,Non-mass-like lesions und Kalk überwiegend operiert wurden und bei kleineren Befunden ≤ 5 mm eher Verlaufskontrollen erfolgten.



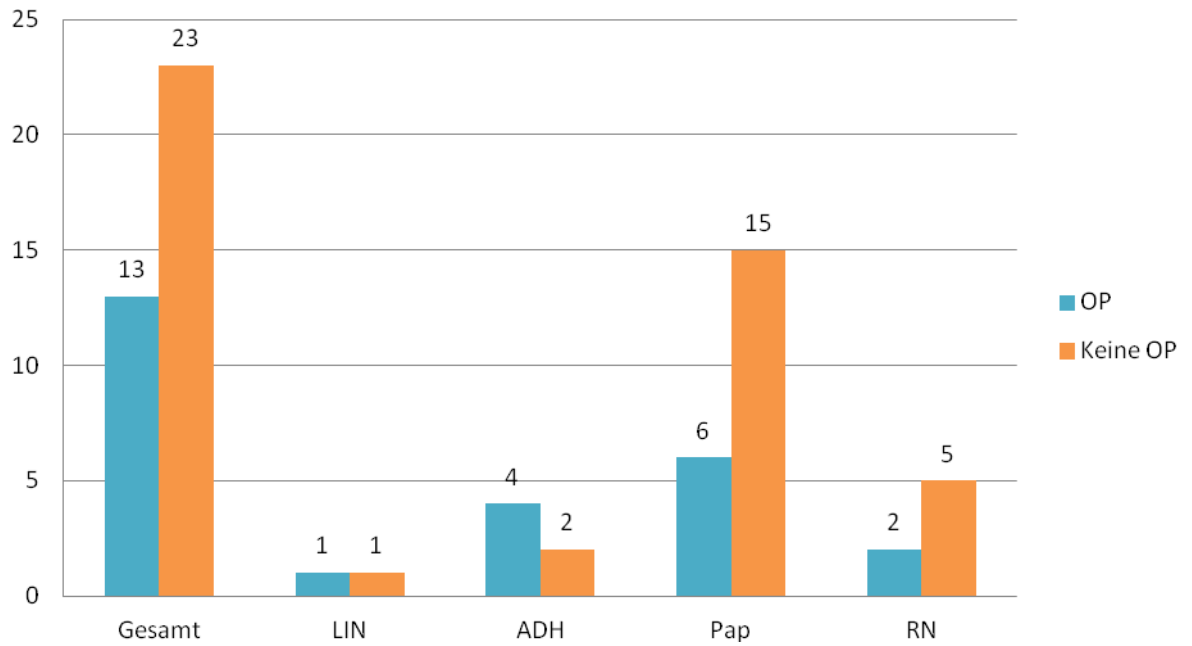
**Abb.4.2:** Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionstyp (Fokus, Herd, NML, Kalk) im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen

In Abhängigkeit von der bioptisch-gesicherten Histologie wurden 45,5 % (10/22) der LIN operiert. 72,0 % (18/25) der ADH wurden operativ entfernt sowie 66,6 % (2/3) der FEA. Zudem wurden 55,9 % (38/68) der Papillome, 66,6 % (14/21) der RN und 80 % (4/5) der PT operiert. Die Abbildung 4.3 legt in einer Übersicht dar, wie letztendlich mit allen Läsionstypen verfahren wurde.

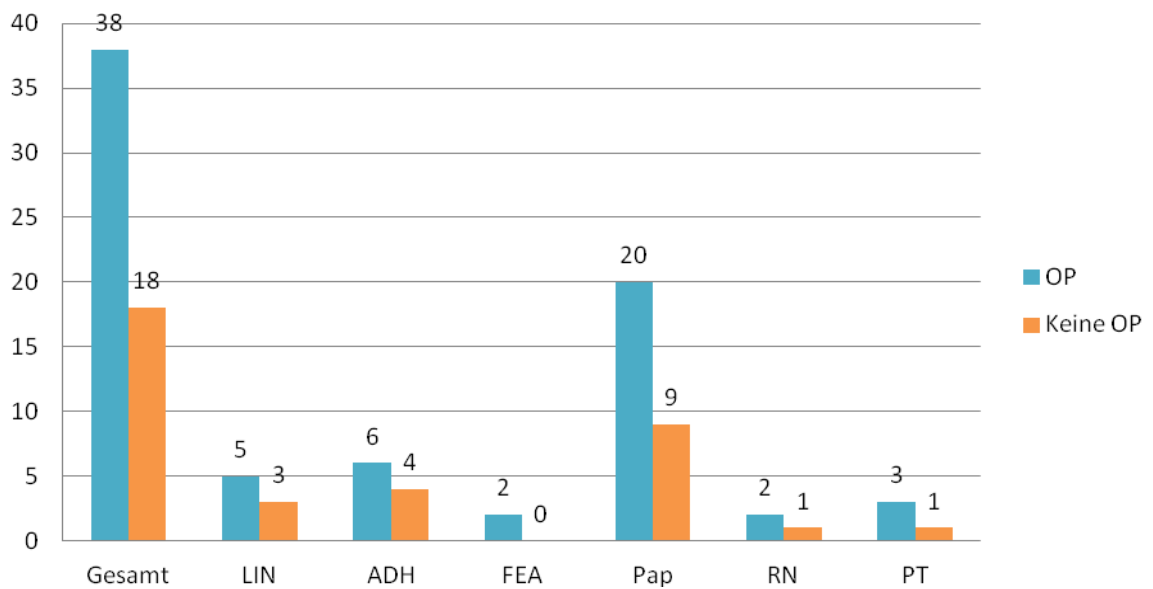


**Abb.4.3:** Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen in Abhängigkeit von der Histologie im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen

Nachfolgend zeigt sich die Verteilung der nicht-operierten versus der operierten Läsionen in Abhängigkeit von der Größe der Befunde, unterteilt in <5 mm, 5-9 mm, 10-14 mm, 15-19 mm und  $\geq 20$  mm (Abb. 4.4 - Abb. 4.8). Läsionen, die kleiner als 5 mm waren (Foci) wurden insgesamt deutlich seltener operiert. Überschritt der Durchmesser der Befunde 5 mm zeigte sich eine eindeutige Tendenz zur Operation. Einzig ADH wurde unabhängig von der Größe der Ausdehnung vornehmlich exzidiert.

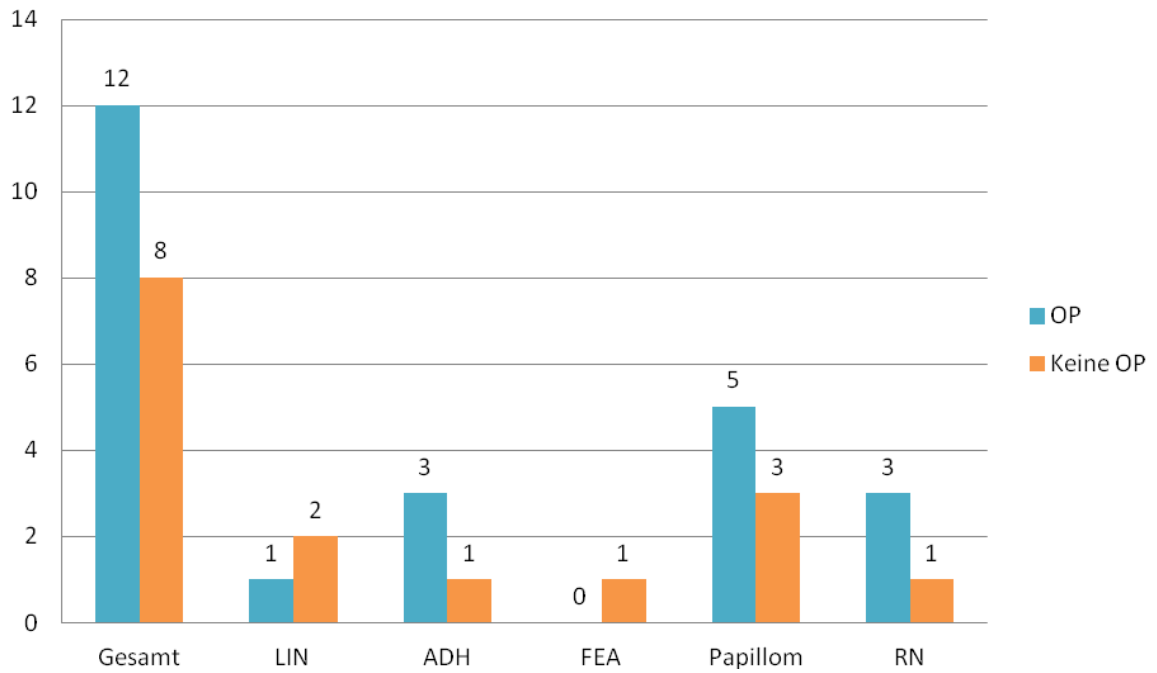


**Abb. 4.4:** Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe < 5 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen

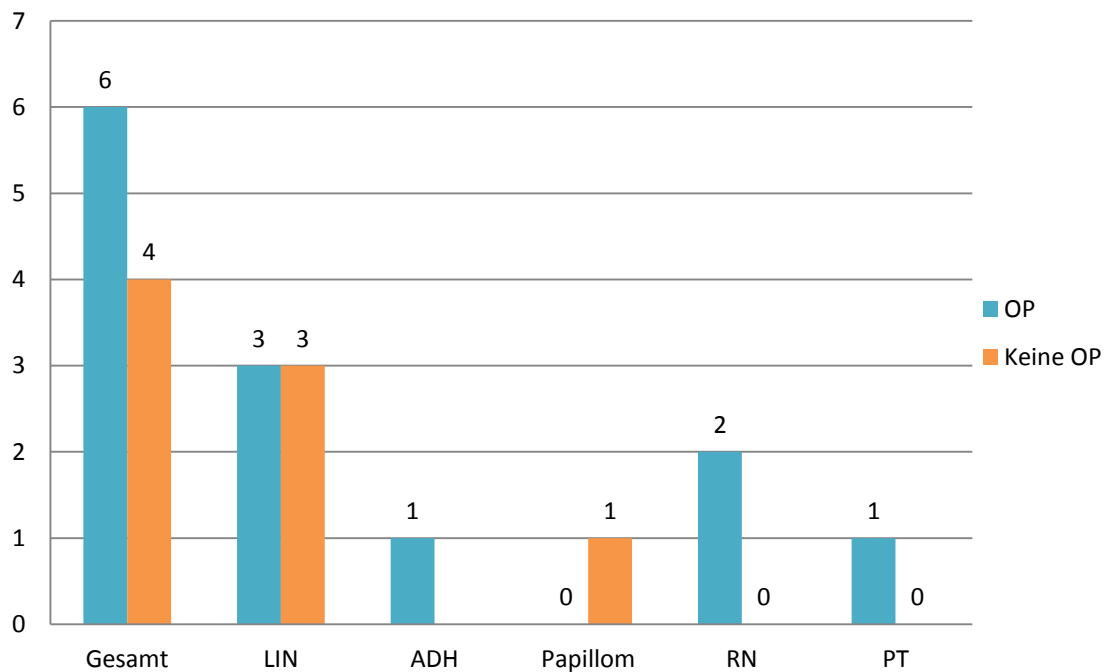


**Abb. 4.5:** Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe von 5-9 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen

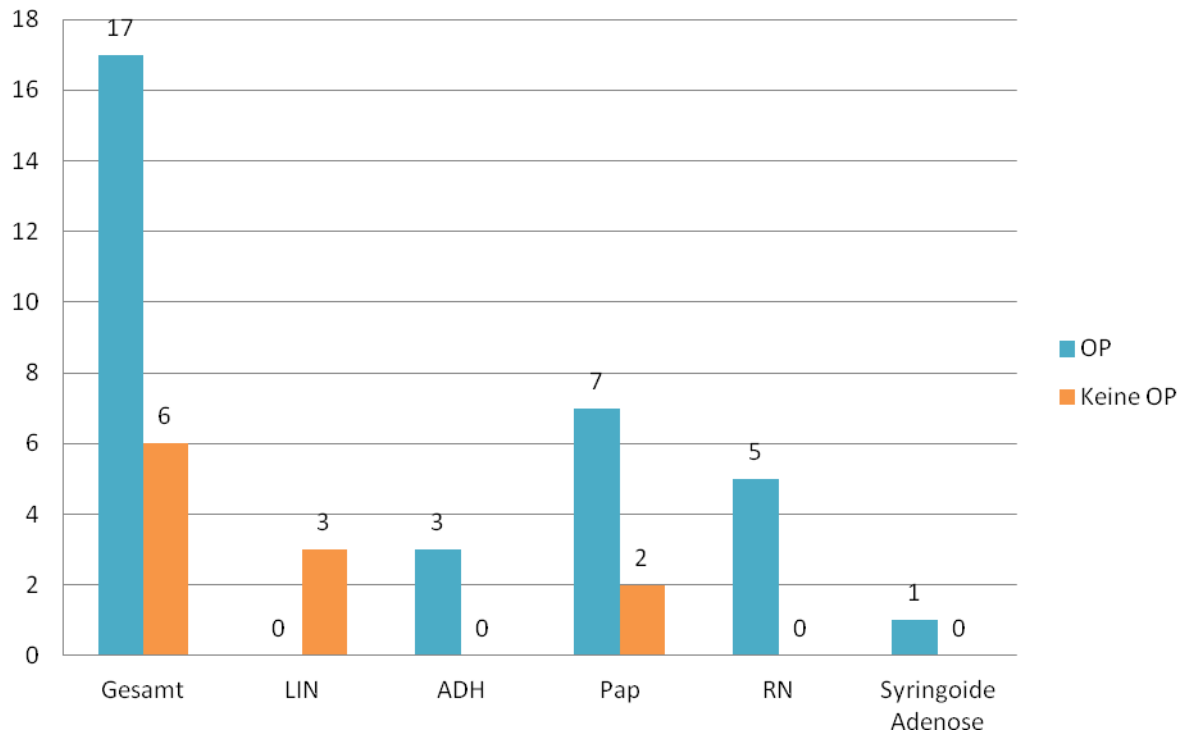




**Abb. 4.6:** Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe von 10-14 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen



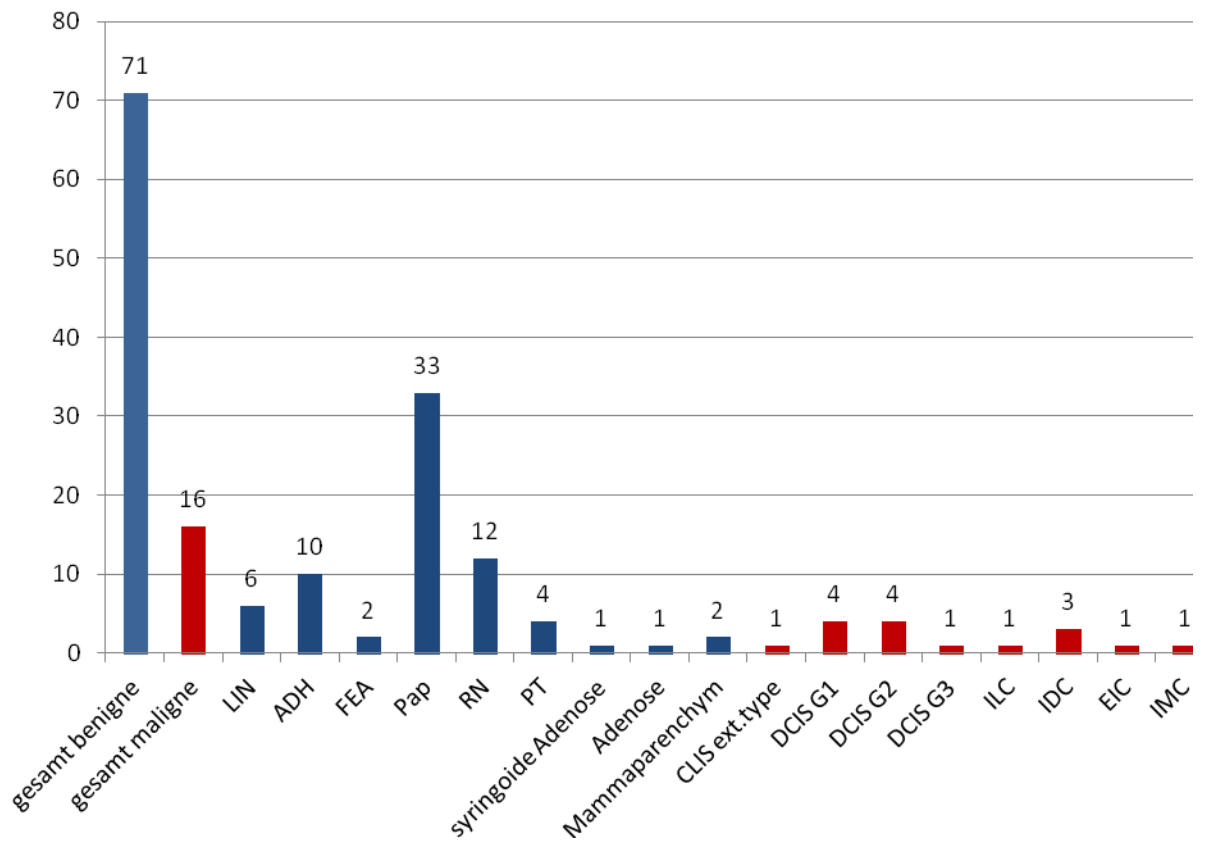
**Abb. 4.7:** Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe von 15-19 mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen



**Abb. 4.8:** Verteilung der operierten versus nicht-operierten Läsionen mit einer Größe  $\geq 20$  mm im Gesamtkollektiv der B3-Läsionen

Aus der postoperativen Aufbereitung der entnommenen Präparate im kompletten Kollektiv ergaben sich in absteigender Reihenfolge Papillome (33/87; 37,9 %), RN (12/87; 13,8 %) und ADH (10/87; 11,5 %). Maligne Tumoren wurden nach Operationen in 16 Fällen (16/87; 18,4 %) gefunden, darunter sechs Frauen mit einem invasiven Tumorstadium. In der Gruppe der Patientinnen ohne operative Exzision der B3-Läsion (n=58) ist eine Frau im Verlauf räumlich unabhängig zur Läsion (LIN) ipsilateral an einem invasiven Mammakarzinom erkrankt. Bei einer weiteren Pat. wurde ein Jahr nach der perkutanen Biopsie die Diagnose eines invasiven lobulären Karzinoms im Bereich der zuvor als LIN definierten Läsion gestellt. Insgesamt kam es somit im Kollektiv der verlaufskontrollierten Patientinnen mit einem histologisch gesicherten B3-Befund nach perkutaner Biopsie in 3,4 % zu der Diagnose eines Mammakarzinoms.

Abbildung 4.9 zeigt die Verteilung der postoperativen Histologien und ermöglicht den Vergleich von benignen und malignen Funde in den OP-Präparaten.



**Abb. 4.9:** Verteilung der Histologien in den OP-Präparaten des Gesamtkollektivs

## **8 Diskussion**

### **8.1 Historie der Mammadiagnostik**

Die Mammadiagnostik unterlag aufgrund des großen technischen und wissenschaftlichen Fortschrittes in den letzten Jahrzehnten beachtlichen Veränderungen, die die Entdeckung und die Therapie von Mammakarzinomen sehr verbessert haben. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden Mammatumore meist erst aufgrund eines Tastbefundes oder durch eine operative Exzision mit anschließender histologischer Aufbereitung diagnostiziert. Die therapeutischen Möglichkeiten waren stark begrenzt und die differenzierte prätherapeutische Mammadiagnostik kaum entwickelt.

Im Jahr 1927 beschrieb Otto Kleinschmidt, ein deutscher Chirurg, erstmals die klinische Anwendung der Mammographie in "Die Klinik der Bösartigen Geschwulste" von Zweifel und Payr (1927). In den 1970er Jahren verfeinerte sich die Abklärungsdiagnostik durch vorherige Probenentnahmen mithilfe der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) im Rahmen der sogenannten Tripledagnostik. Hierzu gehörten die Palpation der Brust, die Mammographie und die Feinnadelaspiration zur prätherapeutischen Zellgewinnung. Die Technik der Feinnadelaspiration wurde 1930 erstmals beschrieben, nachdem zytologische Präparate aus zervikalen Lymphknoten am Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases in New York gewonnen wurden und sich so die FNAB als Diagnostik für solide Tumoren etablierte (Martin and Ellis 1930). 1968 ersetzte sie die primäre diagnostische Exzisionsbiopsie im Anschluss an eine groß angelegte Studie von Franzén und Zajicek weitgehend (Franzén and Zajicek 1968). In den 1980er Jahren fand die FNAB in der Mammadiagnostik größere Verbreitung, da durch Implementierung von Vorsorgeuntersuchungen, Mammographie und nunmehr auch der Mammasonographie vermehrt unklare abklärungsbedürftige Befunde erhoben wurden. Um die Zahl der offenen Biopsien insbesondere bei gutartigen Befunden zu minimieren, erwies sich eine minimal-invasive Methode wie die FNAB geeignet, da im Vorfeld der Charakter der Läsion bestimmt und das weitere Procedere festgelegt werden konnte (Rosenthal 1986). Allerdings resultierte auch eine nicht unerhebliche Anzahl an Fehlpunktionen mit Fehleinschätzung des Gesamtbefundes, so dass dieses Verfahren allmählich durch die Entwicklung von Stanzbiopsie-Geräten zur perkutan-bioptischen

Gewebeentnahme abgelöst wurde (Bolmgren et al. 1977). Der Vorteil der Stanzbiopsie lag vor allem darin, dass Gewebezylinder gewonnen wurden, die eine histologische Untersuchung der Proben ermöglichte. Insbesondere im Zusammenhang mit Ultraschall-gesteuerten Interventionen hat sich daher die Stanzbiopsie bis zum heutigen Tage fest etabliert, während sie bei der Abklärung von Mikroverkalkungen in Form der sog. stereotaktischen Biopsie häufiger Limitationen aufwies. So zeigte die Stanzbiopsie bei der perkutan-bioptischen Abklärung von Mikrokalk gelegentlich das Problem des *sampling errors*: Dies beschreibt eine nicht repräsentative Punktion, bei der aufgrund der Qualität oder Quantität des entnommenen Gewebes keine histopathologische Diagnose gestellt werden kann, sodass die Gefahr von falsch-negativen Befunden resultiert. Durch die Weiterentwicklung der Stanzbiopsie zur Vakuumbiopsie konnte dieses Problem weitgehend beseitigt werden, da die Vakuum-Systeme die Entnahme größerer Volumina ermöglichten. So liegt der *sampling error* bei der Stanzbiopsie mit der 14 G-Nadel bei 10 %, während er bei der Vakuumsaugbiopsie (11 G) weniger als 3 % beträgt. Insgesamt liegt die Trefferquote der Vakuumbiopsie bei regelrechter Anwendung bei etwa 99 % (Senn Bahls et al. 2006)

Im September 1970 beschrieb Paul C. Lauterbur, ein Chemieprofessor der State University of New York, erstmals die Möglichkeit mit Magnetfeldgradienten ein dreidimensionales Bild des Körperinneren zu erschaffen. Die Aufnahmezeit für eine Körperregion betrug zunächst aber noch mehrere Stunden und war für den regelmäßigen Gebrauch zu lang. Fünf Jahre später (1975) stellten Peter Mansfield und Andrew A. Maudsley eine Methode vor, mit der 1977 das erste in-vivo-MR-Bild erzielt werden konnte. Ein Jahr später konnte Mansfield das erste MR-Bild des Abdomens präsentieren. Ihm gelang es, den Vorgang der Bildakquisition zu beschleunigen und so den Weg für eine flächendeckende MRT Nutzung zu bereiten. Die 80er Jahre waren für die Weiterentwicklung und Verbreitung der Magnetresonanztomografie von entscheidender Bedeutung. Nachdem Ganzkörper-MRTs gebaut worden waren, erwiesen sich allerdings die ersten Versuche auch Mammatumore in vivo zu detektieren wegen des zu geringen Signal-Rausch-Verhältnissen als unbefriedigend (Ross et al. 1982; El Yousef et al. 1983). Nach der Einführung der Bauchlage, die Bewegungs- und Atemartefakte reduzierte, konnten verwertbare T1- und T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen produziert werden (Heywang et al. 1985; Kaiser und Zeitler 1985, 1986a/b). Der wesentliche

Meilenstein im Hinblick auf eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten der MRT war die Einführung des MR-Kontrastmittels Gadolinium-Diethylentriamin-pentaacetat (Gd-DTPA) im Jahre 1988 durch Prof. Speck von der Firma Schering AG (Weinmann et al. 1984). Durch Einführung eines geeigneten Kontrastmittels hoffte man, zusätzliche Informationen gewinnen zu können (Revel et al. 1986; Heywang et al. 1986). In der Folge wurden unter Verwendung unterschiedlich hoher Kontrastmitteldosen verschiedene Untersuchungstechniken konzipiert. Die Mamma-MRT entwickelte sich zu einem unverzichtbaren Pfeiler der Mammadiagnostik. Das essentielle Herzstück der MRT-Untersuchung im Rahmen der Brustkrebsdetektion ist dabei die dynamische T1-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe. Mit dem zunehmenden Einsatz der Mamma-MRT erwuchs auch die Notwendigkeit, solche MR-Befunde, die mit anderen bildgebenden Verfahren nicht nachweisbar waren, durch eine MR-gestützte Technologie perkutan-bioptisch abzuklären. Inzwischen steht ein ausreichend großer Markt an MR-kompatiblen Biopsievorrichtungen und Nadelequipment zur Verfügung, so dass MR-gesteuerte Interventionen im Bereich der weiblichen Brust mittlerweile als etabliert angesehen werden können (Kuhl et al. 2001; Perlet et al. 2006; Fischer und Kuhl 2013)

Mit Einführung des Brustkrebs-Screenings 2002 in Europa und Erstellung der *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening* wurde die perkutan-bioptische Abklärung von unklaren Läsionen der Mamma leitliniengemäß empfohlen. Im Jahr 2008 erschien erstmals die nationale S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung, die diese Empfehlung zur primär perkutan-bioptischen Abklärung von unklaren Befunden der Kategorie BI-RADS 4 und 5 übernahm. Darin werden ausdrücklich die Stanzbiopsie bei Ultraschallbefunden und die Vakuumbiopsie bei Mammographie- und MR-Befunden empfohlen. Infolge dieser Empfehlungen hat die minimal-invasive Biopsie die primäre operative diagnostische Exzision bis auf wenige begründete Einzelfälle komplett ersetzt.

## **8.2 Histologische Klassifikation**

Mit Einführung des europäischen Screenings und der Empfehlung zur prätherapeutischen perkutanen Gewebeentnahme erfolgte auch eine Standardisierung und Klassifikation des entnommenen Gewebematerials in Form der sog. histologi-

schen B-Klassifikation auf Grundlage der Dignitätseinteilung der *National Coordinating Group for Breast Screening Pathology* (NHSBSP 2001). Diese unterscheidet die Kategorien B1-B5, die bereits im Kapitel 4 ausführlich dargestellt wurden.

Während das Handling von Befunden der histopathologischen Gruppe B1 und B2 sowie B5 in aller Regel klar definiert ist, stellen Befunde der Kategorie B3, die unter dem Terminus „Befund mit unklarem biologischen Potential“ geführt werden, hinsichtlich der strategischen Vorgehensweise sicherlich die größte Herausforderung für die Diagnostiker dar. Die heterogenen Subgruppen mit unterschiedlichem Entartungsrisiko und die variablen histologischen und molekularbiologischen Konstellationen lassen oftmals keine pauschalen Aussagen zur weiteren Vorgehensweise zu. Sie benötigen einen differenzierten Entscheidungsprozess, der zwischen dem biopsierenden Arzt und dem Pathologen in einem interdisziplinären Austausch festgelegt werden muss (Ibrahim et al. 2001; Boecker 2006; Fischer und Baum 2008). Hierbei sind das Ausmaß der Läsion in der bildgebenden Diagnostik und der Umfang des entnommenen Gewebematerials sowie der Anteil des repräsentativen Gewebeanteils an dem entnommenen Gesamtmaterial ebenso zu beachten wie die lokalen und generellen Risikoaspekte des jeweiligen Läsionstyps. Eine interdisziplinäre Beurteilung von B3-Läsionen ist daher zur Festlegung des weiteren diagnostischen und/oder therapeutischen Procedere essentiell.

So können B3-Befundkonstellationen ein abwartendes Verhalten rechtfertigen, beispielsweise wenn die Läsion eindeutig mit benignen Befunden assoziiert ist und diese auch den Befund in der Bildgebung eindeutig erklären können. Eine invasive Abklärung ist dahingegen indiziert bei Assoziation von ADH, LIN oder FEA mit Mikrokalk, wenn nach der Biopsie noch Anteile der Zielläsion (Herdbefund oder Mikrokalk) in der Mamma verbleiben und somit ein DCIS nicht sicher ausgeschlossen werden kann (Fischer und Baum 2008). Atypische Epithelproliferationen vom duktalem Typ sowie lobuläre Neoplasien stellen besondere Problemläsionen dar, die intensiv und detailliert in der individuellen Befundkonstellation betrachtet werden müssen (Boecker 2006). Des Weiteren sollte vor allem der Phylloides-tumor aufgrund seines schnellen Wachstums in jedem Falle durch eine Komplettexzision entfernt werden (Weigel et al. 2011).

### 8.3 Differenzierung der B3-Befunde/Häufigkeit der Läsionen

Die Inzidenz von LIN ist gemäß aktueller Literatur in den letzten Jahren gestiegen und wird für die Jahre 1998 bis 2000 mit 5/100.000 (0,005 %) angegeben, was auf das Mammographiescreening, die vakuumbioptische Abklärungsdiagnostik und die postmenopausale Hormonersatztherapie zurückgeführt wird (Li et al. 2005). In Daten aus dem Screening kommt LIN in der Gruppe der B3-Läsionen in etwa 15,9 % der Fälle vor (Göttling 2013). In dieser Studie bestätigt sich diese Quote mit einem Anteil von 15,2 % (22/145). Häufig werden diese Läsionen im Rahmen eines Zufallsbefundes gefunden, infolge einer bioptischen Abklärung von unklaren Herdbefunden und seltener bei unklarem Mikrokalk (Bauer et al. 2003; Simpson et al. 2003). Die Daten bezüglich der Detektion variieren aufgrund der inzidentellen Detektion stark.

ADH findet sich in etwa 5 % aller Mammabiopsien (Harvey et al. 2002; Helvie et al. 1991). Ein Vergleich der Inzidenz von ADH zwischen den Angaben in der Literatur und der vorliegenden Studie ist nur eingeschränkt möglich, da in den neueren Studien ADH und low-grade DCIS zur Obergruppe der AEPDT zusammengefasst werden und diese Begrifflichkeit in der präsentierten Studie keine Anwendung fand. So finden sich einige Studien, in denen AEPDT circa 35-46 % aller B3-Befunde ausmacht (Houssami et al. 2007; Weigel et al. 2010). Weigel et al 2007 beschreiben beispielsweise 94 % aller AEPDT-Diagnosen als Zufallsfunde bei Mikrokalkabklärungen, was eine Einschätzung der Inzidenz von ADH erschwert. Im Kollektiv dieser Studie repräsentierte ADH nur 17,2 % (25/145) der B3-Läsionen. ADH gilt als Präkanzerose und tritt mit einer Häufigkeit von bis zu 40 % in Randbereichen maligner Prozesse auf (Harvey et al. 2002; Lee et al. 2003; Houssami et al. 2007;).

FEA findet sich in circa 2-8 % aller Biopsien und 1-5 % aller MR-assistierten Vakuumbiopsien (Sudarshan et al. 2011; Heller und Moy 2012). Im Screening stehen sie laut Weigel et al 2012 für 8 % aller B3-Läsionen, in dieser Studie ist die Fallzahl deutlich geringer mit nur 2,1 % (3/145) der B3-Läsionen, was wohl auf die kleinere Kollektivgröße zurückzuführen ist. Eine Studie von Schradling et al (2012) beschreibt den Anteil der FEA in einem Patientienstamm von 109 Patientinnen, bei denen suspektae Mammaläsionen MR-vakuumbiopsiert wurden, als relativ hoch (16 %). In der hier dargestellten Studie war sie bei einem generell niedrigem Auf-



kommen von FEA allerdings nur in 2,3 % (2/88) der MR-Vakuumbiopsien zu finden.

Papilläre Läsionen bildeten in dieser Studie die größte Gruppe im Kollektiv der B3-Läsionen mit 46,9 % (68/145). Die Angaben aus früheren Studien schwanken diesbezüglich stark und liegen zwischen 20 % und 50 % (Fischer et al. 2009; Ueng et al. 2009; Weigel 2010; Jakate et al. 2012). Am häufigsten sind Frauen im 4. und 5. Lebensjahrzehnt betroffen. Die Gesamtinzidenz wird mit 1-2 % angegeben (Sandison 1958). Übereinstimmend mit den Angaben der Literatur betrug das durchschnittliche Alter der Patientinnen in diesem Kollektiv 55,7 Jahre. Zentrale solitäre Papillome sind die häufigste Papillomart (70-90 % der Fälle) und kommen meist bei Frauen zwischen 30 und 50 Jahren vor (Haagensen et al. 1951; Peyster und Kalisher 1979; Cardenosa und Eklund 1991). Periphere Papillome können sowohl multipel, als auch in seltenen Fällen solitär vorkommen. In der vorliegenden Studie fanden sich ebenfalls überwiegend solitäre Papillome (n=47) und 21 multiple Papillome. Eine Differenzierung zwischen peripher und zentral gelegenen Läsionen wurde nicht getroffen.

Die RN trat im vorliegendem Kollektiv mit einer Häufigkeit von 14,5 % (21/145) der B3-Läsionen auf. Dies ist im Vergleich zu Daten aus dem Screening (28 %) ein geringerer Anteil, der möglicherweise ebenfalls durch das relativ kleine Kollektiv erklärt werden kann (Weigel et al. 2010). Der Altersgipfel der RN wird zwischen 40 und 60 Jahren angegeben und stimmt mit dem gemitteltem Alter von 48,3 Jahren in dieser Studie überein.

Der PT ist ein seltener Tumor und in dieser Studie mit 3,4 % (5/145) der B3-Läsionen sicherlich überrepräsentiert. Die Studien zu PT sind rar. Sie sind für etwa 0,3-1 % aller Mammatumoren verantwortlich (Vorherr et al. 1985). Das mittlere Erkrankungsalter gemäß Literatur beträgt etwa 45 Jahre (Oberman 1965). Diese Angaben decken sich etwa mit dem mittleren Patientinnenalter von 50,6 Jahren in dieser Studie.

#### **8.4 Bildgebendes Erscheinungsbild der B3-Läsionen**

Das bildgebende Erscheinungsbild der verschiedenen B3-Läsionen kann sehr heterogen und individuell unterschiedlich sein, sodass selten anhand des radiologischen Erscheinungsbildes maligne Anteile in der Läsion ausgeschlossen werden können.

LIN zeigt bis auf wenige Ausnahmen klinisch, sonographisch und mammographisch kein Korrelat. Mikrokalk kommt nur selten, am ehesten in den Sondertypen vor (Sapino et al. 2000, Georgian-Smith und Lawton 2001). Gemäß einiger Literaturquellen ist LIN in etwa 85 % der Fälle multizentrisch und in 30-67 % auch bilateral detektierbar (Urban 1967; Rosen et al. 1981; Lakhani et al. 2012). Andere Studien wiederum beschreiben es als eher unizentrisch und multifokal vorkommend (Page et al. 2003). In diesem Patientenstamm trat LIN meist solitär (90,9 %) und nur in einem Fall (4,5 %) in Verbindung mit Kalk auf. LIN kann psammomatöse sowie komedotypartige Verkalkungen verursachen. Die Ausdehnung der LIN korreliert jedoch häufig nicht mit der Ausdehnung der Mikroverkalkungen, da die Verkalkungen meist in benignen Veränderungen der Umgebung liegen. Nur ausnahmsweise enthalten LIN selbst Mikroverkalkungen, und dann am ehesten die pleomorphen Sonderformen (Georgian-Smith und Lawton 2001). In einer Studie von Berg et al (2004) wird zwischen ALH und CLIS bezüglich ihrer Assoziation zu Kalk differenziert. Es fanden sich ALH in 80 % benachbart zu Mikrokalk, 7 % mit Mikroverkalkungen und 13 % in einer Masse. CLIS kam in 60 % benachbart zu Mikrokalk vor, 10 % mit Mikroverkalkungen und 30 % benachbart oder in einer Masse. Der Mikrokalk war in diesen Fällen bedingt durch benachbarte fibrozystische Veränderungen, ADH und/oder DCIS. Eine Ausnahme stellte LIN Grad 3 dar, eine pleomorphe Variante mit massiver Azinuserweiterung. Sie kann wie ein DCIS Nekrosen ausbilden und ist in überwiegender Mehrzahl der Fälle mit gruppiertem Mikrokalk assoziiert. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Assoziation zu Kalk ebenfalls nur im Ausnahmefall (4,5 %). Im Mamma-MRT stellt sich LIN sehr variabel als flache Non-mass-like-lesion mit verzögerter Anreicherung mit oder ohne Plateau dar. Die beschriebene Heterogenität des Erscheinungsbildes der LIN findet sich in der eigenen Studie wieder. Die Läsionen stellten sich bei 12 Patientinnen (54,5 %) als Herdbefund, bei 8 Patientinnen (36,4 %) als nicht-raumfordernde Läsion und jeweils einmal als Fokus und einmal als Mikrokalk (je-

weils 4,5 %) dar. Alle Läsionen konnten mit der Mamma-MRT dargestellt werden, einzig der Kalkbefund wurde ausschließlich mammographisch nachgewiesen. Infolgedessen wurde auch die Mehrzahl (16/72,7 %) vakuumbioptisch im MRT biopsiert. Die Läsionen waren zwischen 4 und 150 mm, im Durchschnitt 17,6 mm groß. Eine Korrelation mit den Angaben in der Literatur bezüglich der Größe ist bei fehlender Datenlage nicht möglich.

ADH zeigt sich in der Bildgebung generell ohne zuverlässige oder spezifische Charakteristika und auch inspektorisch und palpatorisch ist es meist unauffällig. Vor allem bei einer Lage von ADH neben einer Zweitläsion (Papillom, Radiäre Narbe, Fibroadenome, Karzinome) kann der primäre Befund in allen Untersuchungsmethoden als Fokus, Herd oder flache Architekturstörung erscheinen (Heller und Moy 2012). Dieses heterogene Erscheinungsbild deckt sich, wie folgend erläutert, mit der Darstellung von ADH im vorliegendem Kollektiv. Die Läsionen waren in diesem Kollektiv durchschnittlich 10,9 mm groß und variierten zwischen 4 und 15 mm. Mesurole et al (2014) gaben bei einer Kollektivgröße von 50 Läsionen eine etwas geringere Durchschnittsgröße der ADH von 6 mm an. Im vorliegenden Datensatz konnten jeweils 40 % der Läsionen mit der Mammographie (10/25; 40 %) und der Sonographie (10/25; 40 %) korreliert werden. Sonographisch kann sich ADH als echoarme, mikrolobulierte, unscharf begrenzte Läsion mit z.T. intraduktalen Kalzifikationen darstellen. Im vorliegenden Kollektiv waren die sonographisch reproduzierbaren Läsionen hauptsächlich (10/12, 83,3 %) dreidimensionale Befunde. In der Mammographie kann die Läsion als Herdbefund oder Architekturstörung imponieren (Mesurole et al. 2014). Sie ist teilweise assoziiert mit Mikroverkalkungen, die, im Unterschied zum linear angeordneten Mikrokalk bei DCIS, amorph anmuten und in 20 % der Grund für die Biopsie sind (Helvie et al. 1991). Mesurole et al (2014) fanden im Mammogramm in 13 % aller ADH-Befunde Mikrokalzifikationen. Hierzu konkordant fiel in dieser Studie ADH in der Mammographie ausschließlich durch Vorliegen von Kalk auf (4/25; 16 %). Die Anzahl von biopsierten Kalkfunden der vorliegenden Studie deckt sich mit 20 % (5/24) aller ADH-Läsionen exakt mit den höheren Angaben von Helvie et al (1991). Herde oder Architekturstörungen wurden mammographisch nicht detektiert. Im MRT kann ADH sich in unterschiedlichen Weisen abbilden. Dort erscheint es in

irregulären Formen als Herd, häufiger aber als Non-mass-like-lesion. In der nativen T1 ist meist eine Hypointensität, in der T2 eine Iso- bis Hyperintensität sowie ein gesteigerte Vaskularisation nach KM-Gabe in der T1-Wichtung gegeben (Fischer 2010) In der Literatur wird ADH in MR-Vakuumbiopsien nur in circa 3-9 % histologisch gesichert (Heller und Moy 2012). Im vorliegenden Kollektiv war der hohe Anteil der Läsionen (22/25; 84,0 %) die mit dem MRT unabhängig von ihrer Größe reproduziert werden konnten auffällig. Die Mehrzahl der Läsionen (13/25; 52 %) wurden vakuumbiopsiert im MRT biopsiert, sonographisch wurden 32 % (8/25) stanzbiopsiert, stereotaktisch nur diejenigen Befunde die Kalk aufwiesen (4/25; 16,0 %). Somit kommt in unserem Kollektiv dem Mamma-MRT in der Darstellung und Biopsie von ADH eine größere Bedeutung zu, als dies in der Literatur der Fall ist. Diese Varianz ist wohl am ehesten dem Einfluss des Screenings in diesen Studien geschuldet und dem einhergehenden Einsatz der Mammographie.

Die FEA ist nur selten Gegenstand von systematischen Studien und Angaben in der Literatur. Bezüglich der Darstellung in der Bildgebung gibt es daher nur wenige Mitteilungen (Sudarshan et al. 2011). Sonographisch kann FEA zwar durch Architekturstörungen oder unscharf begrenzte Befunde ähnlich ADH und DCIS auffallen, ist aber meist okkult (Kim et al. 2006; Solorzano et al. 2011). In der Regel wird FEA mammographisch auffällig, da der Leitbefund oft gruppiertes amorphes, fein polymorphes oder eher rundlicher Mikrokalk ist (Fraser et al. 1998; Pandey et al. 2007; Kim et al. 2006; Solorzano et al. 2011). Es ist dabei radiologisch jedoch nicht von ADH oder DCIS zu unterscheiden (Kim et al. 2006). Eine verwertbare Aussage zum Erscheinungsbild der FEA in der vorliegenden Studie zu treffen ist aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt möglich. Für ein Drittel der Läsionen (1/3; 33,3 %) konnte anhand von Mikrokalk ein mammographisches Korrelat gefunden werden. Die restlichen Läsionen waren gegensätzlich zur vorliegenden Literatur Herdbefunde mit einer durchschnittlichen Größe von 7 mm (range 5-10 mm). Die Darstellung der FEA im MRT ist bisher kaum beschrieben und auch in der vorliegenden Studie unspezifisch.

Papillome können in ihrer Größe stark variieren. Sie sind in der Regel jedoch kleiner als 0,5 cm (Haagensen et al. 1951). Diese Angaben decken sich weitestgehend mit der durchschnittlichen Größe der Papillome von 8,7 mm in dieser Studie.

Etwa 10 % der Läsionen waren palpabel, es trat keine blutige Mamillensekretion auf. Sonographisch können alle Papillome intrazystischen Raumforderungen oder soliden, echoarmen Herdbefunden gleichen. Mammographisch imponieren sie durch peripher gelegene Mikrokalzifikationen sowie scharf begrenzte kleinste Verdichtungsherde. Im Mamma-MRT erscheinen sie in der Regel als rundliche Raumforderungen mit glatter Berandung, gesteigerter Vaskularität und unspezifischer Signal-Zeit-Kurve (Hungermann et al. 2006; Frese 2007). Die papillären Läsionen der vorliegenden Studie stellten sich analog zu den Literaturquellen mehrheitlich als raumfordernde rundliche Befunde in der Bildgebung dar, nämlich in 57 % als Herdebefund und in 28 % als Focus. Nicht-raumfordernde Läsionen/NML und Kalk machten die restlichen 15 % aus. In dieser Studie ist insgesamt zum bildgebenden Erscheinungsbild der papillären Läsion erwähnenswert, dass die meisten Papillome (56/68, 82,3 %) mit dem MRT detektiert werden konnten. Fast die Hälfte (29/68; 42,6 %) wies sonographisch ein Korrelat auf. Die Mammographie war die am wenigsten sensitive Methode zur Papillomdetektion. Infolgedessen wurden die Mehrzahl der papillären Läsionen MR-vakuumbioptisch gestanzt. Die geringe Sensitivität der Mammographie dieser Studie deckt sich mit früheren Untersuchungen zu diesem Aspekt, die zu dem selben Ergebnis kommen (Frese 2007). Keine der Untersuchungsmethoden erlaubt einen sicheren Ausschluss von malignen Anteilen des Papilloms. Das Erkrankungsalter und das Erscheinungsbild in der Bildgebung machen eine zuverlässige diagnostische Abgrenzung vom Papillom zum Mammakarzinom unmöglich (Jiao et al. 2001; Ibarra 2006; Sareman und Rosa 2012)

Das Hauptkennzeichen einer RN in der Bildgebung ist eine flache, spikuliert-architekturstörende mit einer zentralen Aufhellung, die einem Karzinom sehr ähnlich sein kann. Dieses Bild findet sich radiologisch wie auch histologisch wieder. Inspektorisch und palpatorisch sind sie in der Regel okkult (Rosen 2009). So findet sich auch in dieser Studie von 21 Läsionen nur ein Tastbefund (1/21; 4,8 %). Die durchschnittliche Größe einer RN beträgt ca. 4 mm (Fisher et al. 1979; Anderson und Battersby 1985) und liegt damit im Vergleich deutlich unter der durchschnittlichen Größe von 12 mm (2-30 mm) in unserem Kollektiv. Im Ultraschall erscheint sie eher als inhomogene Läsion, in den meisten Fällen mit irregu-

lärem Rand sowie mit dorsalem Schallschatten und Unterbrechung der Umgebungsarchitektur (Grunwald et al. 2004). In circa 45 % besteht gar kein sonographisches Korrelat (Bouté et al. 2006). In der Mammographie stellt sich die RN zu 30 % nur in einer Ebene dar. Sie kann ein lipomatöses Zentrum und eine irreguläre Begrenzung mit spikulierten Ausläufern aufweisen. Sie erscheint als weißer (*white star*) oder schwarzer Stern (*black star*) in Abhängigkeit von der Parenchymdichte (Alleva et al. 1999). Verkalkungen sind eher selten und weisen auf ein Malignom hin (Mitnick et al. 1989). Das Erscheinungsbild der RN im Mammogramm wurde von Tabar und Dean (2012) in einigen Punkten charakterisiert und beinhaltet das Vorhandensein einer zentralen Narbe, die radiär abgehenden langen Spikulae mit vermehrter Transparenz im Zentrum sowie Aufhellungen zwischen den Spikulae, das variable Erscheinungsbild in verschiedenen Projektionen, das Fehlen assoziierter Hautveränderungen und die Diskrepanz zwischen radiologischem Befund und fehlender klinischer Palpierbarkeit. Neuere Studien formulieren allerdings, dass diese klassischen Kriterien nur in 48 % der histologisch gesicherten radiären Narbe nachweisbar sind. Das Vorliegen von Mikroverkalkungen hingegen sei mit 58,5 % relativ häufig (Bouté et al. 2006). In der vorliegenden Studie wiesen nur zwei Befunde (2/21; 9,5 %) Mikrokalzifikationen auf, somit decken sich diese Fallzahlen nicht mit den Angaben von Bouté et al. Das Erscheinungsbild der RN im MRT ist variabel, zeigt typischerweise aber analog zur Mammographie und Ultraschall eine sternförmige Architekturstörung, die nur schwierig von einem Karzinom zu unterscheiden ist (Heller und Moy 2012). Studien zeigen, dass die Vaskularisierung und die Zeit-Signal-Kurve diese Unterscheidung erleichtern können und das MRT RN mit hoher Sensitivität und hohem negativen Vorhersagewert erkennt (Perfetto et al. 2009). Diese Beschreibungen der RN in der Bildgebung stimmen mit den Ergebnissen unserer Studie überein, in der die meisten Läsionen (95,2 %) mit der Mamma-MRT reproduziert werden konnten. Nur knapp 40 % waren in der Mammographie und circa 30 % im Ultraschall korrelierbar. Somit ist in diesem Kollektiv korrelierend mit Perfetto et al die Mamma-MRT offensichtlich auch die sensitivste Untersuchungsmethode zur Detektion von RN.

Der PT kann sehr groß werden, in der Literatur finden sich variierende Angaben von 30-83 mm, in der vorliegenden Studie zeigten sie sich im Vergleich eher klein mit einer Durchschnittsgröße von 8,6 mm (Guillot et al. 2011; Tan et al. 2012). Übereinstimmend mit der Darstellung des PT als Herdbefund in diesem Kollektiv

beschreiben mehrere Quellen einen derben, oft höckerigen und schnell wachsenden Tumor, der sich palpatorisch gegenüber dem Drüsen- und Fettgewebe abgrenzen lässt (Umpleby et al. 1989; Bartoli et al. 1990). Er tritt vorwiegend nicht multizentrisch oder multifokal auf (Kessinger et al. 1972; Contarini et al. 1982; Vorherr et al. 1985). Sonographisch erscheint er meist als inhomogener, solider Tumor und kann zystische Anteile besitzen. Eine dorsale Schallverstärkung im Bereich der zystischen Einschlüsse kann auf einen PT hinweisen (Lieberman et al. 1996; Feder et al. 1999). In einer Studie von Chao et al. (2002) zeigten PT jedoch eher häufiger eine dorsale Schallabschwächung, sodass dies kein hartes Kriterium scheint. In dieser Studie waren PT gut sonographisch detektierbar und stellten sich in 80 % der Fälle im Ultraschall dar. In der Mammographie zeigt sich der PT als eine scharf begrenzte Läsion ähnlich einem Fibroadenom. Er ist von runder oder ovaler Konfiguration und kann einen Halo aufweisen. Grobkörnige, plaqueartige Verkalkungen werden eher selten gesehen (Page und Williams 1991) und konnten auch in der vorliegenden Studie nicht entdeckt werden. Strahlige Ausläufer fehlen. 60 % der PT waren im vorliegenden Patientenstamm mammographisch reproduzierbar. Im Mamma-MRT erscheint der PT scharf berandet in runder oder lobulierter Form, in der T1-gewichteten Aufnahme zeigen sich PT iso-bis hypointens. Sie reichern mäßig bis schnell Kontrastmittel an (Kinoshita et al. 2004). Zystische Anteile kommen vor und weisen auf ein malignes Geschehen hin (Tan et al. 2012). Diese Studie bestätigt die sensitive Detektion von PT mittels MRT, da alle Läsionen im MRT nachgewiesen wurden.

## **8.5 Entartungsrisiko und OP-Indikation der verschiedenen B3-Läsionen**

Bei Vorliegen einer LIN wird in der Literatur ein durchschnittliches Risiko, ein invasives Mammakarzinom zu entwickeln mit 8,7 % angegeben (Ansquer et al. 2010). Das erhöhte Lebenszeitrisiko bei Vorliegen einer LIN an Brustkrebs zu erkranken beschränkt sich dabei nicht auf den Bereich der Läsion selbst, sondern umfasst beide Mammae (Böcker und Decker 2013b), in der ipsilateralen Brust allerdings dreimal höher als kontralateral (Page et al. 2003). Über die Hälfte der Mammakarzinome treten mehr als 10 Jahre nach der LIN-Diagnose auf. Das Risiko ist sowohl für duktale als auch lobuläre Karzinome erhöht (Page et al. 2003; Ansquer et al. 2010; Rendi et al. 2012). Dabei ist das ILC mit 30 % besonders häufig mit LIN assoziiert (Ansquer et al. 2010). Bezüglich des Managements von LIN variieren die

Beobachtungen früherer Studien: Bauer et al (2003) kommen zu dem Schluss, dass LIN exzidiert werden sollte, wenn in der Biopsie simultan ein Mammakarzinom, DCIS oder ADH vorliegt oder gleichzeitig ein kontralaterales Mammakarzinom bekannt ist. Die alleinige Diagnose einer LIN zieht in diesem Fall nicht sicher eine operative Entfernung nach sich. Rendi et al (2012) beschreiben das Karzinomrisiko für Frauen mit LIN, die sonst keine weiteren Risikofaktoren haben und im normalen Screening auffallen, als vernachlässigbar und empfehlen in diesem Fall keine Operation. Sollten jedoch anderweitige Indikationen bestehen oder mehr als 4 Areale mit LIN vorliegen, wird eine therapeutische Exzision in Betracht gezogen. Renshaw et al (2002) befanden ebenfalls, dass LIN kein Risiko für DCIS oder ein invasives Mammakarzinom darstellt und daher keine Indikation zur Exzision vorliegt und empfehlen eine abwartende Haltung. Foster et al (2004) sowie Elsheik und Silverman (2005) unterstützen die operative Exzision bei LIN in der minimal-invasiven Biopsie. In der vorliegenden Studie wurden 45,4 % der Patientinnen (10/22) mit LIN operiert. In 30 % (3/10) wurde der Befund hochgestuft, einmal zu einem DCIS G1, einmal zu einem ILC (pT1aN0M0) und einmal zu einem CLIS *extended type* (B5a). Im Kollektiv der nicht-operierten Patientinnen erkrankten 16,6 % (2/12) im Verlauf ipsilateral an einem invasiven Mammakarzinom. Die Zahlen unserer Studie sind deutlich höher als die Daten von Foster et al. (2004), die bei einer Auswertung von 35 Patientinnen in 17 % der Patientinnen mit LIN postoperativ maligne Befunde beschreiben. Rendi et al (2012) beschreiben in einer größer angelegten Studie mit 106 Frauen eine höhere Rate des Upgrades bei Vergesellschaftung der LIN mit ADH (16 %) und eine Rate von 4,4 % bei reiner LIN. Diese Daten sind schwer mit dem vorliegenden Kollektiv zu vergleichen, da hier von den operierten Befunden keine Läsion mit ADH, sondern lediglich zwei Läsionen mit RN und eine Läsion mit FEA vergesellschaftet waren. Es ist jedoch auffällig, dass die Histologien der LIN assoziiert mit RN zum DCIS und die Läsion der LIN mit FEA zum ILC korrigiert werden musste. Somit waren zwei Drittel der postoperativen Upgrades in dieser Studie keine reinen LIN. Elsheik und Silverman (2005) untersuchten dahingegen die postoperativen histologischen Befunde von 33 reinen LIN Läsionen und fanden in 27,7 % der Fälle Malignität. Sie beschreiben somit Daten, die mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmen.

ADH ist histopathologisch eine Vorstufe des DCIS und somit unmittelbar eine nicht-obligate Vorläuferläsion des Mammakarzinoms (Weigel et al. 2012). Folglich



ist es nicht überraschend, dass die Assoziation von ADH mit malignen Läsionen sehr hoch ist. Das simultane Mammakarzinomrisiko sowie das Risiko im Verlauf an einem Karzinom zu erkranken sind bei der ADH deutlich erhöht. ADH zeigte im Mammographie-Screening den höchsten prädiktiven Wert hinsichtlich Malignität in der diagnostischen Exzision mit 32-59 % (Weigel et al. 2011; El-Sayed et al. 2008). Das Risiko einer synchronen malignen Läsion (DCIS oder invasives Karzinom) in der biopsierten Brust ist bei Vorliegen einer AEPDT mindestens 40 % (Jackman et al. 1999; Harvey et al. 2002; Lee et al. 2003; Houssami et al. 2007). Das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken steigt allgemein um das 2,4-5-fache und bei Hochrisiko-Patientinnen um das 7-13-fache (Page et al. 1985; Marshall et al. 1997; Hartmann et al. 2005). Die operative Nachexzision einer ADH scheint daher ratsam, außer die Läsion ist so klein, dass sie komplett durch die minimal-invasive Biopsie entfernt werden konnte (Ellis 2010). In der vorliegenden Studie wurden die Läsionen überwiegend operiert (17/24, 71 %) und nur ein geringer Anteil verlaufskontrolliert (7/24, 29 %). Bei den konservativ geführten Patientinnen konnte in 3/7 Fällen die Läsion bioptisch komplett entfernt werden. Vier Patientinnen (4/7) lehnten die empfohlene Operation aus persönlichen Gründen ab. Es zeigt sich, dass in der vorliegenden Studie deckungsgleich mit der aktuellen Literatur das therapeutische Ziel immer die komplette Exzision von ADH war. Oft wird ADH zu DCIS hochgestuft, nur in 10-25 % der Fälle zu einem invasivem Karzinom (Ellis 2010). In der vorliegenden Studie wurden in 28 % (7/25) der postoperativen Gewebeproben maligne Läsionen gefunden. Auch hier handelte es sich mehrheitlich um DCIS (5/7; 71,4 %), einmal um ein invasives muzinöses Karzinom (1/7; 14,3 %) und einmal um ein invasives duktales Karzinom (1/7; 14,3 %).

Mehrere Studien beschreiben, dass FEA als mögliche Vorläuferläsion mit einem low-grade DCIS oder tubulärem Karzinom assoziiert sein kann (Wellings et al. 1975; Weidner 1995; Page et al. 1996; Goldstein und O'Malley 1997; Rosen 1999; Oyama et al. 2000). Das Mammakarzinomrisiko ist bei Frauen mit FEA aber gegenüber demjenigen gesunder Frauen nur leicht erhöht (ca. 1,5-mal) (Aroner et al. 2010). Es ist in circa 35 % mit einem low-grade DCIS assoziiert und findet sich randständig bei 85 % aller tubulären Mammakarzinome. Insgesamt wurden zwei Drittel (2/3; 66,6 %) der Befunde operiert. Eine Läsion (1/3; 33,3 %) wurde perkutan-bioptisch primär komplett entfernt und bedurfte daher keiner operativen Therapie. Folglich sind in dieser Studie alle FEA in toto entfernt worden (durch offene

Exzision oder perkutan-bioptisch). Gemäß S3-Leitlinie für Brustkrebs-Früherkennung wird eine offene Exzision bei stanzbioptisch gesicherter FEA empfohlen, wobei kleinere Befunde auch therapeutisch mit vakuumassistierter Biopsie exzidiert werden. Kann im Rahmen einer vakuumassistierten Biopsie das radiologische Korrelat nicht komplett reseziert werden, empfiehlt sich eine offene Nachexzision (Becker et al. 2013). Sollte FEA allerdings am Rand eines malignen Operationspräparates gefunden werden, ist keine Nachexzision erforderlich. Etwa 10-15 % aller FEA werden unterschätzt (Degnim und King 2013). In dieser Studie musste trotz des sehr geringen Anteils von FEA am Gesamtkollektiv in einem Fall (1/3, 33,3 %) die histologische Beurteilung in Richtung Malignität korrigiert werden. Die eigenen Fallzahlen sind allerdings mit nur drei FEA-Läsionen zu gering, um eine validierte Aussage zum Entartungsrisiko von FEA zu treffen.

Papillome ohne Atypien bedeuten für Frauen kein signifikant erhöhtes Karzinomrisiko. Bei Vorliegen von Atypien steigt das Risiko jedoch an (Lewis et al. 2006; Lee et al. 2012). Die histopathologische Unterscheidung zwischen benignen und atypischen Papillomen anhand einer Biopsie kann für den Pathologen problematisch sein, sodass das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, insgesamt um den Faktor 2 und bei multiplem Auftreten sogar um den Faktor 3 steigt (Lewis et al. 2006). Das Management von benignen Papillomen wird kontrovers diskutiert. Betreffend der Indikation zur offenen Nachresektion sind die Leitlinien jedoch übereinstimmend: Bei Vorliegen von Atypien, DCIS, papillärem Karzinom oder intrazystisch- papillärem Karzinom ist zwingend eine offene Exzision indiziert (Page et al. 1996; Rosen et al. 2002). Rosen et al (2002) postulieren, dass benigne Papillome bildgebend verlaufskontrolliert werden können, während atypische Läsionen offen exzidiert werden sollten. Sie kommen somit zu dem gleichen Schluss wie Sydnor et al. (2007). Zudem sollten sehr große oder symptomatische Papillome exzidiert werden. Auch in der vorliegenden Studie wurden alle palpablen Läsionen operiert. Nach vakuumassistierter Biopsie komplett entfernte Papillome (B2) erfordern keine offene Nachresektion (Lee et al. 2012). In der vorliegenden Studie wurden deutlich mehr Papillome operiert (38/68, 55,9 % als verlaufskontrolliert (20/68, 29,4%). In den übrigen 10 Fällen (10/68, 14,7 %) konnte das Papillom primär perkutan-bioptisch komplett entfernt und auf die histologische Kategorie B2 herabgestuft werden. Das Unterschätzungsrisiko bei Papillomen wird in der Literatur mit einer großen Bandbreite (0–38 %) angegeben. Es sind multiple Faktoren

vorbeschrieben, die die Unterschätzungswahrscheinlichkeit erhöhen: Ein hohes Patientenalter, eine palpable Läsion, Papillome > 1 cm und peripher gelegene Papillome (Estabrook 1993; Gendler et al. 2004; Valdes et al. 2006; Lewis et al. 2006; Sydnor et al. 2007; Lee et al. 2012; Degnim und King 2013;). Die Studien sind nicht konkret vergleichbar, da Unterschiede in der Methodik, in der histologisch-radiologischen Korrelation und in der Inklusion von Papillomen mit oder ohne Atypien vorliegen. Lewis et al (2006) zeigten postoperativ in 1 % ein Upgrade zu einem Mammakarzinom und in 9 % zu atypischen high-risk-Läsionen, hiervon überwiegend DCIS. Valdes et al. (2006) fanden in 24 % (19/80) der chirurgisch exzidierten Papillome ein Malignom. Plantade et al. (2006) fanden nach Exstirpation eine histologische Unterbewertung in 13,5 % (5/37) der papillären Läsionen. Sydnor et al. (2007) berichteten über eine deutliche Unterbewertung (67 %) der atypischen sowie intraduktalen Papillome, sodass grundsätzlich die operative Entfernung empfohlen wurde. Im vorliegenden Kollektiv waren 10,5 % (4/38) der operierten papillären Läsionen mit Malignität assoziiert, was etwa mit den Daten aus den o.g. Literaturquellen übereinstimmt. Die Morphologie dieser Malignome zeigte sich nach Abschluss der bioptischen Beurteilung heterogen, es handelte sich in 2/4 Fällen um ein DCIS und in 2/4 Fällen um ein invasives duktales Mammakarzinom. Keine der verlaufskontrollierten Pat. entwickelte im Beobachtungszeitraum ein Mammakarzinom.

Die RN gilt als eine Risikoläsion für die Entstehung von Mammakarzinomen (Aroner et al. 2013). Das Entartungsrisiko der RN wird in der Literatur ähnlich wie andere proliferative Entitäten mit etwa 1,3 % angegeben. Ist die RN mit Atypien vergesellschaftet, steigt das Entartungsrisiko auf das 2,8-fache (Lv et al. 2014). Die Studienlage zum Management der RN ist nicht eindeutig. Linda et al (2010) postulieren, dass alle RN, die nicht primär komplett entfernt wurden, operativ nachexzidiert werden sollten, da Malignität weder bildgebend noch bioptisch ausgeschlossen werden kann. Eine bioptisch komplett entfernte RN muss nicht nachexzidiert werden. Resetkova et al (2011) kommen zu dem Schluss, dass bei extensiver Biopsie durch 9- oder 11-Gauge-Vorrichtungen und stimmiger Korrelation RN ohne Atypien bildgebend verlaufskontrolliert werden können und eine Operation nicht indiziert ist. Eine offene Exzision ist angezeigt bei assoziierter Malignität, ADH oder LIN. Sie stimmen überein mit Sohn et al (2010), der eine operative Exzision nicht per se für indiziert hält sowie mit Brenner et al (2002). Manfrin et al (2008)

beschreiben die RN als eine Vorläuferläsion zu malignem Wachstum und empfehlen, alle Läsionen zu exzidieren. Im eigenen Kollektiv wurden 33,3 % (7/21) der Läsionen nicht operiert und zwei Drittel (14/21) operiert. Von den nicht-operierten RN konnten sechs Läsionen (6/7, 85,7 %) primär perkutan-bioptisch entfernt werden ohne weitere Exzision. Eine Pat. lehnte die OP ab. Folglich wurde im präsentierten Kollektiv Wert auf die komplette Entfernung der RN gelegt. Linda et al (2010) untersuchten 62 postoperative Gewebeproben einer exzidierten RN und fanden Malignität in 8 % der Fälle (5/62). López-Medina et al (2006) entdeckten in 43 operierten Läsionen 8 maligne Befunde (18,6 %). In der vorliegenden Studie wurde postoperativ nur eine Läsion (1/21, 4,8 %) mit assoziierter Malignität in Form eines invasiven duktales Karzinoms entdeckt. Keine der primär bioptisch entfernten Läsionen zeigte eine spätere Entartung. Diese Daten weisen damit auf eine eher geringere Entartungstendenz hin als in der vorliegenden Literatur angegeben.

Da die eindeutige histologische Einteilung des PT durch das Vorkommen von Mischtumoren schwierig sein kann, wird die operative Exzision und anschließende histopathologische Re-Evaluierung empfohlen. Ein Sicherheitsabstand minimiert dabei die Rezidivrate. Am geringsten ist das Rezidivrisiko erwartungsgemäß bei Mastektomie (im Fall eines sehr ausgedehnten PT) (Hopkins et al. 1994; Reinfuss et al. 1996; Guillot et al. 2011). Die Studienlage zu Phylloidtumoren ist aufgrund des seltenen Auftretens sehr gering und beinhaltet hauptsächlich Studien mit kleinem Patientenkollektiv. In unserer Studie fanden wir 5 PT (5/145, 3,4 %) im bioptischen Material. Alle Tumoren wurden operiert oder primär perkutan-bioptisch entfernt. In keiner postoperativen Gewebeprobe wurden Malignität gefunden. In den anschließenden Verlaufskontrollen bestätigte sich keine Tendenz zum Rezidiv.

## 9 Zusammenfassung

Im Zeitraum von 05/2003-04/2013 erfolgten im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen insgesamt 1935 perkutane Biopsien. Davon entfielen 39,9 % auf US-gesteuerte Stanzbiopsien sowie 13,8 % bzw. 46,4 % auf stereotaktische und MR-gesteuerte Vakuumbiopsien. Hauptindikation für US-gesteuerte Biopsien waren unklare Herdbefunde. Mammographie-gesteuert wurde ausschließlich Mikrokalk der Kategorien BI-RADS 4 und 5 abgeklärt. Die Befunde der MR-Vakuumbiopsie verteilten sich in ähnlicher Größenordnung auf Foci, Herdbefunde und sog. Non-Mass-Läsionen.

Der Anteil der histologischen Befunde mit unklarem biologischen Potential betrug im gesamten Biopsie-Kollektiv 145/1935 (7,5 %). In Abhängigkeit vom bildgebenden Verfahren, mit dem die Biopsie durchgeführt wurde, schwankte diese Quote von 4,5 % (MX) über 5,8 % (US) bis zu 9,8 % (MRT).

In der Gruppe der B3-Läsionen stellten mit fast der Hälfte alle Fälle papilläre Läsionen die häufigste histologische Entität dar (68/145; 46,9 %). Es folgten atypische Veränderungen im Milchgang (ADH und FEA; 19,3 %), lobuläre intraepitheliale Neoplasien (LIN; 15,2 %) sowie radiäre Narben (14,5 %). Phylloide Tumoren bildeten die kleinste Gruppe (3,5 %).

Insgesamt wurden etwa 60 % alle B3-Läsionen in Form einer offenen Biopsie abgeklärt. Diese Quote stieg von LIN (46 %), papillären Läsionen (56 %), radiären Narben (67 %) über Atypien im Milchgang (71 %) bis zu phylloiden Tumoren (80 %). Histologisch ergab sich in 18 % aller offenen Biopsien ein bösartiger Befund. Diese Rate war am höchsten bei der OP von ADH und FEA (40 %) gefolgt von LIN (30 %) und papillären Läsionen (11 %). Zusätzlich fanden sich im Follow-up von 12 nicht-operierten Frauen mit LIN 2 Karzinome.

Im histologischen Kollektiv der Operationspräparate traten ausnahmslos kleine und prognostisch sehr günstige Tumoren auf: 10 Fälle betrafen nicht-invasive Tumoren (LIN, DCIS Grad 1 und 2). Die restlichen 6 Fälle verteilten sich auf invasive Karzinome pT1mic, pT1a (je 1 Fall) und pT1b (4 Fälle). Karzinome über 10 mm Ausdehnung kamen nicht vor.

Die präsentierten Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass bei perkutan-bioptischer Sicherung von LIN und atypischen duktalem Veränderungen (ADH, FEA) eine anschließende operative Befundentfernung, in jedem Falle aber ein sehr konsequentes Follow-up ratsam ist, da in 30-40 % der Fälle Malignität vorliegt oder droht. Im Gegensatz hierzu liegt die Karzinomquote bei papillären Läsionen und radiären Narben im eher überschaubaren Bereich um 10 %. Dies ist wohl dem Umstand geschuldet, dass die Befunde häufig im MRT gefunden wurden und eher von geringer Größe waren, so dass sie zum Teil im Rahmen der diagnostischen Vakuumbiopsie komplett oder subtotal entfernt wurden.

## 10 Literaturverzeichnis

Abdel-Fatah TMA, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AHS, Ellis IO (2008): Morphologic and Molecular Evolutionary Pathways of Low Nuclear Grade Invasive Breast Cancers and Their Putative Precursor Lesions: Further Evidence to Support the Concept of Low Nuclear Grade Breast Neoplasia Family. *Am J Surg Pathol* 32, 513–523

Alleva DQ, Smetherman DH, Farr GH, Cederbom GJ (1999): Radial scar of the breast: radiologic-pathologic correlation in 22 cases. *Radiographics* 19, S27-35; discussion S36-7

American College of Radiology (ACR): Illustrated Breast imaging reporting and data system (BI - RADS). 4. Auflage; American College of Radiology, Reston 2003

Anderson TJ, Battersby S (1985): Radial scars of benign and malignant breasts: comparative features and significance. *J Pathol* 147, 23–32

Ansquer Y, Delaney S, Santulli P, Salomon L, Carbonne B, Salmon R (2010): Risk of invasive breast cancer after lobular intra-epithelial neoplasia: Review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 36, 604–609

Aroner SA, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Colditz GA, Tamimi RM (2010): Columnar cell lesions and subsequent breast cancer risk: a nested case-control study. *Breast Cancer Res* 12, R61

Aroner SA, Collins LC, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ, Rosner BA, Hankinson SE, Tamimi RM (2013): Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res Treat* 139, 277–285

Azzopardi JG (1983): Benign and malignant proliferative epithelial lesions of the breast; a review. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19, 1717–1720

Bartoli C, Zurrada S, Veronesi P, Bono A, Chiesa F, Cosmacini P, Clemente C (1990): Small sized phyllodes tumor of the breast. *Eur J Surg Oncol* 16, 215–219

Bässler R, Zahner J (1989): Über Rezidive und Metastasen des Cystosarcoma phylloides (Phylloider Tumor, WHO). *Geburtsh Frauenheilk* 49, 1–10

Bauer VP, Ditkoff BA, Schnabel F, Brenin D, El-Tamer M, Smith S (2003): The Management of Lobular Neoplasia Identified on Percutaneous Core Breast Biopsy. *Breast J* 9 (1), 4–9

Baxter N (2001): Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *Can Med Assoc J*: 164, 1837–1846

Becker AK, Gordon PB, Harrison DA, Hassell PR, Hayes MM, van Niekerk D, Wilson CM (2013): Flat Ductal Intraepithelial Neoplasia 1A Diagnosed at Stereotactic Core Needle Biopsy: Is Excisional Biopsy Indicated? *Am J Roentgenol* 200, 682–688

Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB (2004): Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233 (3), 830–849

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ et al. (2008): Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 299 (18), 2151–2163

Böcker W: Preneoplasia of the breast: A new conceptual approach to proliferative breast disease. 1. Auflage; Saunders Elsevier, München 2006

Böcker W, Decker T: Benigne proliferative Erkrankungen; In: Klöppel G, Kreipe H, Remmele W, Dietel M (Hrsg.): Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. 3. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2013, 34–65

Böcker W, Decker T: Intraepitheliale Neoplasien In: Klöppel G, Kreipe H, Remmele W, Dietel M (Hrsg.): Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. 3. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2013, 94–124

Bolmgren J, Jacobson B, Nordenström B (1977): Stereotaxic instrument for needle biopsy of the mamma. *Am J Roentgenol* 129 (1), 121–125

Bouté V, Goyat I, Denoux Y, Lacroix J, Marie B, Michels J (2006): Are the criteria of Tabar and Dean still relevant to radial scar? *Eur J Radiol* 60 (2), 243–249

Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH, Evans WP, Philpotts L, Deutch BM, Lechner MC, Lehrer D, Sylvan P, Hunt R et al. (2002): Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? *Am J Roentgenol* 179 (5), 1179–1184

Cardenosa G, Eklund GW (1991): Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology* 181 (3), 751–755

Chao T, Lo Y, Chen S, Chen M (2002): Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20, 64–71

Contarini O, Urdaneta LF, Hagan W, Stephenson SE (1982): Cystosarcoma phyllodes of the breast: a new therapeutic proposal. *Am Surg* 48 (4), 157–166

Degnim AC, King TA (2013): Surgical Management of high-risk breast lesions. *Surg Clin North Am* 93 (2), 329–340



El Yousef SJ, Alfidi RJ, Duchesneau RH, Hubay CA, Haaga JR, Bryan PJ, LiPuma JP, Ament AE (1983): Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast. *J Comput Assist Tomogr* 7 (2), 215–218

Ellis IO (2010): Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol* 23 (2), 1-7

El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AHS, Evans AJ, Ellis IO (2008): Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology* 53, 650–657

Elsheikh TM, Silverman JF (2005): Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 29, 534–543

Engel J, Kerr J, Hölzel D (2002): Breast screening row overlooks basic medical facts. *Breast* 11, 460–461

Estabrook A (1993): Are patients with solitary or multiple intraductal papillomas at higher risk of developing breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 2, 45–56

Feder JM, Paredes ES de, Hogge JP, Wilken JJ (1999): Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 19, 11-26

Fischer U (2007): Qualitätssicherung „MR-gesteuerte Interventionen“. Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft. Konsensus 2007

Fischer U: Atlas der MR-Mammografie: Hochauflösende Mamma-MRT. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2010

Fischer U, Baum F: Trainer Mammadiagnostik: Fallsammlung. Thieme, Stuttgart 2005

Fischer U, Baum F: Diagnostische Interventionen der Mamma. Thieme, Stuttgart New York 2008

Fischer U, Baum F: Moderne Mammadiagnostik. ABW Wiss.-Verl., Berlin 2010

Fischer U, Kuhl C (2013): Paradigmenwechsel in der Mammadiagnostik im Zeitalter der Mamma-MRT. *Radiologie up2date* 13, 245–258

Fischer U, Heyden D von, Vosschenrich R, Vieweg I, Grabbe E (1993): Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Fortschr Röntgenstr* 158 (4), 287–292

Fischer U, Baum F, Vosschenrich R, Grabbe E (2002): Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 12, 1087–1092

- Fischer U, Schwethelm L, Baum F, Luftner-Nagel S, Teubner J (2009): Aufwand, Zuverlässigkeit und histologische Ergebnisse der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie suspekter Mammabefunde – retrospektive Auswertung von 389 Interventionen. *Fortschr Röntgenstr* 181 (8), 774–781
- Fisher ER, Palekar AS, Kotwal N, Lipana N (1979): A nonencapsulated sclerosing lesion of the breast. *Am J Clin Pathol* 71, 240–246
- Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C (2004): Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology* 231 (3), 813–819
- Franzén S, Zajicek J (1968): Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 7, 241–262
- Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ (1998): Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 22, 1521–1527
- Frese H: Das Milchgangspapillom der weiblichen Brust: Wertigkeit der Diagnostik und Therapie. Med. Diss. Greifswald 2007
- Gendler LS, Feldman SM, Balassanian R, Riker MA, Frencher SK, Whelan DB, Anne S, Gross JD, Cohen J, Boolbol SK (2004): Association of breast cancer with papillary lesions identified at percutaneous image-guided breast biopsy. *Am J Surg* 188 (4), 365–370
- Georgian-Smith D, Lawton TJ (2001): Calcifications of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 176 (5), 1255–1259
- Goldstein NS, O'Malley BA (1997): Cancerization of small ectatic ducts of the breast by ductal carcinoma in situ cells with apocrine snouts: a lesion associated with tubular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 107 (5), 561–566
- Göttling A: Minimal-invasive Biopsieverfahren im Mammographie-Screening: Stellenwert und Ergebnisse. Med. Diss. Berlin 2013
- Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, Joyce J, Sawka C (2002): Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 11 (3), 228–235
- Grunwald S, Ohlinger R, Schwesinger G, Köhler G, Kühl A, Schimming A (2004): Radiäre Narbe/komplex sklerosierende Läsion der weiblichen Brustdrüse: Wertigkeit der Sonographie in der non-invasiven Diagnostik. *Ultraschall in Med* 25,
- Guillot E, Couturaud B, Reyrol F, Curnier A, Ravinet J, Laé M, Bollet M, Pierga J, Salmon R, Fitoussi A (2011): Management of Phyllodes Breast Tumors. *Breast J* 17, 129–137

- Haagensen CD, Stout AP, Phillips JS (1951): The papillary neoplasms of the breast. I. Benign intraductal papilloma. *Ann Surg* 133, 18–36
- Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW et al. (2005): Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *New Engl J Med* 353, 229–237
- Harvey JM, Sterrett GF, Frost FA (2002): Atypical ductal hyperplasia and atypia of uncertain significance in core biopsies from mammographically detected lesions: correlation with excision diagnosis. *Pathology* 34, 410–416
- Hayes DF (2007): Clinical practice. Follow-up of Patients with Early Breast Cancer. *New Engl J Med* 356 (24), 2505–2513
- Heller H, Hähnel S: Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen: Empfehlung der Strahlenschutzkommission (Berichte der Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit). 2. Auflage; Schnelle, Berlin 2012
- Heller SL, Moy L (2012): Imaging features and management of high-risk lesions on contrast-enhanced dynamic breast MRI. *Am J Roentgenol* 198 (2), 249–255
- Helvie MA, Hessler C, Frank TS, Ikeda DM (1991): Atypical hyperplasia of the breast: mammographic appearance and histologic correlation. *Radiology* 179 (3), 759–764
- Heywang S, Fenzl G, Edmaier M, Eiermann W, Bassermann R, Kruschke I (1985): Kernspintomographie in der Mammadiagnostik. *Fortschr Röntgenstr* 143 (8), 207–212
- Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Kruschke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J (1986): MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 10, 199–204
- Heywang-Köbrunner S, Hacker A, Sedlacek S (2010): Kontrastmittel-MRT der Brust bei Staging und Früherkennung: Wo benötigen wir sie? *Geburtsh Frauenheilk* 70, 184–193
- Hopkins ML, McGowan TS, Rawlings G, Liu F, Fyles AW, Yeoh JL, Manchul L, Levin W (1994): Phylloides tumor of the breast: A report of 14 cases. *J Surg Oncol* 56, 108–112
- Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S (2007): Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *Br J Cancer* 96 (8), 1253–1257
- Hungermann D, Decker T, Bürger H, Kersting C, Böcker W (2006): Papilläre Tumoren der Mamma. *Pathologe* 27 (5), 350–357
- Ibarra JA (2006): Papillary lesions of the breast. *Breast J* 12 (3), 237–251

- Ibrahim AE, Bateman AC, Theaker JM, Low JL, Addis B, Tidbury P, Rubin C, Briley M, Royle GT (2001): The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impalpable breast lesions. *J Clin Pathol* 54 (2), 121–125
- Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein SI, Shepard 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
- Jakate K, Brot M de, Goldberg F, Muradali D, O'Malley FP, Mulligan AM (2012): Papillary Lesions of the Breast. *The American Journal of Surgical Pathology* 36, 544–551
- Jiao YF, Nakamura S, Oikawa T, Sugai T, Uesugi N (2001): Sebaceous gland metaplasia in intraductal papilloma of the breast. *Virchows Arch.* 438, 505–508
- Kaiser W, Zeitler E (1985): Kernspintomographie der Mamma - Erste klinische Ergebnisse. *Röntgenpraxis* 38, 256–262
- Kaiser W, Zeitler E (1986a): Kernspintomographie der Mamma - Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil I: Untersuchungsverfahren. *Fortschr Röntgenstr* 144 (4), 459–465
- Kaiser W, Zeitler E (1986b): Kernspintomographie der Mamma: Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil II: Diagnostik. *Fortschr Röntgenstr* 144 (4), 572–579
- Kessinger A, Foley JF, Lemon HM, Miller DM (1972): Metastatic cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 4 (2), 131–147
- Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Halberg F, Somerfield MR, Davidson NE (2006): American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol.*24 (31), 5091–5097
- Kim MJ, Kim E, Oh KK, Park B, Kim H (2006): Columnar cell lesions of the breast: mammographic and US features. *Eur J Radiol* 60, 264–269
- Kinoshita T, Fukutomi T, Kubochi K (2004): Magnetic resonance imaging of benign phyllodes tumors of the breast. *Breast J* 10, 232–236
- Kollias J, Evans AJ, Wilson AR, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW (2000): Value of contralateral surveillance mammography for primary breast cancer follow-up. *World J Surg* 24 (8), 983-989
- Kösters JP, Gøtzsche PC (2003): Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2) CD003373
- Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Wardelmann E, Schild HH (2001): MR imaging--guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone. *Radiology* 220 (1), 31–39

Kuhl C, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH (2007): MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 370, 485–492

Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, Konig R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D et al. (2010): Prospective Multicenter Cohort Study to Refine Management Recommendations for Women at Elevated Familial Risk of Breast Cancer: The EVA Trial. *J Clin Oncol* 28 (9), 1450–1457

Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen A, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, Greco M, Houlston RS, Kuhl CK, Kurtz J et al. (2006): The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 42, 2205–2211

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ: WHO classification of tumours of the breast. 4. Auflage; International agency for research on cancer, Lyon 2012

Lauterbur PC (1973): Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242, 190–191

Lee AHS, Denley HE, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Vujovic P, Macmillan RD, Evans AJ (2003): Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). *Histopathology* 42, 331–336

Lee KA, Zuley ML, Chivukula M, Choksi ND, Ganott MA, Sumkin JH (2012): Risk of Malignancy When Microscopic Radial Scars and Microscopic Papillomas Are Found at Percutaneous Biopsy. *Am J Roentgenol* 198 (2), W141-145

Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, Pisano E, Schnitt SJ, Gatsonis C, Schnall M (2005): Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 103, 1898–1905

Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008; Zuckschwerdt, München 2008

Leitlinie Mammakarzinom: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012; Zuckschwerdt, Germering 2012

Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, Frost MH, Visscher DW (2006): An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 30, 665–672

Li CI, Daling JR, Malone KE (2005): Age-Specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 (4), 1008–1011

Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD (1996): Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 198 (1), 121–124

- Liberman L, Feng T, Dershaw D, Morris E, Abramson A (1998): US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 208 (3), 717–723
- Linda A, Zuiani C, Furlan A, Londero V, Girometti R, Machin P, Bazzocchi M (2010): Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: How often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant? *Am J Roentgenol* 194 (4), 1146–1151
- López-Medina A, Cintora E, Múgica B, Operé E, Vela AC, Ibañez T (2006): Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. *Eur Radiol* 16, 1803–1810
- Loprinzi C (2004): Follow-up care after breast cancer treatment. *Mayo Clin Womens Healthsource* 8 (9), suppl 1-2
- Lv M, Zhu X, Zhong S, Chen W, Hu Q, Ma T, Zhang J, Zhang X, Tang J, Zhao J et al. (2014): Radial scars and subsequent breast cancer risk: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9 (7), e102503
- Madjar H: Kursbuch Mammasonographie: Ein Lehrbuch nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 2. aktualisierte Auflage; Thieme, Stuttgart 2005
- Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz JP, Bader W, Schulz-Wendtland R, Degenhardt F (2006): BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust--Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall Med* 27, 374–379
- Madjar H, Becker S, Doubek K, Horchler T, Mendoza M, Moisisidis-Tesch C, Näther B, Niebling K, Pröls U, Schardt A (2010): Bedeutung der Mammasonografie für die Brustkrebsfrüherkennung in der gynäkologischen Praxis. *Ultraschall in Med* 31, 289–295
- Manfrin E, Remo A, Falsirollo F, Reghellin D, Bonetti F (2008): Risk of neoplastic transformation in asymptomatic radial scar. Analysis of 117 cases. *Breast Cancer Res Treat* 107, 371–377
- Mansfield P, Maudsley AA (1976): Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR. *Phys Med Biol* 21, 847–852
- Mansfield P, Maudsley AA (1977): Planar spin imaging by NMR. *J Magn Reson* (1969) 27 (1), 101–119
- Marquet KL, Wolter M, Handt S, Rath W, Stressig R, Kozlowski P, Funk A (2002): Mammasonographische Dignitätskriterien unter besonderer Berücksichtigung der Tumorgöße. *Ultraschall Med* 23 (6), 383–387
- Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, Colditz GA (1997): Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6 (5), 297–301

Martin HE, Ellis EB (1930): Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 92 (2), 169–181

Mesurolle B, Perez JCH, Azzumea F, Lemercier E, Xie X, Aldis A, Omeroglu A, Meterissian S (2014): Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: Frequency, final surgical outcome and factors associated with underestimation. *Am J Roentgenol* 202 (6), 1389–1394

Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans DB, Hughes K (2002): Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 95 (4), 713–723

Mitnick JS, Vazquez MF, Harris MN, Roses DF (1989): Differentiation of radial scar from scirrhous carcinoma of the breast: Mammographic-pathologic correlation. *Radiology* 173 (3), 697–700

NHSBSP (2001) Non operative diagnosis subgroup of the National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology: Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. NHSBSP publ no 50; Sheffield 2001

Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S: Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland: Systematische Suche nach Informationen zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand und Bewertung der Evidenz zur Aktualisierung und Überarbeitung. Band 31; Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin 2007.

Oberman HA (1965): Cystosarcoma phyllodes; A clinicpathologic study of hypercellular periductal stromal neoplasms of the breast. *Cancer* 18, 697–710

O'Malley FP, Pinder SE: Breast pathology. Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh 2006

Oyama T, Iijima K, Takei H, Horiguchi J, Iino Y, Nakajima T, Koerner F (2000): Atypical cystic lobule of the breast: An early stage of low-grade ductal carcinoma in-situ. *Breast Cancer* 7 (4), 326–331

Page JE, Williams JE (1991): The radiological features of phylloides tumour of the breast with clinico-pathological correlation. *Clin Radiol* 44, 8–12

Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS (1985): Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 55, 2698–2708

Page DL, Dupont WD, Jensen RA (1996): Papillary apocrine change of the breast: associations with atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5, 29–32

Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Simpson JF (2003): Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 361, 125–129

- Pandey S, Kornstein MJ, Shank W, Paredes ES de (2007): Columnar cell lesions of the breast: Mammographic findings with histopathologic correlation. *Radiographics* 27, 79
- Patani N, Mokbel K (2008): The utility of MRI for the screening and staging of breast cancer. *Inter J Clin Prac* 62, 450–453
- Perfetto F, Fiorentino F, Urbano F, Silecchia R (2009): Adjunctive diagnostic value of MRI in the breast radial scar. *Radiol Med* 114, 757–770
- Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselman J, Anderson I, Taourel P (2006): Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer* 106, 982–990
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (2008): European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol* 19 (4), 614-22
- Peyster R, Kalisher L (1979): Galactography. *Rev Interam Radiol* 4, 57–61
- Pietruszka M, Barnes L (1978): Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer* 41, 1974–1983
- Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, Hanna LA, Conant EF, Fajardo LL, Bassett LW et al. (2008): Diagnostic Accuracy of Digital versus Film Mammography: Exploratory Analysis of Selected Population Subgroups in DMIST 1. *Radiology* 246, 376–383
- Plantade R, Gerard F, Hammou J (2006): Les tumeurs papillaires non malignes du sein: Quelle prise en charge après diagnostic percutané ? *J Radiol* 87 (3), 299–305
- Reinfuss M, Mituś J, Duda K, Stelmach A, Ryś J, Smolak K (1996): The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 77, 910–916
- Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH (2012): Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: Imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol* 19, 914–921
- Renshaw AA, Cartagena N, Derhagopian RP, Gould EW (2002): Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is not associated with an increased risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma. *Am J Clin. Pathol* 117, 797–799
- Resetskova E, Edelweiss M, Albarracin CT, Yang WT (2011): Management of radial sclerosing lesions of the breast diagnosed using percutaneous vacuum-assisted core needle biopsy: Recommendations for excision based on seven years of experience at a single institution. *Breast Cancer Res Treat* 127 (2), 335–343



- Revel D, Brasch RC, Pajanen H, Rosenau W, Grodd W, Engelstad B, Fox P, Winkelhake J (1986): Gd-DTPA contrast enhancement and tissue differentiation in MR imaging of experimental breast carcinoma. *Radiology* 158, 319–323
- Rosen EL, Bentley RC, Baker JA, Soo MS (2002): Imaging-guided core needle biopsy of papillary lesions of the breast. *Am J Roentgenol* 179, 1185–1192
- Rosen PP (1999): Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 23, 1561
- Rosen PP: *Rosen's breast pathology*. 3. Auflage; Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009
- Rosen PP, Braun DW, Lyngholm B, Urban JA, Kinne DW (1981): Lobular carcinoma in situ of the breast: Preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and contralateral breast biopsy. *Cancer* 47, 813–819
- Rosenthal DL (1986): Breast lesions diagnosed by fine needle aspiration. *Pathol Res Pract* 181, 645–656
- Ross RJ, Thompson JS, Kim K, Bailey RA (1982): Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology* 143, 195–205
- Sandison AT (1958): A study of surgically removed specimens of breast, with special reference to sclerosing adenosis. *J Clin Pathol* 11, 101–109
- Sapino A, Frigerio A, Peterse JL, Arisio R, Coluccia C, Bussolati G (2000): Mammographically detected in situ lobular carcinomas of the breast. *Virchows Arch.* 436, 421–430
- Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S et al. (2011): Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the High Breast Cancer Risk Italian 1 Study). *Invest Radiol* 46, 94–105
- Saremian J, Rosa M (2012): Solid papillary carcinoma of the breast: a pathologically and clinically distinct breast tumor. *Arch Pathol Lab Med* 136, 1308–1311
- Schrading S, Kuhl CK (2008): Mammographic, US and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 246, 58–70
- Senn Bahls E, Dupont Lampert V, Oelschlegel C, Senn H (2006): Multitarget stereotactic core-needle breast biopsy (MSBB)-an effective and safe diagnostic intervention for non-palpable breast lesions: a large prospective single institution study. *Breast* 15, 339–346
- Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR (2003): The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 5, 258–262

- Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S (2006): Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie. *Pathologe* 27, 373–380
- Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Izadi M, Jebsen IN, Jahr G, Krager M et al. (2013): Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 267, 47–56
- Sohn C, Blohmer J: *Mammasonographie: Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2009
- Sohn VY, Causey MW, Steele SR, Keylock JB, Brown TA (2010): The treatment of radial scars in the modern era - surgical excision is not required. *Am Surg* 76, 522–525
- Solorzano S, Mesurolle B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldis A, Meterissian S (2011): Flat epithelial atypia of the breast: Pathological-radiological correlation. *Am J Roentgenol* 197, 740–746
- Stat Bite Age-Adjusted SEER (2013): Breast cancer incidence rates all ages, all races, female (2000-2009). *J Natl Cancer Inst* 105, 512
- Sudarshan M, Meguerditchian A, Mesurolle B, Meterissian S (2011): Flat epithelial atypia of the breast: Characteristics and behaviors. *Am J Surg* 201 (2), 245–250
- Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Massey HD, Shaw de Paredes ES (2007): Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology* 242(1), 58–62
- Tabár L, Dean PB, Tot T: *Teaching atlas of mammography*, 4. Auflage; Thieme, Stuttgart New York 2012
- Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, Wang X, Mao J, Shen X (2012): Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur J Radiol* 81 (1), e62-69
- Tavassoli F, Devilee P: *Pathology and Genetics: Tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours series - Volume IV*. 1. Auflage; IARC Press, Lyon 2003
- Tse GM, Tan P, Pang ALM, Tang APY, Cheung HS (2007): Calcification in breast lesions: pathologists' perspective. *J Clin Pathol* 61, 145–151
- Ueng S, Mezzetti T, Tavassoli FA (2009): Papillary neoplasms of the breast: A review. *Arch Pathol Lab Med* 133, 893–907
- Umpleby HC, Moore I, Royle GT, Guyer PB, Taylor I (1989): An evaluation of the preoperative diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes. *Ann R Coll Surg Engl* 71, 285–288
- Urban JA (1967): Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 20 (11), 1867–1870

- Valdes EK, Tartter PI, Genelus-Dominique E, Guilbaud D, Rosenbaum-Smith S, Estabrook A (2006): Significance of papillary lesions at percutaneous breast biopsy. *Ann Surg Oncol* 13 (4), 480–482
- Verschraegen C, Vinh-Hung V, Cserni G, Gordon R, Royce ME, Vlastos G, Tai P, Storme G (2005): Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Ann Surg* 241 (2), 309–318
- Vorherr H, Vorherr UF, Kutvirt DM, Key CR (1985): Cystosarcoma phyllodes: Epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy, and survival. *Arch Gynecol* 236 (3), 173–181
- Weidner N (1995): Malignant breast lesions that may mimic benign tumors. *Semin Diagn Pathol* 12 (1), 2–13
- Weigel S (2010): B3 Läsionen im Screening – Häufigkeiten und Strategien: Ergebnisse der Screening-Einheit des Referenzzentrums Münster. *Fortschr Röntgenstr* 182, RK208\_3
- Weigel S, Girnus R, Czwoydzinski J, Decker T, Spital S, Heindel W (2007): Digital mammography screening: average glandular dose and first performance parameters. *Fortschr Röntgenstr* 179 (9), 892–895
- Weigel S, Decker T, Korsching E, Wöstmann A, Hungermann D, Böcker W, Tio J, Roterberg K, Heindel W (2010): B3 Läsionen im digitalen Mammografie-Screening-Programm: Risikostratifizierung mammographischer und pathologischer Befunde. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 7, A187
- Weigel S, Decker T, Korsching E, Biesheuvel C, Wöstmann A, Böcker W, Hungermann D, Roterberg K, Tio J, Heindel W (2011): Minimal invasive biopsy results of "Uncertain Malignant Potential" in digital mammography screening: High prevalence but also high predictive value for malignancy. *Fortschr Röntgenstr* 183 (8), 743–748
- Weigel S, Decker T, Heindel W (2012): Bildgebung und Vorgehen bei präinvasiven Läsionen der Mamma. *Radiologie up2date* 12 (2), 127–140
- Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W (1984): Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med* 16, 167–172
- Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG (1975): An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 55 (2), 231–273
- Wells CA, Amendoeira I., Apostolikas N., Bellocq JP., Bianchi S., Boecker W., Borisch B., Bussolati G., Connolly CE., Cserni G et al.: Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. 4.Auflage; Luxemburg 2006

Yarnold J (2009): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. National Institute for Health and Clinical Excellence guideline 2009. Clin Oncol 21, 159–160

Zweifel P, Payr E (1927): Die Klinik der bösartigen Geschwülste. Br J Surg 14 (56), 687

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Uwe Fischer für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung.