

**Korrelation präoperativer Stanzbiopsien mit dem  
nachfolgendem Tumorexcidat bei Mammatumoren  
- eine retrospektive Studie.**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Christoph Peter Gerlach  
aus Grimma

2009

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Vogel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Walther Kuhn

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.03.2009

Institut für Pathologie Troisdorf  
Prof. Dr. med. J. Vogel

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Meinen Eltern gewidmet -  
für ihre uneingeschränkte Unterstützung in allen Dingen des Lebens.



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Zielstellung</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>3. WHO – Klassifikation der Mammatumoren B-Klassifikation histologischer Befunde an Stanzbiopsien</b>	<b>19</b>
<b>4. Material und Methode</b>	<b>24</b>
4.1 Untersuchungsgut und Auswertung	24
4.2 Grading an Stanzbiopsie und Excidat	25
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
5.1 Mammastanzbiopsien gesamt	27
5.2 Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis	29
5.2.1 Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis, kein Korrelat für einen Herdbefund	29
5.2.2 Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis, Korrelat für einen Herdbefund	31
5.3 Stanzbiopsie mit nicht eindeutig klassifizierbaren malignen bzw. malignitätsverdächtigen Befund	32
5.4 Nicht-invasive Carcinome	34
5.4.1 Ductales Carcinoma in situ (DCIS)	34
5.4.2 Lobuläres Carcinoma in situ (lobuläre Neoplasie)	38
5.5 Invasive Carcinome	38
5.5.1 Invasiv-ductales Carcinom NOS	38
5.5.2 Invasiv-ductales Carcinom mit ductaler in-situ Komponente	43
5.5.3 Gemischt invasiv-ductal und -lobuläres Carcinom	46
5.5.4 Gemischt invasiv-ductal und -lobuläres Carcinom mit ductaler in-situ Komponente	47
5.5.5 Invasiv-lobuläres Carcinom	47
5.5.6 Invasiv-lobuläres Carcinom mit lobulärer in-situ Komponente	50
5.5.7 Invasiv tubulo-lobuläres Carcinom	50
5.5.8 Mucinöses Carcinom	51
5.5.9 Inflammatorisches Carcinom	52
5.6 Tabellarische Übersicht der eigenen Ergebnisse	53

<b>6. Diskussion</b>	<b>61</b>
6.1 Erforderliche Menge des Untersuchungsgutes	61
6.2 Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte der Methode	64
6.3 Stanzbiopsien mit benignem Befund	67
6.4 Stanzbiopsien mit malignem Befund	68
6.4.1 In-situ Carcinome	68
6.4.2 Invasive Carcinome	72
6.4.3 Grading	76
6.4.4 Lymphangiosis carcinomatosa	78
6.5 Stanzbiopsien mit nicht eindeutig klassifizierbarem malignem bzw. malignitätsverdächtigem Befund	79
6.6 Schlussfolgerungen	81
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
<b>8. Anhang: Histologische Bilder</b>	<b>84</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>89</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>120</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	atypische duktale Hyperplasie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
Ca	Carcinom
CNB	Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie
DCIS	ductales Carcinoma in situ
FNAC	Feinnadel-Aspirationscytologie
G 1- 3	histologische Malignitätsgrade
HPF	high power fields
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
MALT	mucosa associated lymphatic tissue
MR	Magnetresonanztomographie
NHS	National Health System
NOS	not otherwise specified
TNM	Tumorklassifikation International Union Against Cancer 2002
VNB	vakuum-assistierte Stanzbiopsie
WHO	World Health Organisation

## 1. Zielstellung

Ziel der Arbeit ist es, die Aussagefähigkeit von morphologischen prognostischen Parametern, die durch die histologische Untersuchung von Stanzbiopsien aus Mammaläsionen gewonnen wurden, sowie Spezifität und Sensitivität dieser Methode zu überprüfen. Hierzu wurden die Befunde, die anhand der Untersuchung der Stanzbiopsien gewonnen wurden, den an den nachfolgenden Excisionen erhobenen gegenübergestellt und mit den Ergebnissen in der Literatur verglichen.

## 2. Einleitung

In den westlichen Ländern ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen [46]. In Deutschland liegt die Neuerkrankungsrate bei jährlich etwa 46000 Fällen [160]. Durch den Einsatz von Mammographie-Screening Programmen konnte das relative Risiko an Brustkrebs zu versterben, gesenkt werden [288]. Empfehlungen zufolge sollte deshalb jede Frau ab dem 30. Lebensjahr zur Mammographie-Vorsorge gehen [66, 166, 210]. Dies ist momentan die verlässlichste Methode, einen klinisch unerkannten Brustkrebs zu entdecken [182]. Eine entsprechende Leitlinie für deren Durchführung in Deutschland ist entwickelt und aktualisiert worden [6], aber nur bei 40 bis 60% der Fälle führen mammographischer Befund und klinische Symptomatik zur Diagnose eines Carcinomes [15]. Können Läsionen der Brust mammographisch oder sonographisch nicht sicher abgeklärt werden, ist eine Gewebeentnahme mit anschließender cytologischer oder histologischer Untersuchung erforderlich. Entscheidungsgrundlage für eine eventuell erforderliche bioptische Abklärung einer mammographisch auffälligen Läsion ist deren radiologische Einordnung entsprechend der BI-RADS®-Klassifikation [87]. Chirurgische Biopsien als initiales Verfahren zur Abklärung verdächtiger Brusttumore sind durch Stanzbiopsien abgelöst worden [5, 54, 55]. Perkutane Stanzbiopsien haben dies möglich gemacht, da so durch geringe invasive Interventionen Gewebeproben gewonnen werden können [66]. Sie stellen eine kostengünstige Alternative zur diagnostischen chirurgischen Excision dar [86]. Selbst in einem kleinen kommunalen Krankenhaus kann so ein Mammascreeing Programm mit Stanzbiopsien unter Kontrolle bildgebender Verfahren, insbesondere der Sonographie, für die Patientinnen eine sichere Diagnostik bieten [185].

Im Jahre 1856 veröffentlichte A. Th. Middeldorpf, Chirurg in Breslau, seinen Überblick über die Akidopeirastik [194]. Er gilt als der Begründer der Nadelpunktion zur Gewebegewinnung. H. Leyden führte 27 Jahre später die erste Lungenpunktion durch [81].

1978 publizierte Magarey eine Studie mit Stanzbiopsien von 50 Brusttumoren. Davon waren 39 maligne, bis auf einen konnten alle stanzbiopsisch richtig erkannt werden. Auch die restlichen elf benignen Tumoren wurden richtig diagnostiziert. Magarey kam zu dem Schluss, dass die Stanzbiopsie zwar eine gute Methode zur Diagnose von Mammacarcinomen sei, andere Methoden, wie z.B. die chirurgische Biopsie, aber besser geeignet wären um Brustkrebs auszuschließen [183].

Eine andere Methode Gewebe zur histologischen Diagnostik von Mammatumoren zu gewinnen, ist die Drillbiopsie. Sie ist technisch einfach durchführbar, liefert ausreichend Material auch für Schnellschnittdiagnose und Rezeptoranalyse und erspart Operationszeit. Sie bietet die Möglichkeit, zusammen mit der Patientin am Tage vor der Operation die definitive operative Therapie festzulegen [2, 3, 193, 241, 246]. Opri bestätigt, dass bei Berücksichtigung des klinischen und mammographischen Befundes diese Methode eine hohe Treffsicherheit aufweist. Bei 249 Carcinompatientinnen konnte in 95,5% der Fälle durch die histologische Untersuchung des Drillzylinders die Diagnose Carcinom gesichert oder aber der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines Carcinomes geäußert werden, in 4,4% wurden histologische Atypien beschrieben [208].

Eine der ersten ultraschallgesteuerten Biopsien ist in Schweden in Zusammenarbeit von Radiologen und Nephrologen durchgeführt worden [41]. 1982 wurde dann ein neues Biopsiegerät zur Verbesserung der true-cut Nadelbiopsie entwickelt. Dieses ermöglichte, dass alle Biopsien durch einen Untersucher unter Ultraschall-Kontrolle durchgeführt werden konnten [41, 178]. Mitte der 80iger Jahre wurde das Biopsiegerät hauptsächlich von Urologen in den USA zur ultraschallgesteuerten transrektalen Prostata-Biopsie eingesetzt, seit Ende der 80iger Jahre dann auch von den Radiologen für die Mamma-Stanzbiopsie. In den kommenden Jahren wurde die Methode der Stanzbiopsie, neben anderen Verfahren, immer weiter entwickelt [41, 263]. Durch die Entwicklung noch modernerer Biopsiegeräte steht eine einfach zu handhabende Methode zur Verfügung, die zuverlässige Diagnosen liefert [214, 215].

Seit 1997 werden in England Stanzbiopsien als Screening Methode im NHS Breast-Screening-Programm durchgeführt. Sogar in der Lernphase übertrafen die Ergebnisse des Verfahrens die bisherigen Standards des Programms [38].

Die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie wird unter Zuhilfenahme verschiedener bildgebender Verfahren eingesetzt, Stereotaxie und Sonographie. Diese beiden Methoden sind sicher, aussagekräftig und weniger traumatisch als die chirurgischen Biopsien [225]. Die Zahl der unklaren Befunde steigt, wenn die Stanzbiopsien nur unter Palpation anstatt unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden [293].

Ihr Einsatz eignet sich für palpable und nicht-palpable Tumoren [37, 39, 109]. Welche der beiden Bildgebungen verwendet wird, ist abhängig von Untersucher und Patient. Dagnieli hält stereotaktisch entnommene Proben für besonders geeignet [58]. Für Läsionen mit Kalzifikationen ist die Stereotaxie geeigneter, während die Vorteile der Sonographie in der Echt-Zeit Darstellung der Biopsienadel liegen. Außerdem ist kein ionisierendes Material notwendig und sie ist kostengünstiger als die Stereotaxie [167]. Die Nadelgröße sollte hierzu nicht kleiner als 14-Gauche sein, da mit kleineren Nadeln schlechtere Ergebnisse in Bezug auf Sensitivität und Korrelation mit den Operationspräparaten erzielt werden [18, 202]. Ihre Verwendung kann die Notwendigkeit der offenen Biopsie bei radiologisch benignen, wahrscheinlich benignen und unklaren Befunden erübrigen [195]. Auch Hung et al. bestätigten in ihrer Arbeit, dass durch die Stanzbiopsie weniger offene Biopsien notwendig sind, ohne dass dabei diagnostische Genauigkeit eingebüßt wird [135]. Dementsprechend nehmen Mammastanzbiopsien einen hohen Anteil im Untersuchungsgut Pathologischer Institute ein [155]. Die Diagnosen spezialisierter Pathologen und nicht-spezialisierter Pathologen stimmen hierbei in 88% überein [274]. Adler weist jedoch darauf hin, dass auch bei dieser Methode einzelne falsch-negative Befunde auftreten können [4]. Die histologische Diagnose einer atypischen ductalen Hyperplasie in der Stanzbiopsie erfordert weiterhin die weitere Abklärung durch chirurgische Excisionsbiopsie [22, 33].

Andere Arbeiten zeigen aber, dass dieses Verfahren eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Diagnostik von sowohl benignen als auch malignen Tumoren aufweist [1, 8].

1994 wurde die vakuum-assistierte Stanzbiopsie (VNB) eingeführt [68]. Dies ist eine verlässliche Methode, um invasive Mammacarcinome zu erkennen. Im Vergleich mit der core-needle Biopsie ist die vakuum-assistierte Stanzbiopsie das bessere Verfahren, da weniger technische Fehler auftreten und im Gegensatz zu ersterer immer Material zur Diagnostik gewonnen wird. Bei Anwendung der core-needle Biopsie wird bei 2,1% der Fälle kein verwert-

bares bzw. diagnostisch ausreichendes Material gewonnen [96]. Auch Ciatto et al. und Fahrbach et al geben an, dass bei der automatisierten core-needle Biopsie die Unterbewertung höher ist als bei der vakuum-assistierten Stanzbiopsie [51, 96]. Aufgrund dieser Tatsache wird vielen Stanzbiopsien ein unklares malignes Potential zugesprochen. Würde mittels vakuum-assistierter Stanzbiopsie mehr Material gewonnen, könnten viele Läsionen bereits in der Stanzbiopsie als benigne beurteilt werden [44]. Das Verfahren ist eine ideale Ergänzung zur Diagnose mammographisch unklarer Läsionen [74], eine sorgfältige und regelmäßige Nachkontrolle zum Ausschluss falsch-negativer Histologien ist jedoch auch bei Verwendung einer 11-Gauge Nadel unerlässlich [75]. Orel et al. berichteten 2006 über erste Erfahrungen bei der Verwendung einer 9-Gauge Nadel unter Magnetresonanz-Kontrolle [209]. Aber auch die Anwendung der stereotaktischen vakuum-assistierten Biopsie schließt z.B. bei der Diagnose ductales Carcinoma in situ (DCIS) ein invasives Carcinom nicht absolut sicher aus [35]. Während Burak et al. der Meinung sind, dass 11-13% der verdächtigen Tumoren in der 11-Gauge vakuum-assistierten Stanzbiopsie unterbewertet und als atypische ductale Hyperplasie (ADH) oder DCIS eingestuft werden [40], vertreten Darling et al. die Meinung, dass durch Verwendung von 11-Gauge Nadeln Mammacarcinome, die in der Stanzbiopsie bei Verwendung der 14-Gauge Nadel noch als ADH oder DCIS eingestuft wurden, besser erkannt werden können [62]. Mit dieser Nadel lassen sich bei vakuum-assistierten Biopsien Läsionen auch komplett entfernen [100, 184], was in der Anfangsphase aber nur für kleine und benigne Prozesse empfohlen wurde [244].

Vor- und Nachteile der Stanzbiopsie als diagnostische Methode zur Abklärung von Mammatumoren wurden mehrfach untersucht. Besonders im Vergleich mit der Feinnadel-Aspirationscytologie (FNAB) - siehe unten - zeigt sich, dass die Sensitivität in der Diagnose invasiver Carcinome bei der Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie höher ist [144]. Hinzu kommt, dass keine zusätzliche Spezialausbildung des Pathologen erforderlich ist und durch Gewinnung von Gewebe weitere Informationen über die Läsion gesammelt werden können [18, 104]. Problematisch können jedoch Stanzbiopsien von Tumoren kleiner als fünf Millimeter sein. Möglicherweise werden diese durch die Biopsie komplett entfernt oder maskiert und sind dann mittels Ultraschall nicht mehr zu lokalisieren [159].

Mayer et al. verglichen histologische und immunhistochemische Ergebnisse sowie die Proliferationsmarkerexpression von Stanzbiopsien mit postoperativen Befunden. Sie kamen zu dem Schluss, dass die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie eine komplikationsarme Methode zur Abklärung von Herdbefunden sei [186]. Insbesondere die Bestimmung der Cytokeratinmarker 5/6 ist ein gutes Hilfsmittel zur Diagnose einer atypischen ductalen Hyperplasie

[204]. Auch Dershaw bestätigt die Komplikationsarmut dieser Methode [70]. Anhand der Gewebeproben könne bei malignen Befunden eine weitergehende Diagnostik wie Hormonrezeptor- und Proliferationsmarkerbestimmung in einem hohen Prozentsatz zuverlässig durchgeführt werden [186, 271]. Douglas-Jones et al. bestätigen dies für die Östrogen-Rezeptor-Expression, finden jedoch, dass diese in der Stanzbiopsie höher ist, als im excidierten Tumor [82]. Fentiman et al. geben dagegen an, dass sich bei Rezeptorbestimmungen in den true-cut Biopsaten mehr Progesteron-positive Tumoren finden, als nach chirurgischer Excision des Tumors [98]. Selbst an Feinnadelbiopsien ist die Bestimmung von Rezeptoren und biochemische Analyse von Prognosemarkern verlässlich möglich [156, 231]. Aber auch zur Beurteilung des Responses bei neoadjuvanter Chemotherapie des fortgeschrittenen Mammacarcinomes kann die core-needle Biopsie eingesetzt werden [261]. Neuerdings kann sogar anhand der Stanzbiopsie durch die Bestimmung der Protein Expression mittels Immunoassays die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen vorhergesagt werden [242].

Elevecrog et al. untersuchten in einer Studie mit 100 Patientinnen die Genauigkeit der Stanzbiopsie und zeigten, dass diese der chirurgischen Biopsie ebenbürtig ist [94]. Andere Arbeiten bestätigen, dass dies eine sichere und genaue Methode zur Beurteilung von Mammaläsionen ist [257, 258, 287], durch die die Notwendigkeit chirurgischer Excisionen reduziert werden kann [48, 218].

Gründe, die gegen eine Abklärung von Mammaläsionen mittels Stanzbiopsie sprechen, sind unkooperative Patienten, kleine oder oberflächliche Läsionen  $< 1,0$  cm, Blutsekretion ohne mammographisch nachweisbaren Tumor, Läsionen die zu weit posterior bzw. zu oberflächlich liegen, die zu schlecht sichtbar sind, um stereotaktisch biopsiert werden zu können oder wenn ein entsprechender Patientenwunsch vorliegt [158].

Allerdings sollten folgende Fragen bei der Diagnostik mittels Stanzbiopsien kritisch berücksichtigt werden:

- a) ist das gewonnene Material repräsentativ für die gesamte Läsion,
- b) ist eine aussagekräftige Diagnose aufgrund des spärlichen Materials möglich,
- c) passen die histologischen Ergebnisse in den klinischen Gesamtkontext [28].

Diagnostische Probleme bereiten hierbei lobuläre und ductale Proliferationen, sklerosierende und papilläre Läsionen, fibroepitheliale sowie mikro- und minimal invasive Tumoren [131].

Ein weiteres Problem stellt die Gefahr von Lokalrezidiven infolge Impfmastasen durch Zellverschleppung nach Stanzbiopsien dar. 1992 berichten Harter et al. von einer Verschlep-

pung von Tumorzellen eines mucinösen Mammacarcinoms. Ihrer Meinung nach muss das erhöhte Risiko solcher Metastasen berücksichtigt werden [123]. Wegen der zu diesem Zeitpunkt unklaren Häufigkeit möglicher Impfmastasen empfahlen Garabau et al. im Jahre 1993 noch, die Stanzbiopsie so durchzuführen, dass der Stanzkanal bei der chirurgischen Exzision komplett entfernt werden könne [116]. In neueren Arbeiten wird dagegen deutlich, dass diese Gefahr nicht besteht [7, 49]. Diaz et al. berichten in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1999 von einer Häufigkeit von Tumorzellverschleppungen von 32%, allerdings haben die Zell Cluster diese Verschleppung nicht überlebt [73]. Knight et al. kamen zu dem Schluss, dass keine höheren Rezidivraten durch Zellerschleppungen nach Stanzbiopsien auftreten und halten die Stanzbiopsie weiterhin für die Methode der Wahl zur Diagnostik suspekter Brustläsionen [153]. In ihrer Arbeit aus dem Jahre 2001 kommen King et al. zu dem Schluss, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Stanzbiopsie und offener Biopsie in Bezug auf Tumor-Rezidive gibt [152]. Auch bei vakuum-assistierter Stanzbiopsie mittels 11-Gauge Nadeln sind Epithelverschleppungen selten, Liberman et al. beobachteten bei zwei von 28 DCIS-Läsionen eine Verschleppung benignen Epithels, während sich maligne Zellen nicht im Stanzkanal nachweisen ließen [174]. Nach Meinung von Stolier et al. kann jedoch eine kutane Aussaat bedeutsam werden, besonders wenn die Punktionsstelle außerhalb des betroffenen Quadranten und nicht im Bestrahlungsfeld liegt [262]. Youngson et al. fanden bei 28% in den Operationspräparaten nach Stanzbiopsie eine Verschleppung maligner Zellen, allerdings ging den Stanzbiopsien auch der Gebrauch von anderen Nadeln, z.B. zur Lokalanästhesie, voraus. Aber selbst bei Tumoren, bei denen die Lokalanästhesie mit einer 25-Gauge Nadel erfolgte, konnten Zellverschleppungen nachgewiesen werden, so dass davon auszugehen ist, dass diese durch die Stanzbiopsie verursacht wurden. Die klinische Relevanz muss jedoch in weiteren Studien überprüft werden [292].

Als weitere minimal-invasive Methode zur Abklärung palpabler und nicht-palpabler Brusttumoren steht die Feinnadel-Aspirationscytologie zur Verfügung [11, 31]. Die Ergebnisse der cytologischen Untersuchungen müssen auch hierbei mit den klinischen Diagnosen korreliert werden. Sind diese nicht konkordant, ist eine chirurgische Biopsie zur weiteren Abklärung indiziert [31]. Vorteil dieser Methode ist, dass durch die Möglichkeit einer Schnellfärbung die Diagnose schon nach zehn Minuten möglich ist. Hinzu kommt, dass die Aspirationscytologie, im Vergleich mit den anderen Stanzbiopsie-Methoden, aufgrund des kleineren Kalibers der Nadeln etwas weniger invasiv ist, kaum Narben hinterlässt und nur in seltenen Fällen traumatische Komplikationen verursacht [229]. Ihr Nachteil ist, dass sowohl ein geübter Kliniker, als auch ein gesondert ausgebildeter Cytologe zur Begutachtung benötigt werden. Daraus ergibt

sich auch, dass diese Methode nur in entsprechenden Zentren Anwendung findet [18, 19]. Weiterhin besteht die Gefahr der insuffizienten Materialgewinnung, die in der Literatur mit bis zu 54% angegeben wird [68]. Außerdem kann nicht zwischen in-situ und invasiven Carcinomen unterschieden werden [18]. Die Aspirations-Stanzbiopsie hat eine diagnostische Genauigkeit von 93%, ihre Sensitivität liegt bei 90% und die Spezifität bei 100% [273]. Die cytologische Untersuchung des Mamillensekretes trägt nur in seltenen Fällen zur Diagnose von Mammacarcinomen bei [245].

Die am häufigsten angewandten perkutanen Mammabiopsie-Verfahren sind die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie (CNB) und die Feinnadel-Aspirationscytologie (FNAC). Beide Techniken sind sowohl verlässlich als auch sicher, weisen eine hohe Genauigkeit auf und eignen sich somit zur präoperativen Abklärung von Mammatumoren [5, 117, 190, 221]. Durch diese weniger invasiven Verfahren ist die Gefrierschnitt-Methode weitgehend abgelöst worden [65, 112]. Die Immunhistochemie und die Möglichkeit weitere Schnittpräparate anfertigen zu können, haben dazu beigetragen die falsch-positiv Raten gegenüber der früher üblichen Gefrierschnitt-Methode zu senken [237]. Die gemeinsamen Vorteile der CNB, FNAC und vakuum-assistierten Nadelbiopsie (VNB) gegenüber der früher üblichen offenen chirurgischen Biopsie liegen, bei gleicher Indikation, in einer schnellen, minimal invasiven, für Patienten angenehmeren und genaueren Alternative [57], die eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist [206]. Die Methoden können auch ambulant durchgeführt werden und tragen somit dazu bei, Krankenhausbetten einzusparen [196]. Weiterhin tragen sie dazu bei, Kosten sowie Wartezeiten zu verringern [39, 68, 84, 118, 168, 169, 177, 191, 205, 205, 277]. Die Biopsie kann sogar am selben Tag wie die Mammographie durchgeführt werden [159]. Die Kosten der CNB liegen dabei zwischen denen der FNAC und der VNB [279].

Ob nun die CNB oder die FNAC die sensitivere Methode ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert [1616, 25, 26, 47, 50, 128, 163, 245, 249, 264, 275, 279, 282]. Elston et al. geben zu bedenken, dass die FNAC eine hohe Zahl falsch-positiver Diagnosen liefert [91]. Sowohl Duncan et al. als auch King et al. halten die perkutane Stanzbiopsie, assistiert durch bildgebende Verfahren, für die Methode der Wahl zur Abklärung mammographisch auffälliger Läsionen [85], Pijnappel et al. empfehlen die Verwendung der 14-Gauge Nadel zur Beurteilung von Läsionen, die nur aus Mikrokalk bestehen und bei allen anderen Veränderungen, um Malignität auszuschließen [225]. Dahlstrom et al. sehen in der Anwendung der stereotaktischen Stanzbiopsie die Methode der Wahl in einem Mamma-Screening Programm [59]. Sie ermöglicht eine definitive Diagnosefindung und erspart den Patientinnen mehrfache Operationen [150]. Bei benignen Befunden können offene Biopsien vermieden und bei gesichertem Carcinom kann die Therapie besser geplant werden [101, 259,

nom kann die Therapie besser geplant werden [101, 259, 277, 287]. Dadurch wird ermöglicht, ausreichend große primäre Excisionen zu planen und die Zahl von Nachoperationen wegen zu geringer Sicherheitsabstände zu senken [283]. Oftmals ist die Entscheidung zwischen perkutaner Stanzbiopsie und Feinnadel-Aspirationscytologie abhängig von den technischen Möglichkeiten und dem Erscheinungsbild des Tumors in der Mammographie. Um Mikrokalzifikationen zu identifizieren wird auch empfohlen, beide Methoden zu kombinieren [58]. Leifland et al. halten die Stanzbiopsie auch in der präoperativen Diagnostik eines DCIS für die überlegene Methode, deren Sensitivität allerdings durch den zusätzlichen Einsatz der Aspirationscytologie erhöht werden kann [163, 165, 176]. Durch die CNB ist eine Beurteilung der Architektur des Gewebes und der Bestimmung spezifischer benignen oder malignen Läsionen möglich, aber sie ist kostenintensiver und zeitaufwändiger [190]. Auch Ballo und Sneige kommen im Vergleich von Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie und Feinnadel-Aspirationscytologie zu dem Schluss, dass die Aspirationscytologie die kostengünstigere Methode von beiden sei [16]. Florentine et al. empfehlen eine Kombination aus Stanzbiopsie und Aspirationscytologie bei:

1. Läsionen, die verdächtig auf ein invasives Carcinom sind,
2. Untersuchungen der Axilla und
3. der Differenzierung von phylloiden Tumoren und Fibroadenomen.

Die Punktion sollte dabei idealerweise vom Cytopathologen selbst durchgeführt werden [103]. Hatada et al. sehen in der Kombination von ultraschallgesteuerter core-needle Biopsie und ebenfalls ultraschallgesteuerter Feinnadelaspirationscytologie eine Möglichkeit, die präoperative Diagnostik beim Mammacarcinom deutlich zu verbessern [126]. Barra Ade et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. In ihrer Untersuchungsserie zeigte sich, dass die Kombination der beiden Methoden bei Läsionen > 1,0cm die Diagnostik verbessern kann [17]. Hagedorn et al. sind dagegen der Meinung, dass die Cytologie eine schnelle diagnostische Orientierung erlaubt, aber nicht die zuverlässigere histologische Untersuchung ersetzen kann. Diagnostische oder therapeutische Entscheidungen sollten auf der Grundlage histologischer Befunde basieren [120]. Astall et al. geben an, dass das Ergebnis der Stanzbiopsie in mehr als 80% ausreichende Informationen für weiterreichende therapeutische Entscheidungen liefert [12].

Nach Anlauf et al. kann eine zusätzliche Imprint-Cytologie von Stanzbiopsaten weitere diagnostische Informationen liefern [10]. Perkutane Stanzbiopsien in Verbindung mit einem bildgebenden Verfahren (Mammographie oder Ultraschall) haben eine Sensitivität von

99,5%; die Kombination von beiden Bildgebungen mit zusätzlicher Biopsie erhöht die Sensitivität um 0,1%, die Sensitivitätssteigerung beruht hierbei ausschließlich auf dem Einsatz der Biopsie [52]. Die „long-throw“ 14-Gauge Nadeln liefern größere Gewebeproben und sind daher zu empfehlen [127].

Die Erfahrungen mit perkutanen Stanzbiopsien haben sich im Laufe der Jahre verbessert. Liberman et al. untersuchten über einen Zeitraum von sieben Jahren die Korrelation von Mamma-Läsionen in der Bildgebung und der Histologie. Ihre Ergebnisse zeigen, dass in den ersten beiden Jahren die Diskordanz signifikant höher war, insgesamt betrug die Abweichung beider Untersuchungsmethoden 3,1% (56 von 1785 Untersuchungen). Zusätzlich fanden sie heraus, dass bei der vakuum-assistierten Stanzbiopsie mittels 11-Gauge-Nadel die Diskonkordanz bei Mikrokalzifikationen geringer sei, bei Tumoren ist dies nicht der Fall [172]. Pearl et al. bestätigten, dass die vakuum-assistierte Stanzbiopsie mittels 11-Gauge-Nadel für Mikrokalzifikationen und asymmetrische Läsionen besser geeignet sei, während die Stanzbiopsie mittels 14-Gauge-Nadeln einen Vorteil bei der Biopsie von Tumoren aufweist [221]. Philpotts et al. sahen bei Verwendung der 11-Gauge Nadel eine höhere Unterbewertung der Befunde für Mikrokalzifikationen (16,3%) gegenüber von Tumoren (1,6%) [224]. Houssami et al. geben eine geringere Unterbewertung der Befunde in der Stanzbiopsie bei Verwendung der 11-Gauge im Vergleich mit der 14-Gauge Nadel an [134].

Meyer et al. berichten über die Ergebnisse von Stanzbiopsien bei 1836 Mammaläsionen von insgesamt 1643 Patientinnen mittels 11- bzw. 14-Gauge Nadeln unter Ultraschall-Kontrolle oder nach stereotaktischer Lokalisation. Auch nach ihren Ergebnissen ist die Stanzbiopsie unter Bildgebung eine verlässliche und komplikationsarme Alternative zur diagnostischen Excisionsbiopsie [191]. Zu ähnlichen Ergebnissen, insbesondere bei benignen Läsionen, kommen Burns et al. [42]. Als mögliche, allerdings seltene Komplikationen kann es zu Hämatomen oder Infektionen kommen [124]. Die Komplikationsrate bei anderen Methoden, wie z.B. die von Rappaport et al. angegebene, ist höher [233].

Eine hohe Korrelation (bis zu 93%) bezüglich der Diagnose von perkutaner Stanzbiopsie und chirurgischer Excision sprechen dafür, dass die Stanzbiopsie ein geeignetes Verfahren zur präoperativen Planung der Therapie unklarer Brustläsionen ist [45, 80, 211, 230]. Patientinnen nehmen hierfür auch längere Wartezeiten in Kauf [265]. Auch die Schnellschnittbegutachtung von Stanzbiopsien ist eine akkurate Methode, durch die die psychologische Belastung der Frauen gesenkt werden kann [200]. Nach aktuellen Leitlinien sollte diese aber an Stanzbiopsien nicht durchgeführt werden [6].

Auch in einer prospektiven Studie wurde eine Übereinstimmung des histologischen Befundes zwischen Stanzbiopsie und chirurgischer Biopsie in 83% gefunden, in 88% war das Ergebnis der Stanzuntersuchung diagnostisch ausschlaggebend für das weitere Vorgehen [55].

Seit Einführung der Stanzbiopsie ist die Häufigkeit der präoperativen Diagnose bei Mammaläsionen nach Litherland et al. um knapp 20% gestiegen, die Zahl der chirurgischen diagnostischen Biopsien sank um 64%. In 61% konnte durch die erste Feinnadel-Aspirationscytologie und in 74% durch die erste Stanzbiopsie ein maligner Tumor erkannt werden. Der histologische Vergleich mit den Operationspräparaten verdeutlicht, dass präoperativ um 43% häufiger ein DCIS und 12% häufiger ein invasiver Tumor erkannt werden konnte. Die Stanzbiopsie hat so dazu beigetragen, das Management von radiologisch erkannten Carcinomen signifikant zu verbessern [180]. Nach anderen Angaben sei die Erkennungsrate für Brustkrebs mehr als verdoppelt worden [240]. Invasive Carcinome und radiäre Narben werden von verschiedenen Pathologen sehr gut erkannt, das DCIS gut. Bei der Diagnose der atypischen Hyperplasien ergeben sich aber Schwierigkeiten. Die Klassifikation ductaler in-situ Carcinome und die Erwähnung von Prognosefaktoren bei invasiven Tumoren müssen verbessert werden [256]. Auch Bonk et al. fanden bei klar definierten Veränderungen eine sehr hohe Übereinstimmung der histologischen Befunde von verschiedenen Pathologen, insbesondere keine falsch-positiven Befunde bei Carcinomen [32].

Zahlreiche Arbeiten konnten zeigen, dass die Zusammenarbeit von interdisziplinären Teams in Screening-Programmen eine effektive Methode zur Erkennung von Mamma-Carcinomen ist [43, 129, 255], der Radiologe sollte bei der Diagnostik von Mammatumoren die Befunde koordinieren [219]. Die enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Pathologen ist unabdingbare Voraussetzung für die optimale Patientenbetreuung [129, 179, 291]. Alle Mitglieder dieses Teams müssen mit der allerneuesten Literatur und den modernsten Therapiemöglichkeiten vertraut sein [63]. Die aussagekräftigsten morphologischen Prognosefaktoren bei Mammacarcinomen sind Lymphknotenstatus, Malignitätsgrad und Tumorgröße; dabei ist der Malignitätsgrad der einzige in der Stanzbiopsie erfassbare Faktor [122]. Nach Genesti et al. ist der Mitose-Index der einzige prognostisch relevante Faktor hinsichtlich einer möglichen prognostischen Aussage für die 5-Jahres-Überlebensrate [111].

Der histopathologische Befund spielt eine Schlüsselrolle bei der Planung des optimalen Managements von Mammatumoren. Unvollständige oder verwirrende Befunde behindern diese. Der histopathologische Befund sollte daher die diagnostischen Kriterien in einer klinisch relevanten Art wiedergeben, er muss mit dem klinischen und radiologischen Befund in Ein-

klang gebracht werden können [130, 131, 132, 272]. Laut Rosen sollte der pathologische Befund der Stanzbiopsie vorrangig dazu dienen, herauszufinden, ob eine weitere Abklärung notwendig ist [237]. Der Pathologe sollte auch diskrete histologische Veränderungen in seinen Befunden erwähnen. Diagnosen wie „benignes Brustdrüsengewebe“ sollten bei der Begutachtung von Stanzbiopsien vermieden werden. Sofern histologisch kein Korrelat für eine mammographisch sichtbare Läsion gefunden werden kann, sollte eine erneute Stanzbiopsie oder eine chirurgische Biopsie erfolgen [24, 71].

Eine vorherige perkutane Stanz- oder Vakuumbiopsie mit exakter Drahtankermarkierung sind wesentliche Voraussetzungen für ein einzeitiges definitives operatives Vorgehen bei nicht-palpablen invasiven und nicht-invasiven Mammacarcinomen [243, 255]. Auch in Deutschland konnte mit Hilfe der Mammographie-Screening Programme das Operationsgut derart verändert werden, dass zunehmend kleinere Mammacarcinome operiert wurden, ohne dass häufiger Operationen benigner Brustläsionen vorgenommen worden sind [157].

### 3. WHO Klassifikation der Mammatumoren B-Klassifikation histologischer Befunde an Stanzbiopsien

Die Mammatumoren werden nach WHO entsprechend der Konsensus-Konferenz von Lyon 2002 wie folgt klassifiziert [266]:

#### EPITHELIAL TUMOURS

Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3
Mixed type carcinoma	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3
Carcinoma with choriocarcinomatous features	
Carcinoma with melanotic features	
Invasive lobular carcinoma	8520/3
Tubular carcinoma	8211/3
Invasive cribriform carcinoma	8201/3
Medullary carcinoma	8510/3
Mucinous carcinoma and the other tumours with abundant mucin	
Mucinous carcinoma	8480/3
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3
Signet ring cell carcinoma	8490/3
Neuroendocrine tumours	
Solid neuroendocrine carcinoma	
Atypical carcinoid tumour	8249/3
Small cell/oat cell carcinoma	8041/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Invasive papillary carcinoma	8503/3
Apocrine carcinoma	8401/3
Metaplastic carcinoma	8575/3
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3
Squamous cell carcinoma	8070/3
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	8572/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas	8575/3

Lipid-rich carcinoma	8314/3
Secretory carcinoma	8502/3
Oncocytic carcinoma	8290/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Acinic cell carcinoma	8550/3
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3
Sebaceous carcinoma	8410/3
Inflammatory carcinoma	8530/3
Lobular neoplasia	
Lobular carcinoma in situ	8520/2
Intraductal proliferative lesions	
Usual ductal hyperplasia	
Flat epithelial atypia	
Atypical ductal hyperplasia	
Ductal carcinoma in situ	8500/2
Microinvasive carcinoma	
Intraductal papillary neoplasms	
Central papilloma	8503/0
Peripheral papilloma	8503/0
Atypical papilloma	
Intraductal papillary carcinoma	8503/2
Intracystic papillary carcinoma	8504/2
Benign epithelial proliferations	
Adenosis including variants	
Sclerosing adenosis	
Apocrine adenosis	
Blunt duct adenosis	
Microglandular adenosis	
Adenomyoepithelial adenosis	
Radial scar/complex sclerosing lesion	
Adenomas	
Tubular adenoma	8211/0
Lactating adenoma	8240/0
Apocrine adenoma	8401/0

Pleomorphic adenoma	8940/0
Ductal adenoma	8503/0
<b>Myoepithelial lesions</b>	
Myoepitheliosis	
Adenomyoepitheliosis	
Adenomyoepithelioma	8983/0
Malignant myoepithelioma	8928/3
<b>Mesenchymal tumours</b>	
Haemangioma	9120/0
Angiomatosis	
Haemangiopericytoma	9150/1
Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Myofibroblastoma	8825/0
Fibromatosis (agressive)	8821/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Granular cell tumour	9580/0
Neurofibroma	9540/0
Schwannoma	9560/0
Angiosarcoma	9120/3
Liposarcoma	8850/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Osteosarcoma	9180/3
Leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma	8890/3

**Fibroepithelial tumours**

Fibroadenoma	9010/0
Phyllodes tumour	9020/1
Benign	9020/0
Borderline	9020/1
Malignant	9020/3
Periductal stromal sarcoma, low grade	9020/3
Mammary hamartoma	

**Tumours of the nipple**

Nipple adenoma	8506/0
Syringomatous adenoma	8407/0
Paget disease of the nipple	8540/3

**Malignant lymphoma**

Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Burkitt lymphoma	9687/3
Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9699/3
Follicular lymphoma	9690/3

**Metastatic tumours****Tumours of the male breast**

Gynecomastia	
Carcinoma	
invasive	8500/3
in situ	8500/2

Die histologischen Befunde von Stanzbiopsien im Rahmen des Mamma-Screening-Programmes werden, gemäß der Qualitätssicherungs-Richtlinien für Pathologie, in die folgenden Kategorien eingeordnet (vergl. Tab.1) [280]:

Tab. 1: Kategorien der B-Klassifikation histologischer Befunde

Kategorie	Beschreibung
B1	normales Gewebe / nicht interpretierbarer Befund
B2	benigne Läsionen
B3	Läsionen mit ungewissem malignem Potential
B4	malignitätsverdächtige Läsionen
B5	maligne Läsionen
B5a	in-situ Carcinome
B5b	invasive Carcinome
B5c	Invasion nicht sicher beurteilbar
B5d	andere Malignome als primäre Mamma-Carcinome

Bei der überwiegenden Zahl der Fälle in der Kategorie B3 sowie in der Regel bei den Fällen in den Kategorien B4 und B5 erfolgt die chirurgische Abklärung bzw. therapeutische Tumor-  
extirpation.

Die BI-RADS<sup>®</sup> Klassifikation ist eine vom American College of Radiology (ACR) eingeführte Richtlinie zur Qualitätsverbesserung der Mammographie-Befundung. Durch einheitliche Terminologie und Codierung sollen die unterschiedlichen Interpretationsmöglichkeiten reduziert und vereinfacht und damit das Screening verbessert werden [87].

Tabelle 2 zeigt die sieben Gruppen, die in der BI-RADS<sup>®</sup> Klassifikation unterschieden werden:

Tab. 2: Gruppeneinteilung der BI-RADS<sup>®</sup> Klassifikation

<b>Kategorie</b>	<b>Beschreibung</b>
BI-RADS 0	nicht beurteilbar, weitere Bildgebung erforderlich
BI-RADS 1	unauffälliger Befund
BI-RADS 2	benigner Befund
BI-RADS 3	vermutlich benigner Befund; kurzfristige Kontrolle erforderlich
BI-RADS 4	suspekte Läsion; Biopsie empfehlenswert
BI-RADS 5	Malignitätskriterien; Biopsie erforderlich
BI-RADS 6	gesichertes Malignom

## 4. Material und Methode

### 4.1 Untersuchungsgut und Auswertung

Ausgewertet wurden die Befunde der histologischen und nicht-gynäkologischen cytologischen Untersuchungen der Jahre 2002 und 2003, die im Pathologischen Institut Siegburg durchgeführt wurden, insgesamt 80804 Fälle. Dieses Untersuchungsgut stammt nahezu ausschließlich aus dem stationären und ambulanten Bereich des rechtsrheinischen Rhein-Sieg-Kreises. Die diagnostischen Stanzbiopsien aus Mammaläsionen wurden außerhalb des Mamma-Screening Programms durchgeführt und erfolgten, abgesehen von wenigen Ausnahmen, stationär oder ambulant in den gynäkologischen Abteilungen dreier zum Einzugsbereich des Institutes gehörenden Krankenhäuser, eines davon ein Zentrum für Mammi-Chirurgie. In aller Regel wurden die Stanzbiopsien aus den Mammaläsionen durch Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien unter sonographischer Kontrolle mit einer 14-Gauge-Nadel gewonnen. Ausgewertet wurden alle Fälle, bei denen nach der Stanzbiopsie eine chirurgische Excision der Läsion bzw. eine Mammaamputation erfolgte. Fälle mit benignen stanzbiopsischen Befunden, die nicht operativ weiter abgeklärt wurden, sind bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt worden. Bei einzelnen Patientinnen erfolgten simultan sowohl ein- als auch beidseitig bei Verdacht auf multiple Tumoren mehrere Stanzbiopsien. Sofern es sich um Stanzbiopsien aus unterschiedlichen Tumoren handelte, wurden diese jeweils als eigener Fall gewertet. Erfolgt mehrere Stanzbiopsien um lediglich die Ausdehnung eines Tumors zu bestimmen, ist nur die Stanzbiopsie mit positivem Tumorbefund in die Untersuchung aufgenommen worden.

Erfasst wurden bei den Stanzbiopsien die Menge des Untersuchungsgutes und die histologische Diagnose; bei malignen Befunden dann prognostisch relevante Parameter wie Tumortyp, Grading und Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa. Diese an den Stanzbiopsien erhobenen Befunde wurden dann mit den Ergebnissen der histologischen Befundungen der nachfolgenden Tumorexcisionen verglichen. Deren Aufarbeitung erfolgte entsprechend der von Decker et al. gegebenen Empfehlungen [64]. Die Fälle wurden dabei zunächst nach den an den Stanzbiopsien gestellten histologischen Diagnosen zusammengefasst. Um Gruppen mit größeren Fallzahlen zu erhalten und die eigenen Ergebnisse mit denen in der Literatur vergleichen zu können, sind diese später unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation und der B-Klassifikation weiter zusammengefasst worden.

## 4.2 Grading an Stanzbiopsie und Excidat

Das Grading der nicht-invasiven und invasiven Mammacarcinome sowohl in der Stanzbiopsie als auch in den Excidaten erfolgte entsprechend der Empfehlungen der deutschen S3-Richtlinie auf der Grundlage der etablierten Gradingssysteme [27, 88, 89, 107].

In einzelnen Fällen wurden vom Pathologen zwei Malignitätsgrade angegeben (z.B. G2-G3), um einen grenzständigen Malignitätsgrad zu dokumentieren. Obwohl nach allgemeinen TNM-Regeln in Zweifelsfällen immer der weniger maligne Befund gewählt werden sollte [286], legen die Kliniker nach persönlichen Mitteilungen in diesen Fällen für die weitere Therapieplanung den jeweils höheren Malignitätsgrad zu Grunde. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit bei einem grenzständigen histologischen Grading eines malignen Tumors in der Stanzbiopsie dieser Fall dem jeweils höheren Malignitätsgrad zugeordnet.

Goldstein et al. konnten zeigen, dass in Fällen, bei denen in der Stanzbiopsie ein DCIS und im Excidat ein invasives Mammacarcinom diagnostiziert wird, der Malignitätsgrad des DCIS mit dem des invasiven Carcinoms korreliert [115]. Dies wurde als Grundlage für die Bewertung eines übereinstimmenden bzw. abweichenden Gradings bei den Fällen zu Grunde gelegt, wenn sich bei einem reinen in-situ Carcinom in der Stanzbiopsie im Excidat dann doch ein invasiver Tumor fand.

Überwiegend wird in der Literatur auch ohne Training eine gute Reproduzierbarkeit des Nottingham-Bloom-Richardson-Gradingssystemes bescheinigt, das eine Reproduzierbarkeit von über 80% aufweist und auf Grund seiner einfachen Anwendung von den Pathologen allgemein gut akzeptiert wird. Spezifische Richtlinien sollten bei der Anwendung beachtet werden, der Nottingham-Index kann durch Auszählung von 20-30 High Power Fields (HPF) noch präzisiert werden [61, 192, 235, 253].

Andere Autoren heben jedoch den subjektiven Faktor auch dieses Grading-Systemes hervor und empfehlen die Einbeziehung von Proliferationsmarkern in die Graduierung der Mammacarcinome, um diesen zu minimieren, bzw. da an kleinen Gewebeproben wie bei einer Stanzbiopsie die Auswertekriterien des Nottingham-Bloom-Richardson-Grading-Systems nicht zu erfüllen sind [269, 270, 276].

Die Angabe des Tumortypes und des Gradings sind wichtige Angaben, da der Malignitätsgrad Aufschluss über die 10-Jahres Überlebensrate gibt. Bei bestimmten Tumoren sagt der Tumortyp allein nichts über die Überlebensrate aus [220]. Die Angabe des Grading liefert bei jedem Tumorstadium wichtige prognostische Informationen [92, 220, 236].

Wegen des in Stanzbiopsien oft nur spärlich enthaltenen Tumorgewebes ist es nicht in jedem Fall möglich, die Voraussetzungen insbesondere zur genauen Ermittlung der in die Graduierung eingehenden Mitosezahl entsprechend des Nottingham-Bloom-Richardson-Systemes zu erfüllen. In der Mehrzahl der Fälle findet sich bei einer Diskrepanz eine Unterbewertung des Malignitätsgrades in der Stanzbiopsie um einen Malignitätsgrad [12, 198]. Selbst bei Verwendung einer 11-Gauge Nadel liegt die Unterbewertung des Malignitätsgrades bei 9% [74]. Je größer der Tumor in der Bildgebung, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sein Malignitätsgrad in der Stanzbiopsie unterbewertet wird [134]. Badoual et al. fanden in ihrer Untersuchungsserie eine Unterbewertung des Gratings in 32,3%. Als Erklärung hierfür gaben sie eine niedrigere Mitosezahl in der Stanzbiopsie an [13]. Dies bestätigte sich auch in anderen Arbeiten [187]. Der Grund hierfür ist, dass bei Stanzbiopsien hauptsächlich Gewebe aus der Tumormitte gewonnen wird, um sicher zu gehen, dass der verdächtige Bezirk auch getroffen wird [284]. Der Malignitätsgrad eines Tumors soll jedoch anhand des aktivsten Tumorbereiches, also dem Tumorrand, bestimmt werden [90]. Andere Arbeitsgruppen empfehlen daher, das Grading eines Tumors erst am Gesamttumor, d. h. dem Operationspräparat, vorzunehmen [9, 53].

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Mammastanzbiopsien gesamt**

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 1658 histologische und cytologische Untersuchungen von Untersuchungsgut aus der Mamma, ausgenommen Hautexcidate mit dermatologischen Erkrankungen bzw. primären oder sekundären Tumoren der Haut, durchgeführt. Dies entspricht 2,05% aller histologischen und nicht-gynäkologisch cytologischen Untersuchungen dieses Zeitraumes. Hierunter fanden sich 227 auswertbare diagnostische Stanzbiopsien mit nachfolgender Tumorextirpation. Bei den restlichen Untersuchungen handelte es sich um Fälle mit Stanzbiopsien ohne weitere histologische Abklärung, Excidate bzw. Abladate mit sowohl benignem als auch malignem Befund ohne vorherige stanzbiopsische Diagnosesicherung, cytologische Untersuchungen vorwiegend von Cystenaspiraten bzw. Mamillensekreten, Reduktionsplastiken, Mammablodate im Rahmen von Geschlechtsumwandlungen und Excidate bei Gynäkomastien bzw. einzelne maligne Tumoren der Mamma virilis. Im Mittel sind pro stanzbiopsische Untersuchung ein bis zehn Biopsien bzw. Biopsiefragmente mit einer Länge von 1-27mm gewonnen worden. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass einige Stanzbiopsien nach der Entnahme in Fragmente zerfallen sind, was die Länge von 1mm bei einigen Biopsien erklärt.

Die Diagnosen anhand der Stanzbiopsien lassen sich, wie in Tab. 3 und Abb. 1 dargestellt, in 14 Gruppen untergliedern. Am häufigsten fand sich in der Stanzbiopsie die Diagnose eines invasiv-ductalen Mammacarcinomes (NOS).

Sofern in den Befunden ein grenzwertiger Malignitätsgrad angegeben wurde, so wurde nach Rücksprache mit den Klinikern der jeweils schlechtere Malignitätsgrad für die Auswertung zu Grund gelegt.

Tab. 3: Aufstellung aller Diagnosen der Stanzbiopsien

Diagnose in Stanzbiopsie		Anzahl
DCIS		6
LCIS		2
invasiv-ductales Ca (NOS)		85
invasiv-ductales Ca (NOS) mit DCIS		13
gemischt invasiv-ductal und -lobuläres Ca		5
gemischt invasiv-ductal und -lobuläres Ca mit DCIS		1
invasiv-lobuläres Ca		25
invasiv-lobuläres Ca mit LCIS		1
gemischt invasiv- tubulo-lobuläres Ca		2
mucinöses Ca		5
inflammatorisches Ca		3
nicht eindeutige Befunde		15
kein Malinitätsnachweis	kein Korrelat für einen Herdbefund	42
	Korrelat für einen Herdbefund	22

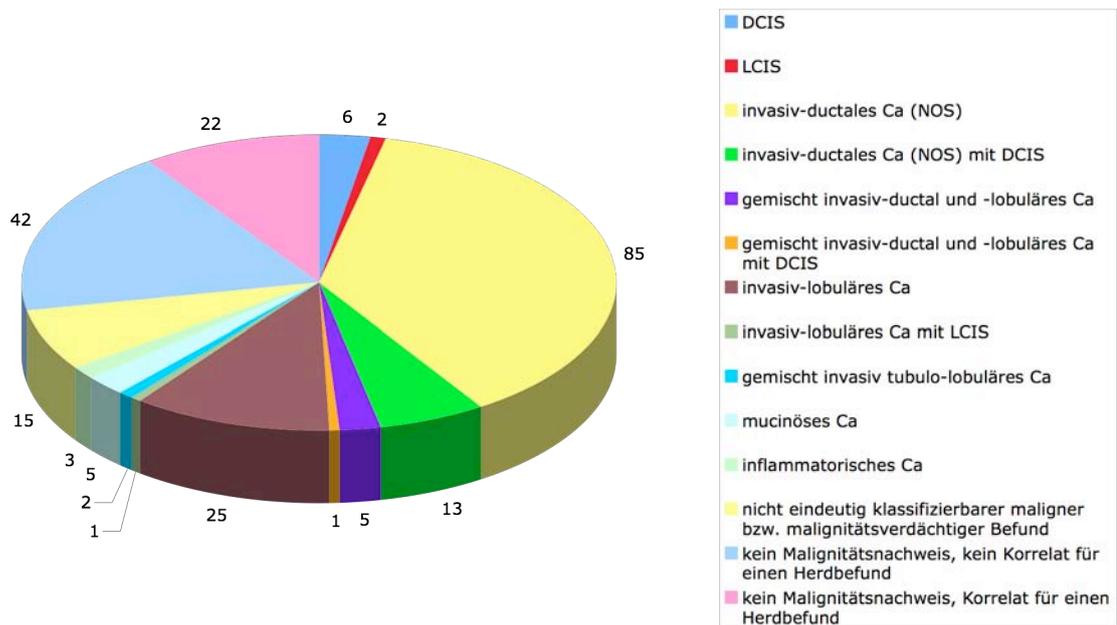


Abb. 1: Aufstellung aller Diagnosen der Stanzbiopsien

## **5.2 Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis**

### **5.2.1 Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis, kein Korrelat für einen Herdbefund**

Bei 42 Untersuchungen fanden sich in der Stanzbiopsie keine malignitätsverdächtigen Veränderungen, andererseits aber auch kein histologisches Korrelat für einen in bildgebenden Verfahren nachweisbaren Herdbefund. Somit war die weitere diagnostische Abklärung erforderlich.

Insgesamt 17mal war auch in dem chirurgischen Excidat kein maligner Tumor nachweisbar, es handelte sich hierbei um fibröse Mastopathien (mit und ohne benigne Epithelhyperplasien), eine radiäre Narbe, ein Harmartom, drei Fibroadenome, eine benigne ductale Epithelhyperplasie, einen benignen papillären ductalen Tumor sowie ein Fadengranulom in einer Prothesenkapsel.

20 Patientinnen hatten ein invasiv-ductales Carcinom (NOS), eines davon war mikroinvasiv. Drei Patientinnen hatten ein invasiv-lobuläres Carcinom und zweimal handelte es sich um ein gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Carcinom.

Ein Carcinom war gut, 17 waren mäßig gut und sechs schlecht differenziert, bei dem mikroinvasiven Carcinom war kein Grading angegeben worden.

Bei fünf Tumoren war eine zusätzliche ductale in-situ Komponente vom non-high-risk und bei drei Tumoren vom high-risk Typ beschrieben worden, bei einem weiteren Fall eine nicht graduierte lobuläre Neoplasie.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa war entsprechend der benignen Diagnose bei keinem der Fälle in dieser Gruppe nachweisbar.

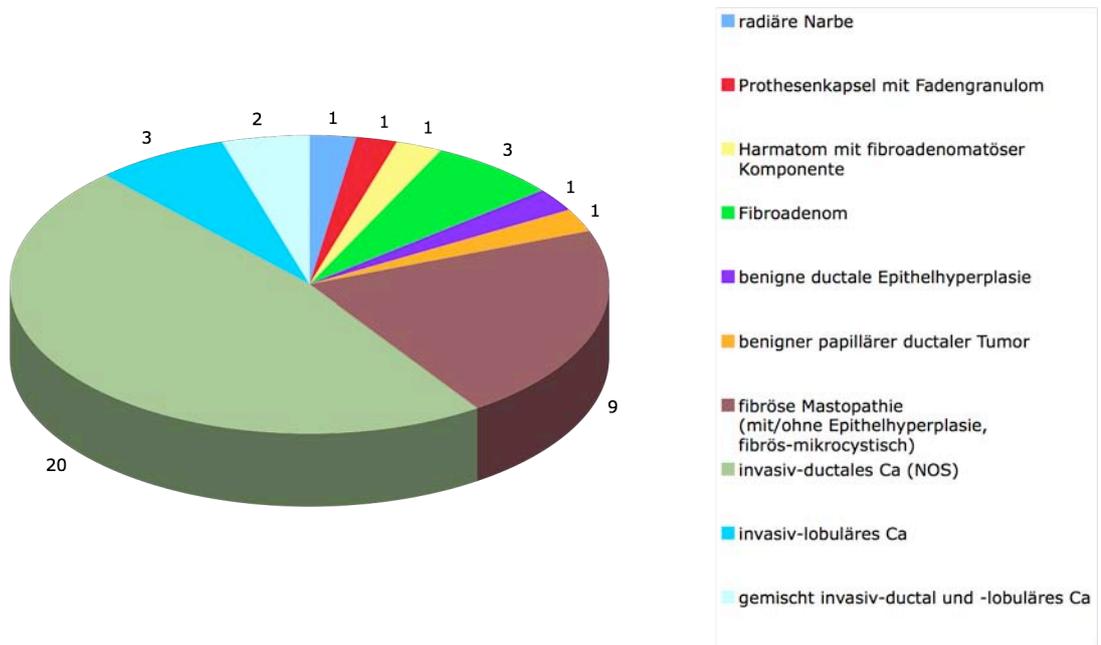


Abb. 2: Diagnosen der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie ohne Malignitätsnachweis, kein Korrelat für einen Herdbefund

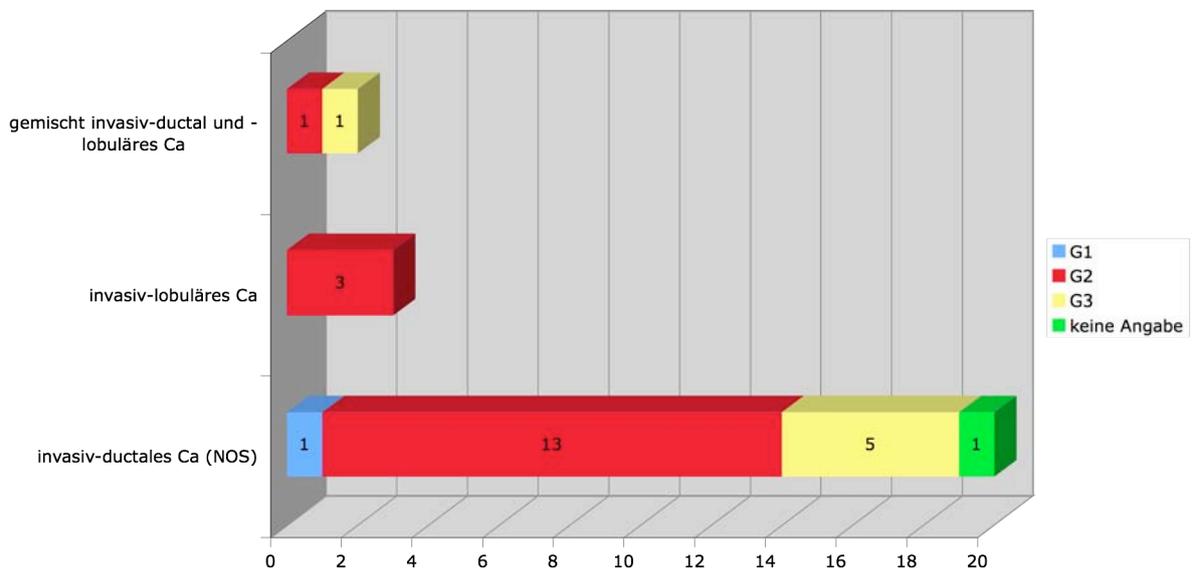


Abb. 3: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie ohne Malignitätsnachweis, kein Korrelat für einen Herdbefund

### 5.2.2 Stanzbiopsien ohne Malignitätsnachweis, Korrelat für einen Herdbefund

In 22 Fällen fand sich in der Stanzbiopsie ein benigner Befund, der eine Erklärung für einen Herdbefund lieferte. Auch diese Befunde wurden, offenbar wegen fortbestehenden klinischen Malignitätsverdacht, durch chirurgische Excision weiter abgeklärt.

Wie Abb. 4 zeigt, bestätigten sich die anhand der Stanzbiopsie gestellten Diagnosen in 21 Fällen. Bei einem entzündlichen Prozess wurde bereits im Befund der Stanzbiopsie die Möglichkeit diskutiert, dass es sich hierbei um die Umgebungsreaktion eines nicht erfassten Malignomes handeln könnte. Im Operationspräparat bestätigte sich dann diese Vermutung. Je sechsmal handelte es sich um eine fibröse Mastopathie mit oder ohne benigne Epithelhyperplasie, bzw. um ein Fibroadenom, zweimal um eine Fettgewebsnekrose, einmal um eine Gynäkomastie und dreimal um ein benignes Milchgangspapillom. Bei einem der Milchgangspapillome fand sich dann aber überraschenderweise im chirurgischen Excidat als Nebenbefund ein ductales Carcinoma in situ vom low-risk Typ.

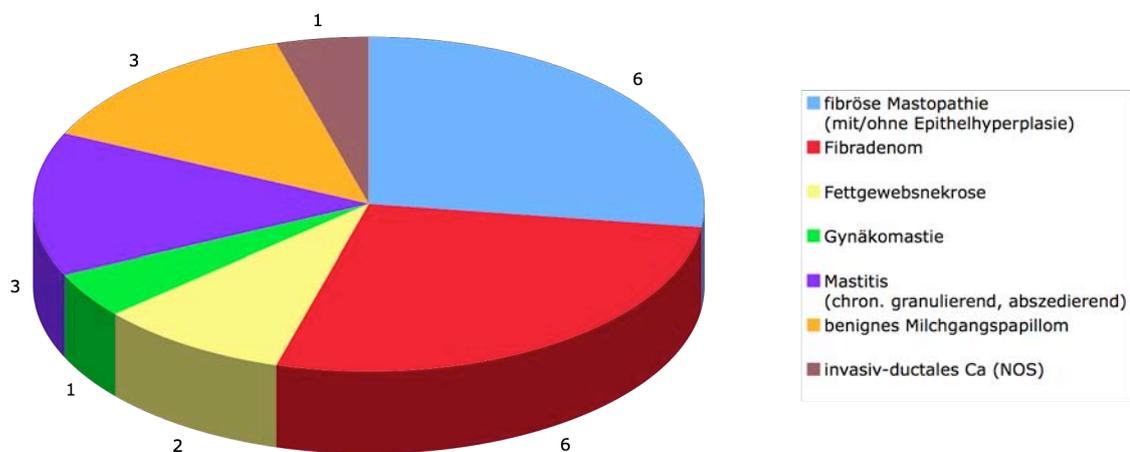


Abb. 4: Diagnosen der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie ohne Malignitätsnachweis, Korrelat für einen Herdbefund

Das invasiv-ductale Carcinom (NOS) ist als schlecht differenziert eingestuft worden, eine in-situ Komponente sowie eine Lymphangiosis carcinomatosa waren nicht nachweisbar.

### **5.3 Stanzbiopsien mit nicht eindeutig klassifizierbarem malignem bzw. malignitätsverdächtigem Befund**

Bei insgesamt 14 Fällen wurde in der Stanzbiopsie ein maligner Befund erhoben, ohne dass eine eindeutige Tumorklassifizierung möglich war, ein Fall eines papillären Tumors ließ die Möglichkeit der Malignität nicht ausschließen.

Da die jeweilige Tumorentität nicht näher klassifiziert werden konnte, war bei diesen Fällen auch kein verlässliches Malignitätsgrading möglich.

Drei dieser Fälle zeigten bereits in der Stanzbiopsie eine Lymphangiosis carcinomatosa.

Abbildung 5 stellt die Diagnosen nach Aufarbeitung der Tumorexcidate dar. Es handelte sich um neun invasiv-ductale Carcinome (NOS), um vier invasiv-lobuläre Carcinome und um ein Cystosarcoma phylloides malignum (vergl. Abb. 34). Letztere Diagnose war bereits anhand der Stanzbiopsie diskutiert worden. Bei einem Fall war es zu einer metastatischen Absiedelung eines anamnestisch bekannten Bronchialcarcinomes in die Mamma (vergl. Abb. 32 und 33) gekommen.

Bei dem Cystosarcoma phylloides malignum fand sich im Abladat zusätzlich ein invasiv-lobuläres Carcinom.

Tabelle 4 und Abb. 6 zeigen das abschließende Grading der Stanzbiopsien mit primär nicht eindeutig klassifizierbarem malignem bzw. malignitätsverdächtigen Befund. Für die Metastase des Bronchialcarcinomes erfolgte kein Malignitätsgrading, jeweils fünf invasiv-ductale (NOS) und zwei invasiv-lobuläre Carcinome waren mäßig gut differenziert, eine schlechte Differenzierung fand sich bei vier invasiv-ductalen (NOS) und zwei invasiv-lobulären Carcinomen. Das phylloide Cystosarcom war ebenfalls schlecht differenziert, das zusätzlich gefundene invasiv-lobuläre Carcinom wurde als mäßig gut differenziert eingestuft (angegeben ist allerdings nur das schlecht differenzierte phylloide Cystosarcom).

Ein invasiv-lobulär differenziertes und drei invasiv-ductal differenzierte Carcinome (NOS) wiesen zusätzlich eine erwähnenswerte in-situ Komponente auf.

Zusätzlich zu den drei bereits in der Stanzbiopsie diagnostizierten Fällen fand sich noch bei zwei weiteren Fällen, somit insgesamt bei fünf Tumoren, eine Lymphangiosis carcinomatosa.

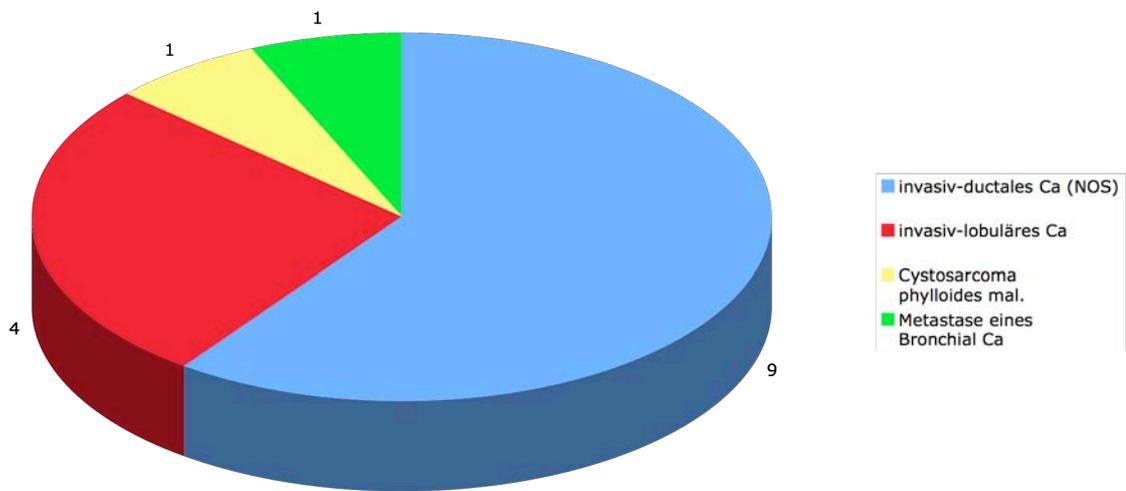


Abb. 5: Diagnosen der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit nicht eindeutig klassifizierbarem malignem bzw. malignitätsverdächtigen Befund

Tab. 4: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit nicht eindeutig klassifizierbarem malignem bzw. malignitätsverdächtigen Befund

Diagnose Excidat	Grading Excidat		
	G2	G3	keine Angabe
invasiv-ductales Ca (NOS)	5	4	
invasiv-lobuläres Ca	2	2	
Cystosarcoma phylloides mal.		1	
Metastase Bronchial Ca			1

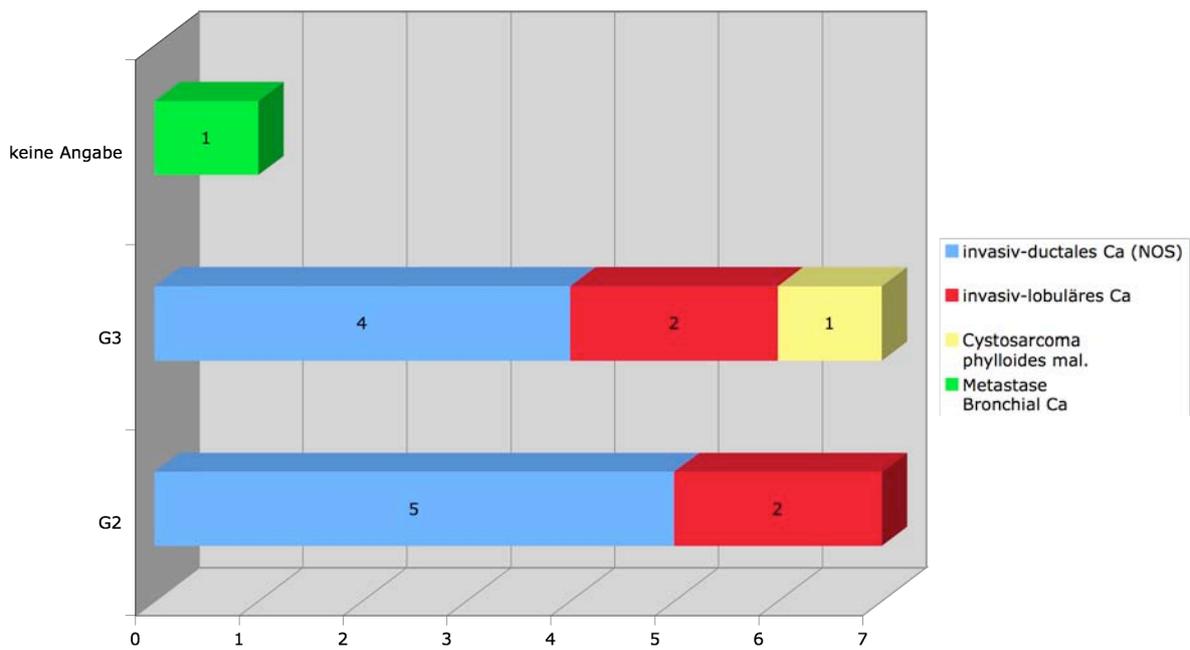


Abb. 6: Malignitätsgrade der Excisate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit nicht eindeutig klassifizierbarem malignem bzw. malignitätsverdächtigen Befund

## 5.4 Nicht-invasive Carcinome

### 5.4.1 Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

Die Diagnose DCIS (vergl. Abb. 26) wurde bei insgesamt sechs der untersuchten Stanzbiopsien gestellt (2,64% der Fälle).

Zwei Fälle (33%) wurden als low-grade Carcinome und vier Fälle (67%) als high-grade Carcinome klassifiziert (vergl. Abb. 7).

Entsprechend der Definition eines in-situ Carcinomes war keine Lymphangiosis carcinomatosa nachweisbar.

Die histologische Untersuchung der Gesamttumoren ergab folgende abschließende Diagnosen: invasiv-ductales Carcinom (NOS), gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Carcinom, DCIS sowie ein intracystisches Carcinom vom Typ eines papillären Carcinoms. Die Häufigkeit der einzelnen endgültigen Diagnosen sind aus Tab. 5 und Abb. 8 zu ersehen. Nur in 17% der Fälle blieb es auch abschließend bei der Diagnose DCIS, in den restlichen 73% fand sich eine invasive Tumorkomponente.

Bei der endgültigen Diagnose fand sich kein Fall mit einem Malignitätsgrad G1, die Häufigkeit der Fälle mit den Malignitätsgraden G2 und G3 zeigen Tab. 6 und Abb. 9.

Eine in-situ Komponente wurde bei vier der untersuchten Mammatumoren beschrieben, es handelt sich jeweils um ein DCIS (vergl. Abb. 10). Bei einer dieser in-situ Komponenten wurde kein gesondertes Grading angegeben, bei den drei übrigen handelte es sich jeweils um ein high-grade DCIS.

Bei zwei der insgesamt sechs Tumoren fand sich bei der histologischen Aufarbeitung eine Lymphangiosis carcinomatosa.

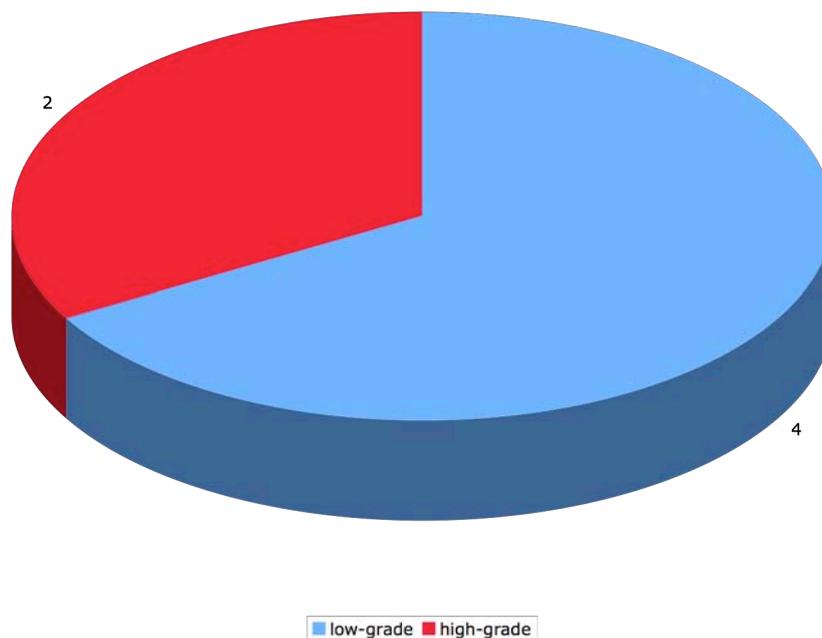


Abb. 7: Malignitätsgrade der Stanzbiopsien mit Diagnose DCIS

Tab. 5: Diagnosen der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose DCIS

abschließende Diagnose	Anzahl
DCIS	1
invasiv-ductales Ca (NOS)	3
gemischt invasiv-ductal und -lobuläres Ca	1
intracystisch-papilläres Ca	1

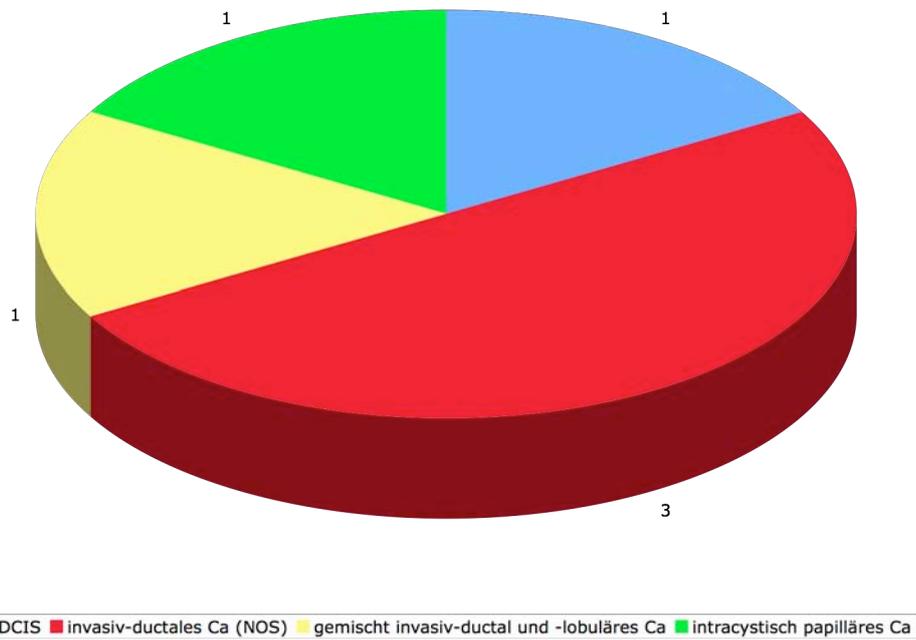


Abb. 8: Diagnosen der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose DCIS

Tab. 6: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose DCIS

Diagnose Excidat	Grading Stanzbiopsie		Grading Excidat	
	low-grade	high-grade	G2	G3
DCIS		1		1
invasiv-ductales Ca (NOS)	2	1	1	2
gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca	1		1	
intracystisch-papilläres Ca	1		1	

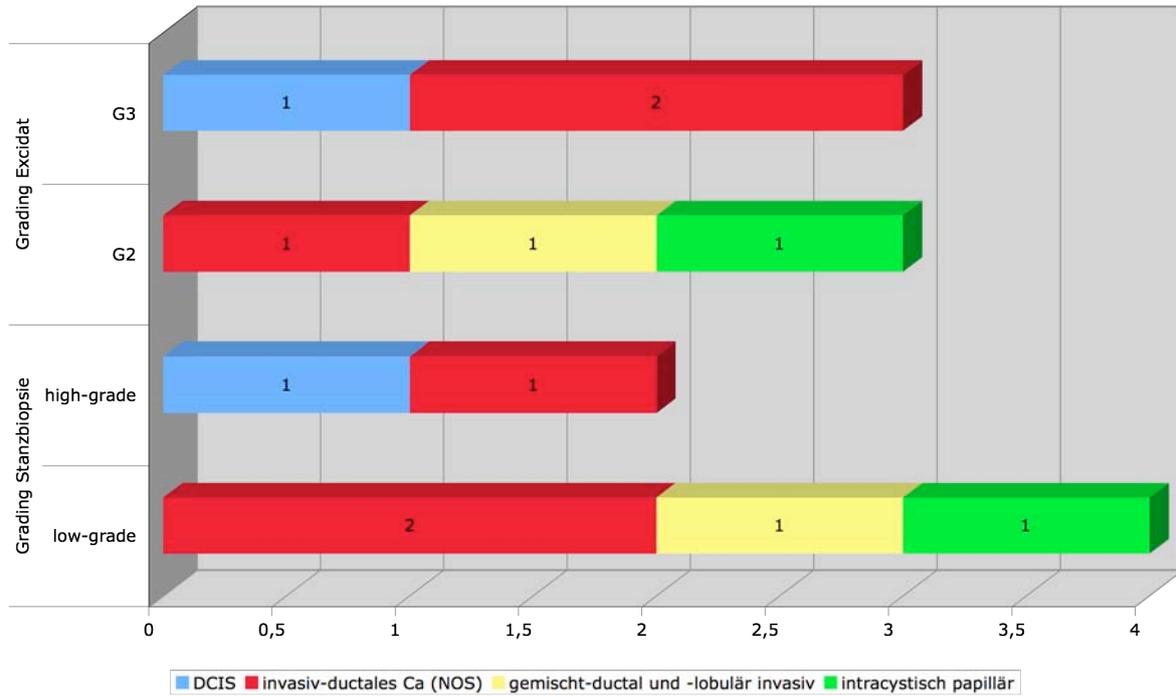


Abb. 9: abschließender Malignitätsgrad der Stanzbiopsien mit Diagnose DCIS und der nachfolgenden Excidate

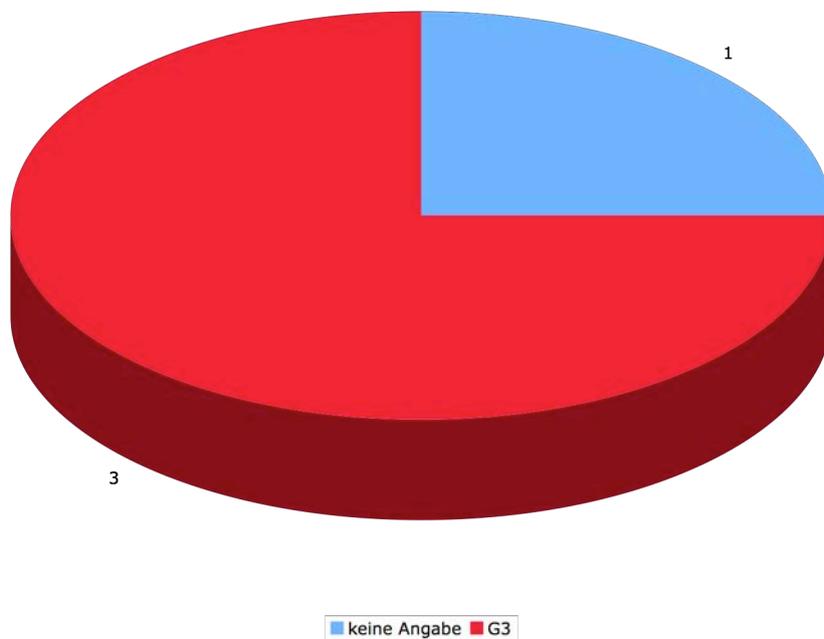


Abb. 10: in-situ Komponente im Excidat bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose DCIS

### **5.4.2 Lobuläres Carcinoma in situ (lobuläre Neoplasie)**

Bei zwei Stanzbiopsien wurde die Diagnose lobuläres Carcinoma in situ (vergl. Abb. 27) gestellt.

Beide Fälle wurden in den Stanzbiopsien als low-grade eingestuft.

Entsprechend der Definition eines in-situ Carcinomes war keine Lymphangiosis carcinomatosa nachweisbar.

In beiden Fällen handelte es sich abschließend um ein invasiv-lobuläres Carcinom.

Die beiden Carcinome wiesen einen intermediären Malignitätsgrad (G2) auf.

Zusätzlich zeigte sich in beiden Mammacarcinomen auch eine in-situ Komponente, einmal eine lobuläre Neoplasie, einmal ein ductales Carcinoma in situ. Eine dieser in-situ Komponenten war vom high-grade Typ.

Auch bei der histologischen Untersuchung des extirpierten Gesamttumors konnte bei keinem der beiden Fälle eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden.

## **5.5 Invasive Carcinome**

### **5.5.1 Invasiv-ductales Carcinom (NOS)**

Dieser Tumortyp (vergl. Abb. 28) fand sich bei 85 der 227 Fälle (37,44%).

Der Malignitätsgrad dieser Mammacarcinome in der Stanzbiopsie ist in Tab. 6 und Abb. 11 dargestellt. Dreimal wurde der Tumor in dieser Gruppe als gut differenziert eingeordnet (G1), 72 mal wies er einen mittelgradigen Malignitätsgrad auf (G2) und acht Tumoren waren schlecht differenziert (G3). In einem Fall wurde kein Grading angegeben.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa war in vier der untersuchten Stanzbiopsien nachweisbar (4,7%).

Die primäre Diagnose konnte abschließend in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, insgesamt bei 70 (82,4%), bestätigt werden. Die übrigen abschließenden Diagnosen sind aus Tab. 7 und Abb. 12 zu ersehen. Bemerkenswert ist, dass sich darunter der seltene Fall eines verhorrenden Plattenepithelcarcinoms (vergl. Abb. 35) in der Mamma gefunden hat.

55 dieser Carcinome (64,70%) wurden als mäßig gut differenziert graduiert (G2). Die beiden Komponenten des bimorphen Carcinoms wurden getrennt bewertet; der invasiv-ductale Anteil als G2, der invasiv-lobuläre Anteil als G1. Nur in einem Fall wurde abschließend kein Grading angegeben. Hierbei handelt es sich um einen Tumor, der vorab neoadjuvant chemotherapiert wurde (siehe Tab. 8 und Abb. 12).

In Tab. 9 und Abb. 14 sind Häufigkeit und Grading der in-situ Komponente im Gesamttumor dargestellt. Eine in-situ Komponente wurde in keiner der Stanzbiopsien, jedoch bei 25 Tumoren (29,4%) in der abschließenden Diagnose beschrieben. 18 mal (72%) handelte es sich hierbei um reine ductale Carcinomata in situ, daneben fanden sich sechsmal reine Carcinomata lobularia in situ und in einem Fall eine Kombination aus beiden.

Insgesamt ist bei 22 Fällen in der abschließenden Diagnose eine Lymphangiosis carcinomatosa beschrieben. Bei zwei der Tumoren, bei denen in der Stanzbiopsie eine Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert worden war, ist diese in der endgültigen Beschreibung des Tumors nicht mehr erwähnt. In den übrigen Fällen war die Lymphangiosis carcinomatosa erst bei der Untersuchung des Gesamttumors nachweisbar (vergl. Abb. 15).

Tab. 6: Malignitätsgrade der Stanzbiopsien mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

Grading	keine Angabe	G1	G2	G3
Anzahl	1	3	73	8

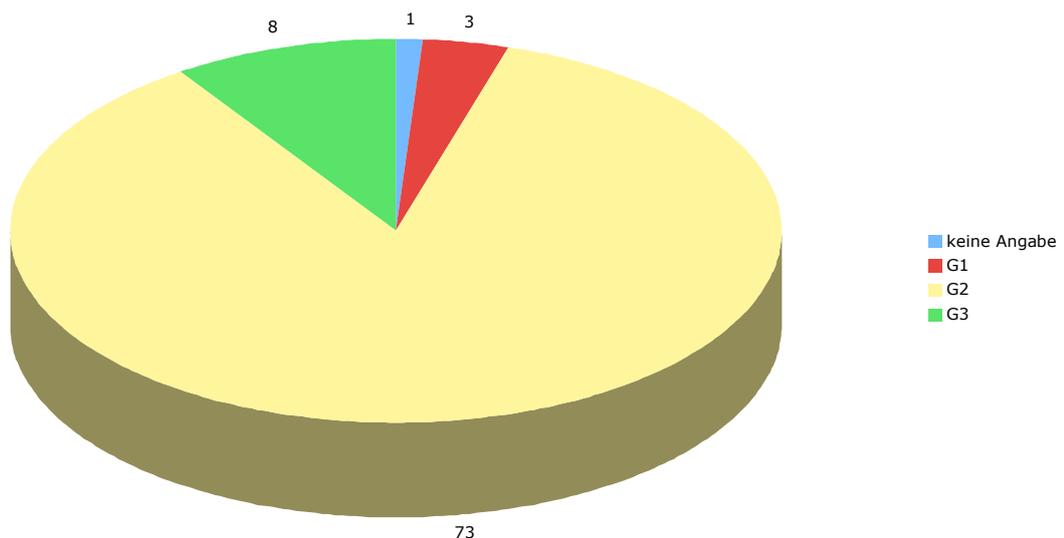


Abb. 11: Malignitätsgrade der Stanzbiopsien mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

Tab. 7: Diagnosen der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

Diagnose Excidat	Anzahl
invasiv-ductales Ca (NOS)	70
bimorphes Ca	1
Matrix produzierendes Ca	1
gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca	7
Plattenepithel Ca	1
ductal-cribriformes Ca	1
invasiv-lobuläres Ca	2
mucinöses Ca	1
tubuläres Ca	1

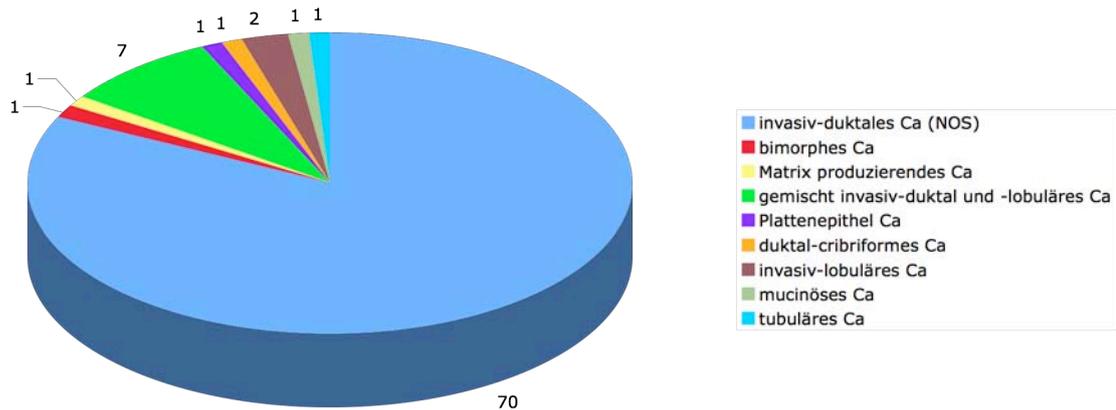


Abb. 12: Diagnosen der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

Tab. 8: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

Grading Stanzbiopsie	Grading Excidat			
	G1	G2	G3	keine Angabe bei Z. n. neoadjuvanter Chemotherapie
keine Angabe		1		
G1		3		
G2	3	51	18	1
G3			8	

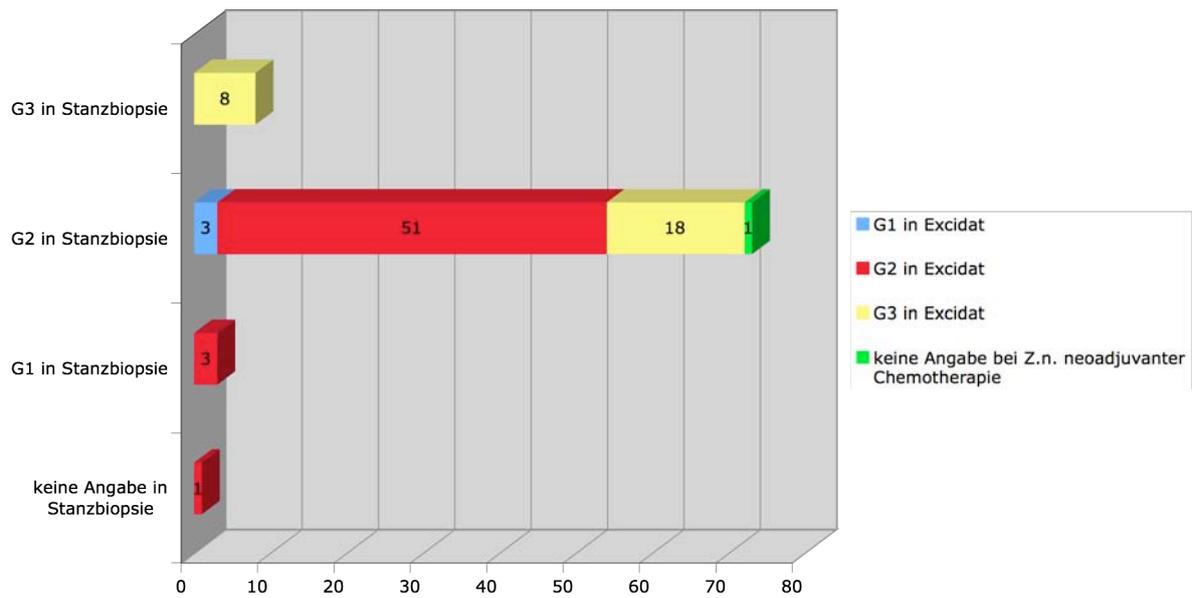


Abb. 13: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

Tab. 9: Häufigkeit und Grading der in-situ Komponente des Excidates bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

in situ Komponente	Grading der in situ Komponente			
	keine Angabe	G1	G2	G3
LCIS	6			
DCIS und LCIS	1			
DCIS	13	3	1	1

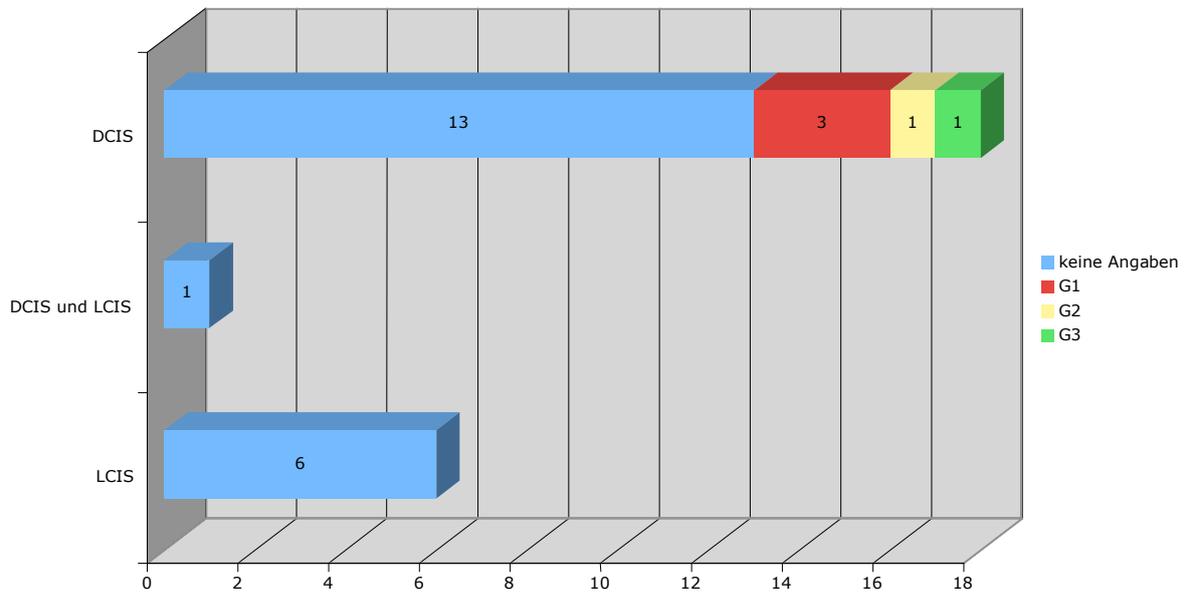


Abb. 14: Häufigkeit und Grading der in-situ Komponente des Excidates bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

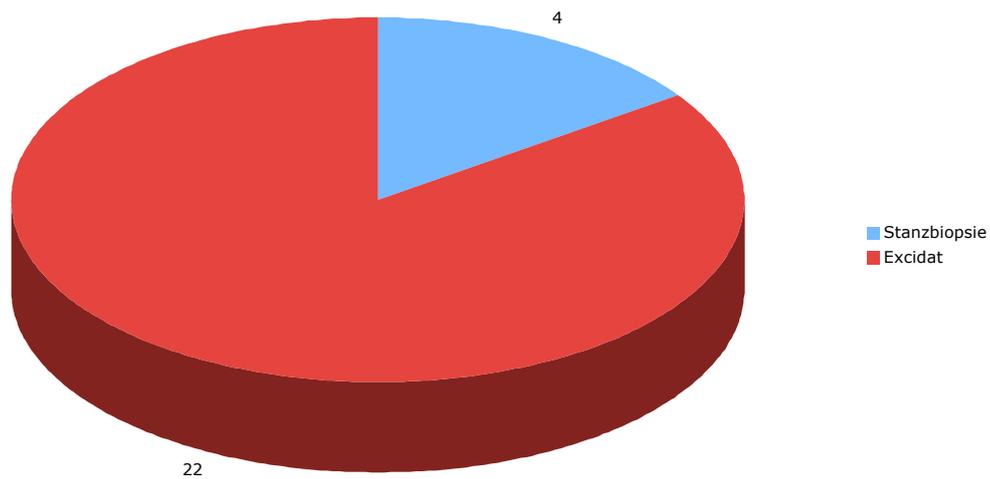


Abb. 15: Lymphangiosis carcinomatosa im Excidat bei Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS)

### 5.5.2 Invasiv-ductales Carcinom mit ductaler in-situ Komponente

Bei insgesamt 13 Stanzbiopsien wurde ein invasiv-ductales Carcinom (NOS) mit einer ductalen in-situ Komponente diagnostiziert.

Der invasive Tumoranteil wurde in der Stanzbiopsie in zwölf Fällen als mäßig gut bewertet (G2), ein Tumor war schlecht differenziert (G3), siehe Abb. 16.

Der Malignitätsgrad der in-situ Komponente ist bei insgesamt acht Fällen gesondert aufgeführt worden, einmal lag ein DCIS vom low-grade Typ vor, siebenmal handelte es sich um ein DCIS vom high-grade Typ.

Bei einem Fall in dieser Gruppe ist in der Stanzbiopsie der Verdacht auf das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa geäußert worden.

Abschließend wurden zehn Tumore als invasiv-ductales Carcinom (NOS) klassifiziert, dreimal fand sich ein gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Carcinom (siehe Abb. 17).

Bei acht Tumoren wurde der in der Stanzbiopsie diagnostizierte Malignitätsgrad G2 bestätigt, bei drei Fällen erhöhte er sich von G2 auf G3, so dass sich insgesamt vier schlecht differenzierte Tumore in dieser Gruppe fanden. Bei einem Fall war ein direkter Vergleich der Malignitätsgrade zwischen Stanzbiopsie und Gesamttumor nicht möglich, da die Tumorextirpation erst nach einer zwischenzeitlich durchgeführten neoadjuvanten Chemotherapie erfolgte (vergl. Abb. 18).

Eine in-situ Komponente wurde auch abschließend in elf der untersuchten Tumore gefunden. Im einzelnen handelt es sich neunmal um ein ductales Carcinoma in situ, einmal um ein lobuläres Carcinoma in situ und bei einem Fall sowohl ein ductales als auch ein lobuläres Carcinoma in situ (vergl. Abb. 19).

Sechs der ductalen Carcinomata in situ wurden als high-grade klassifiziert, für die restlichen vier Fälle und das lobuläre Carcinoma in situ wurde kein gesondertes Grading angegeben.

Bei insgesamt acht Fällen wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa gefunden. Darunter fand sich auch der Fall, bei dem bereits in der Stanzbiopsie der Verdacht auf eine Lymphangiosis carcinomatosa bestand.

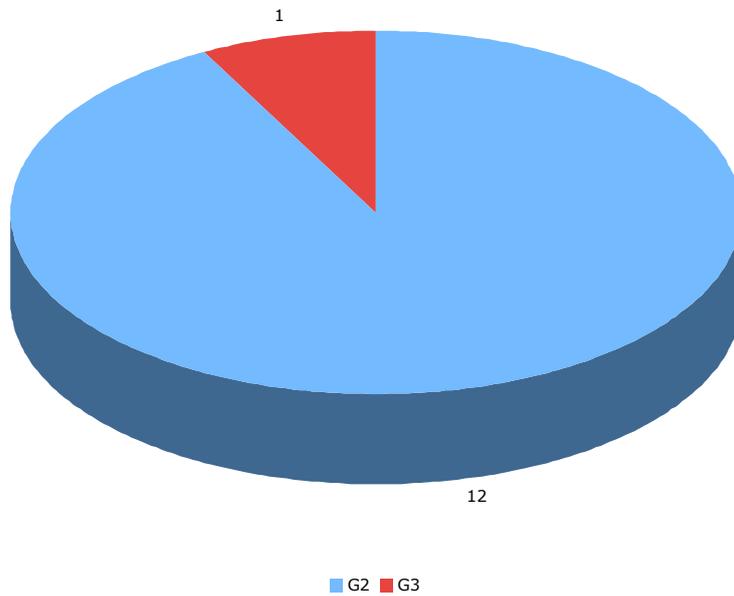


Abb. 16: Malignitätsgrade der Stanzbiopsien mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS) mit DCIS Komponente

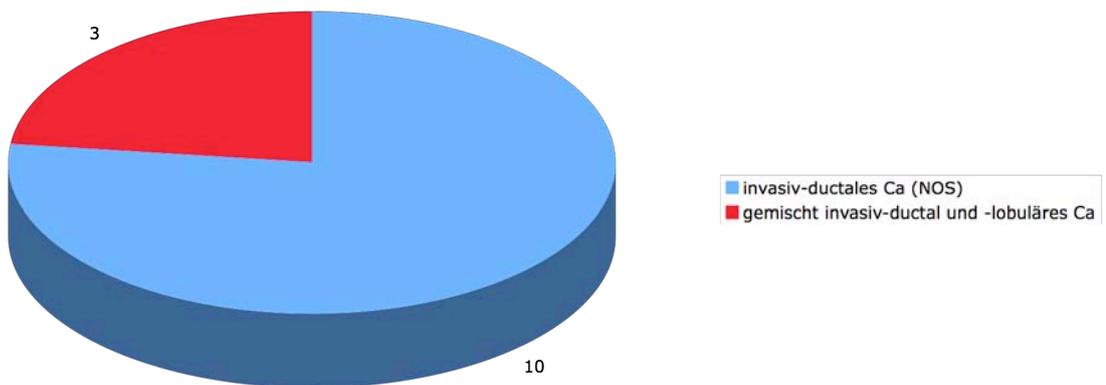


Abb. 17: Diagnosen der Excisate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS) mit DCIS Komponente

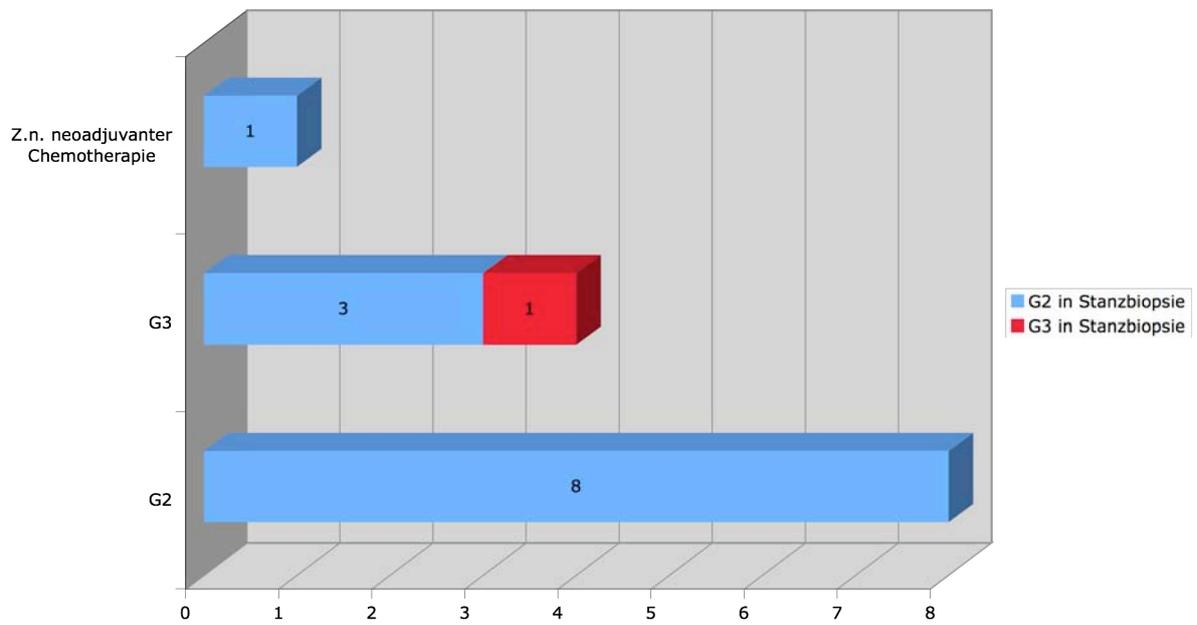


Abb. 18: Malignitätsgrade der Excisate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS) mit DCIS Komponente

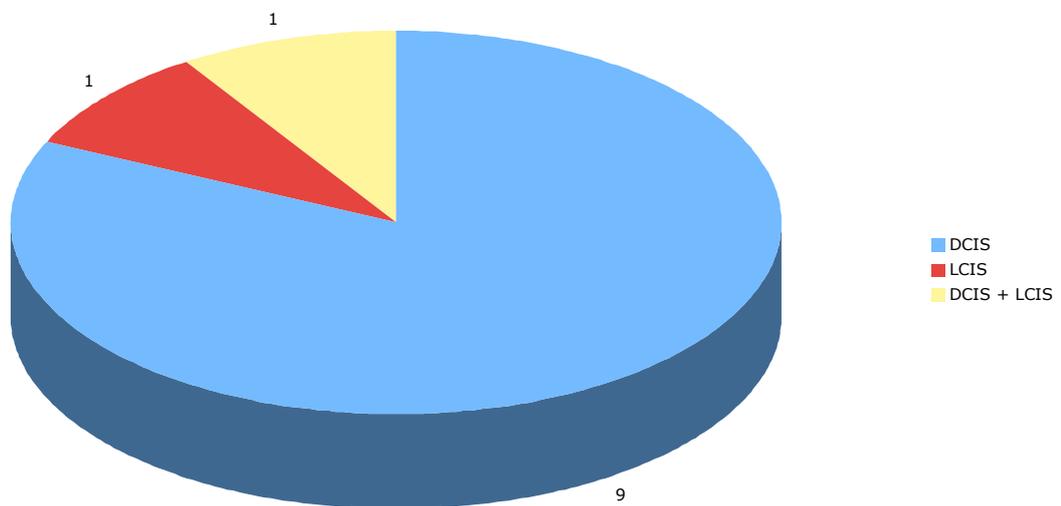


Abb. 19: In-situ Komponente im Excidat bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS) mit DCIS Komponente

### 5.5.3 Gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Carcinom

Bei fünf Tumoren wurde anhand der Stanzbiopsie die Diagnose eines gemischt invasiv-ductalen und -lobulären Carcinomes gestellt.

Sämtliche dieser Tumoren waren mäßig gut differenziert (G2).

Bei keinem dieser Fälle konnte bei der histologischen Untersuchung der Stanzbiopsie eine Lymphangiosis carcinomatosa gefunden werden.

Wie aus Abb. 20 ersichtlich handelt es sich nach histologischer Aufarbeitung des Excidates bei jeweils einem Tumor um ein invasiv-ductales Carcinom (NOS) in Kombination mit einem invasiv-lobulären Carcinom und ein rein invasiv-lobuläres Carcinom, drei Fälle entsprachen einem rein invasiv-ductalen Carcinom (NOS).

Zwei Fälle waren abschließend schlecht differenziert und einer mäßig gut. Bei einem Tumor wurden zwei Malignitätsgrade (G1 und G2) angegeben. Hierbei wurde der invasiv-lobuläre Tumorteil als gut differenziert und der invasiv-ductale (NOS) als mäßig gut differenziert eingeordnet. Bei einem weiteren Tumor wurde der Malignitätsgrad G2 in der Stanzbiopsie auf G1 im Gesamttumor abgeändert. (vergl. Abb. 21).

Jeweils in einem der Tumoren fand sich ein lobuläres Carcinoma in situ und ein ductales Carcinoma in situ, letzteres vom high-risk Typ.

Auch bei der histologischen Aufarbeitung der Gesamttumoren dieser Gruppe war in keinem Fall eine Lymphangiosis carcinomatosa nachweisbar.

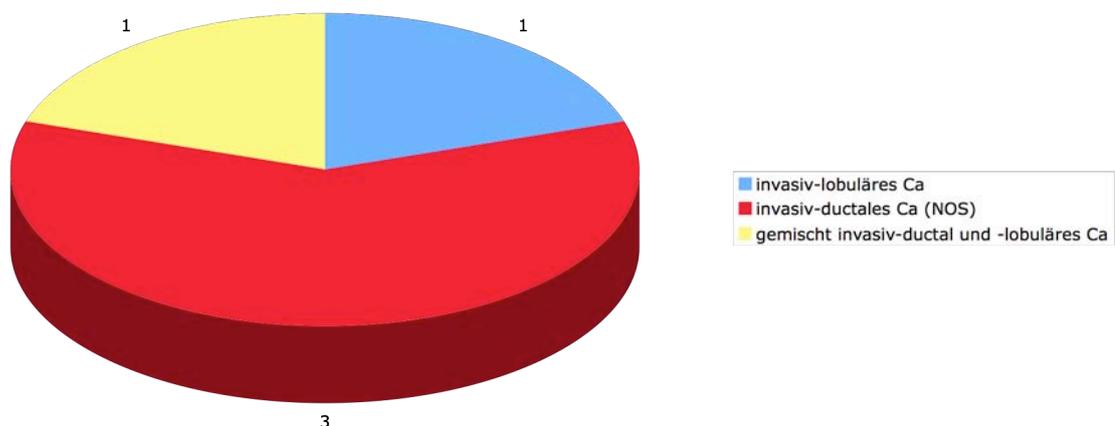


Abb. 20: Diagnose der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Carcinom

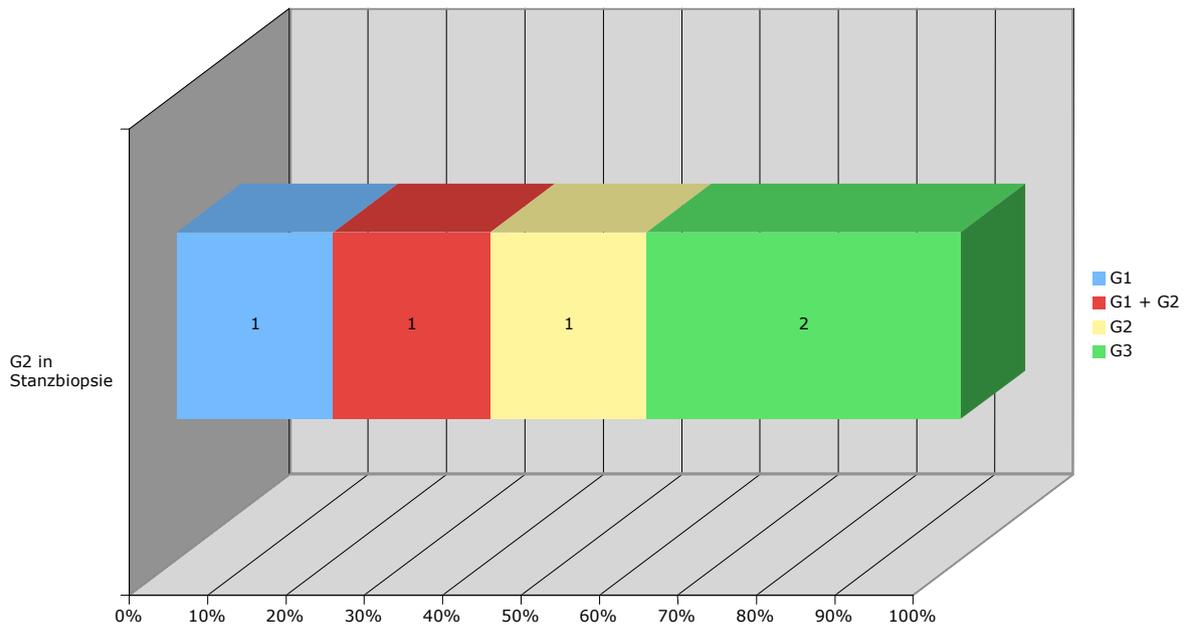


Abb. 21: Malignitätsgrade der Excisate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Carcinom

#### 5.5.4 Gemischt invasiv-ductal und -lobuläres Carcinom mit ductaler in-situ Komponente

Diese Kombination wurde in einer Stanzbiopsie gefunden.

Eine getrennte Bewertung des Malignitätsgrades für die einzelnen Komponenten erfolgte nicht, der Tumor war in der Stanzbiopsie insgesamt mäßig gut differenziert (G2).

Eine Lymphangiosis carcinomatosa war in der Stanzbiopsie nicht nachweisbar.

Der excidierte Tumor wurde abschließend als invasiv-ductales Carcinom (NOS) klassifiziert.

In Übereinstimmung zum Befund in der Stanzbiopsie war auch der Gesamttumor mäßig gut differenziert.

Abschließend wurde keine ausgedehntere und somit prognostisch bzw. therapeutisch relevante in-situ Komponente beschrieben.

Im Operationspräparat fand sich eine Lymphangiosis carcinomatosa.

#### 5.5.5 Invasiv-lobuläres Carcinom

Insgesamt wurde im Untersuchungszeitraum bei 25 Stanzbiopsien die Diagnose eines invasiv-lobulären Carcinomes gestellt (vergl. Abb. 29).

Bei 20 dieser Tumoren handelte es sich um mäßig gut differenzierte Mammacarcinome, vier waren gut differenziert und bei einer Stanzbiopsie war der Malignitätsgrad nicht angegeben worden (vergl. Abb. 22).

Eine Lymphangiosis carcinomatosa konnte in keiner der Stanzbiopsien gefunden werden.

19 dieser 25 Fälle waren auch im Gesamttumor rein lobulär differenzierte invasive Tumoren des klassischen Typs. Bei den übrigen sechs handelte es sich um jeweils ein invasiv-ductales Carcinom (NOS), ein gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Carcinom, ein biklonales, multifokales Carcinom, ein invasives tubulo-lobuläres Carcinom, ein sekretorisches und ein mucinöses Mammacarcinom (vergl. Abb. 23).

Vier der ursprünglich als mäßig gut differenziert eingeordneten Tumoren stellten sich abschließend doch als schlecht differenziert heraus, drei der als gut differenzierten Tumoren waren letztlich mäßig gut differenziert. Der in der Stanzbiopsie nicht graduierte Tumor war ebenfalls mäßig gut differenziert (vergl. Tab. 10 und Abb. 24).

Zusätzlich zu den invasiven Tumoren war bei sieben Fällen in der abschließenden Diagnose eine in-situ Komponente beschrieben worden. In allen diesen Fällen handelte es sich um ein lobuläres Carcinoma in situ, ein gesonderter Malignitätsgrad hierfür war bei keinem Tumor angegeben worden.

Bei sieben Fällen konnte im Tumorresektat eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden.

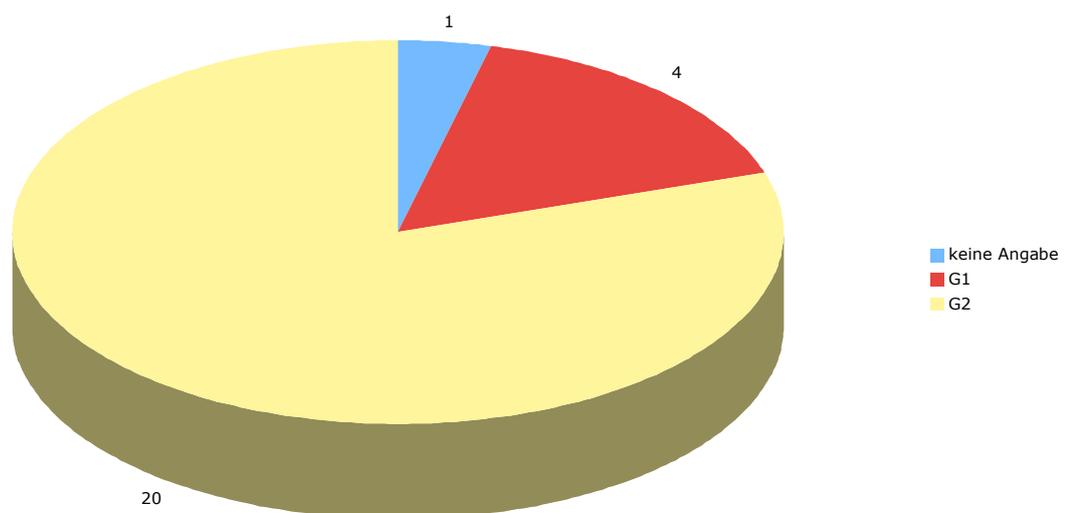


Abb. 22: Malignitätsgrade der Stanzbiopsien mit Diagnose invasiv-lobuläres Carcinom

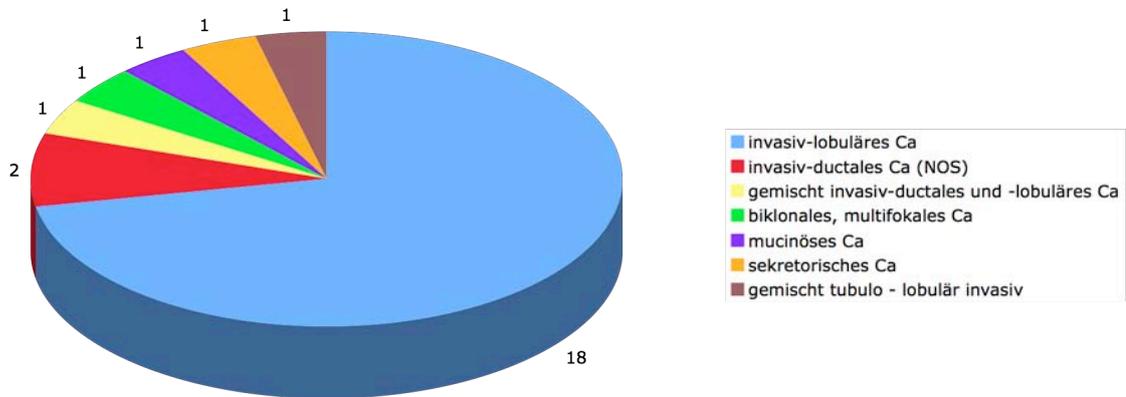


Abb.23: Diagnose der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-lobuläres Carcinom

Tab. 10: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-lobuläres Carcinom

Grading in Stanzbiopsie	Grading Excidat		
	G1	G2	G3
Keine Angabe		1	
G1	1	3	
G2		16	4

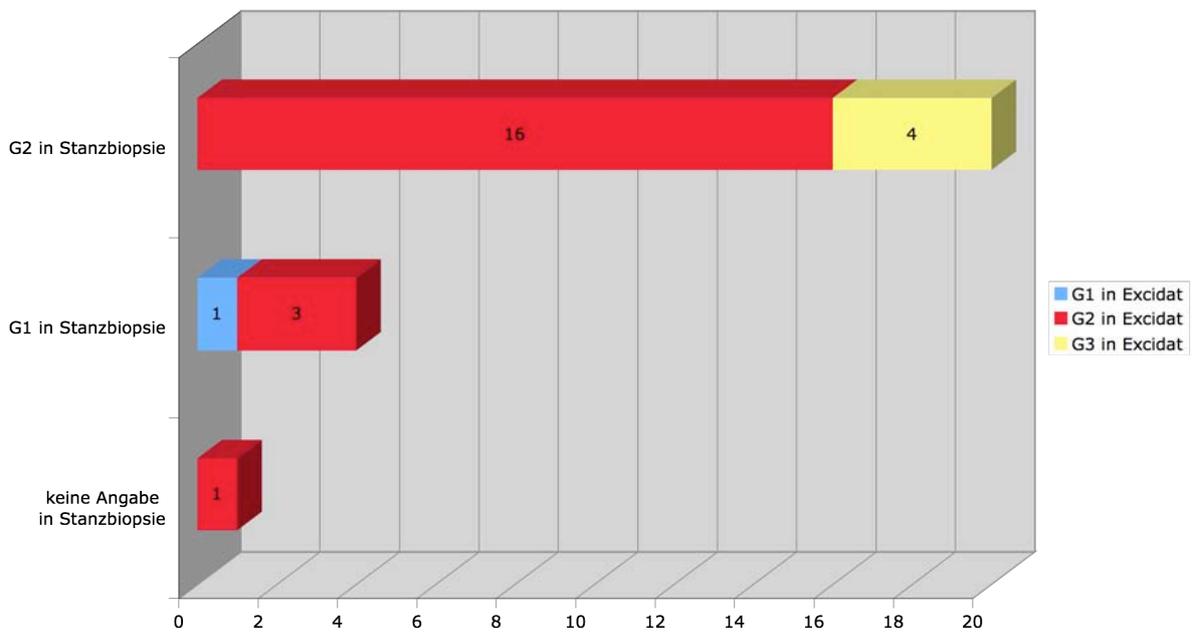


Abb. 24: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose invasiv-lobuläres Carcinom

### 5.5.6 Invasiv-lobuläres Carcinom mit lobulärer in-situ Komponente

Bei einem Fall wurden in den Stanzbiopsien sowohl ein lobuläres Carcinoma in situ als auch ein invasiv-lobuläres Carcinom beschrieben.

Der invasive Tumor war in der Stanzbiopsie mäßig gut differenziert (G2), eine Lymphangiosis carcinomatosa wurde nicht beschrieben.

Das Tumorsektat wurde als invasiv-lobuläres Carcinom klassifiziert, die in-situ Komponente wurde in der abschließenden Diagnose nicht gesondert erwähnt.

Der Malignitätsgrad im Excidat wurde als schlecht differenziert (G3) eingeordnet.

Bei der abschließenden Diagnostik wurden mehrere unterschiedlich große lobuläre Carcinomata in situ gefunden, für die in-situ Komponenten wurde kein Grading angegeben.

Im Gesamttumor war eine Lymphangiosis carcinomatosa nachweisbar.

### 5.5.7 Invasives tubulo-lobuläres Carcinom

Bei zwei diagnostischen Stanzbiopsaten lautete die Diagnose gemischt invasives tubulo-lobuläres Carcinom.

In der Stanzbiopsie handelte es sich in beiden Fällen um einen gut differenzierten Tumor (G1). Bei keinem dieser Fälle ist primär eine Lymphangiosis carcinomatosa beschrieben worden.

Die Diagnose gemischt invasives tubulo-lobuläres Carcinom konnte nach Beurteilung beider Gesamttumoren bestätigt werden. Es handelte sich jeweils um ein mäßig gut (G2) und ein schlecht differenziertes Carcinom (G3).

Wie auch in den Stanzbiopsien konnte bei der abschließenden Aufarbeitung der Tumoren keine nennenswerte in-situ Komponente gefunden werden.

Bei einem dieser Tumore fand sich bei der endgültigen Beurteilung eine Lymphangiosis carcinomatosa.

### **5.5.8 Mucinöses Carcinom**

Insgesamt fünfmal wurde nach Untersuchung der Stanzbiopsien die Diagnose eines mucinösen Carcinoms gestellt (vergl. Abb. 30). Die Beurteilung ergab dreimal den Malignitätsgrad G1 sowie zweimal den Malignitätsgrad G2.

In den Stanzbiopsien konnte bei keinem dieser Tumoren eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden.

Die ursprünglich, anhand der Stanzbiopsien, gestellte Diagnose bestätigte sich in allen fünf Fällen. In Abb. 25 ist der Malignitätsgrad dieser Tumoren nach der abschließenden Diagnostik dargestellt. Bei drei der Tumore bestätigte sich die primäre Einordnung, bei zwei Fällen wurde der Malignitätsgrad abschließend von G1 auf G2 erhöht.

Bei zwei Fällen wurde im Tumorresektat eine in-situ Komponente gesondert beschrieben. Es handelte sich jeweils um ein DCIS, welches einmal als high-grade bewertet wurde, bei dem anderen wurde kein Grading angegeben.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa wurde bei zwei der Mammacarcinome gefunden, die in der jeweiligen Stanzbiopsie nicht nachweisbar war.

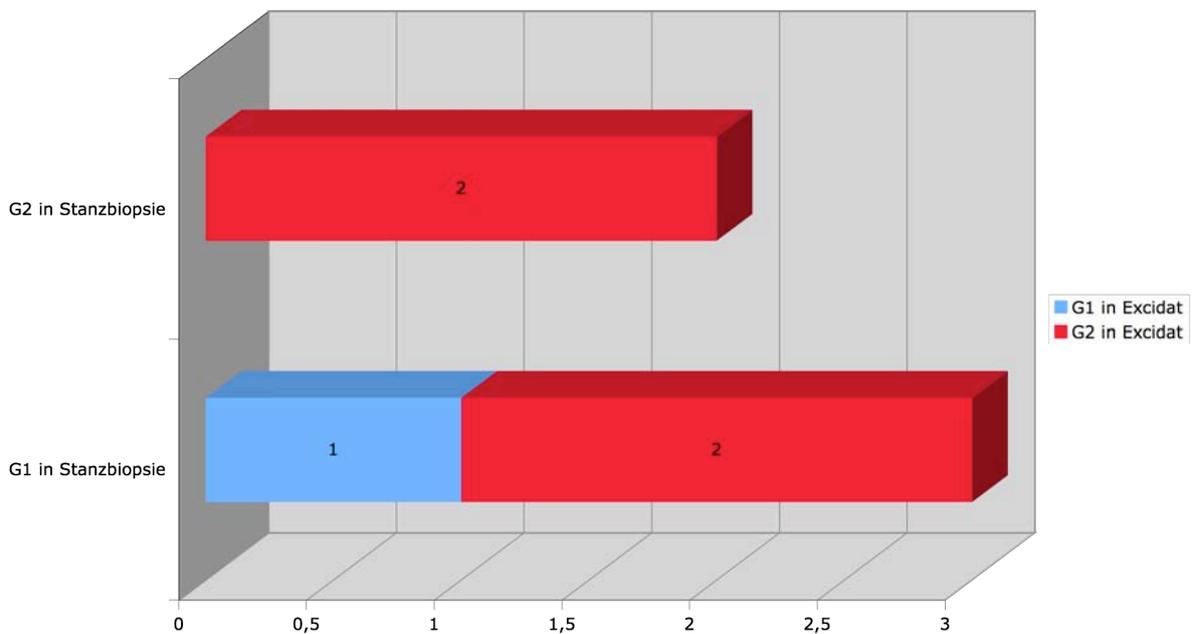


Abb. 25: Malignitätsgrade der Excidate bei vorausgegangener Stanzbiopsie mit Diagnose mucinöses Carcinom

### 5.5.9 Inflammatorisches Carcinom

Bei dem klinischen Erscheinungsbild eines inflammatorischen Carcinomes wurde bei zwei Stanzbiopsien die Diagnose invasiv-ductales Carcinom (NOS), in einem dritten Fall die eines gemischt invasiv-ductalen und -lobulären Carcinomes mit Verdacht auf lokale Lymphangiosis carcinomatosa gestellt (vergl. Abb. 31).

Beide invasiv-ductale Carcinome waren schlecht differenziert, der dritte gemischt invasiv-ductale und -lobuläre Tumor mäßig gut.

Als histologisches Korrelat eines klinisch inflammatorischen Carcinomes fand sich bei beiden invasiv-ductalen Tumoren (NOS) eine Lymphangiosis carcinomatosa. Beim dritten Fall, dem mäßig gut differenzierten gemischt invasiven Carcinom bestand lediglich der Verdacht auf eine Lymphangiosis carcinomatosa.

In der histologischen Aufarbeitung des Excidates wurde die ursprüngliche Diagnose in zwei Fällen bestätigt. Der dritte Tumor erwies sich als ein invasiv-lobuläres Mammacarcinom.

Das Grading G3 wurde bei beiden inflammatorischen Carcinomen in der endgültigen Beurteilung bestätigt, wobei einer der Tumore, wahrscheinlich nach neoadjuvanter Chemotherapie, stark regressiv verändert war. Der Malignitätsgrad des invasiv-lobulären Carcinoms bestätigte sich ebenfalls.

In keinem der drei Mammacarcinome wurde weder in der Stanzbiopsie noch im Gesamttumor eine in-situ Komponente beschrieben.

Sowohl in der Stanzbiopsie als auch in der endgültigen Beurteilung der inflammatorischen Carcinome ist eine Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert worden. Der Verdacht auf Lymphgefäßinvasion bestätigte sich bei dem invasiv-lobulären Mammatumor jedoch nicht.

## 5.6 Tabellarische Übersicht der eigenen Ergebnisse

Um die eigenen Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur vergleichen zu können, wurden die anhand der Untersuchung der Stanzbiopsien gestellten Diagnosen unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation und der B-Klassifikation weiter zusammengefasst. Wie aus Tab. 11 ersichtlich ergibt sich hiernach folgende Häufigkeitsverteilung der Diagnosen im Untersuchungsgut (vergl. auch Tab. 3):

Tab 11: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen anhand der Stanzbiopsien

in-situ Carcinome gesamt	<b>8</b>
DCIS	6
LCIS	2
invasive Carcinome gesamt	<b>140</b>
ductal (NOS)	98
mucinös	5
inflammatorisch	3
lobulär	28
gemischt ductal und lobulär	6
nicht eindeutige Befunde	<b>15</b>
benigner Befund gesamt	<b>64</b>
Korrelat zu einem Herdbefund	22
kein Korrelat zu einem Herdbefund	42

Bei der Gruppe „nicht eindeutige Befunde“ handelt es sich um Fälle, bei denen nicht entschieden werden konnte, ob es sich um einen invasiven Tumor oder ein in-situ Carcinom handelte, Carcinome, die nicht eindeutig einer der übrigen Gruppen zugeordnet werden konnten und um je einen Fall eines Plattenepithelcarcinomes, der Metastase eines Bronchialcarcinomes, und eines Cystosarcoma phylloides. Neben dem Cystosarcoma phylloides fand sich bei der gleichen Patientin als Nebenbefund zusätzlich noch ein kleines invasiv-lobuläres Carcinom.

Empfehlungen zufolge sollen bei Carcinomverdacht zwei Stanzbiopsien entnommen werden [284]. Dies entspricht nach eigenen Wägungen Gewebszylindern von insgesamt etwa 2,0 cm Länge, dementsprechend wurde das eigene Untersuchungsgut in zwei Gruppen,  $\leq 20\text{mm}$  und  $> 20\text{mm}$ , unterteilt.

In den Tabellen 12 und 13 sind die Übereinstimmungen von Diagnose und, im Falle eines malignen Befundes, von Grading zwischen histologischem Befund an der Stanzbiopsie und nachfolgender chirurgischer Excision in Abhängigkeit von der Menge des bei der Stanzung gewonnenen Untersuchungsgutes zusammengestellt.

Tab. 12: Übereinstimmung von Diagnose und Grading bei Untersuchungsgut  $\leq 20\text{mm}$

Diagnose in Stanzbiopsie	Summe	Übereinstimmung in Diagnose	Übereinstimmung in Diagnose (%)	Übereinstimmung in Grading	Übereinstimmung in Grading (%)
<b>DCIS</b>	2	1	50	2	100
<b>LCIS</b>	1	0	0	1	100
<b>invasiv-ductales Ca (NOS)</b>	64	54	84,37	47	73,43
<b>invasiv-lobuläres Ca</b>	16	11	68,75	9	56,25
<b>gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca</b>	3	0	0	0	0
<b>nicht eindeutige Befunde</b>	11	0	0	-	-
<b>benigne ohne Korrelat für Herdbefund</b>	34	12	35,29	-	-
<b>benigne mit Korrelat für Herdbefund</b>	11	10	90	-	-
<b>gesamt</b>	<b>142</b>	<b>88</b>	<b>61,97</b>	<b>59</b>	<b>39,59</b>

Tab. 13: Übereinstimmung von Diagnose und Grading bei Untersuchungsgut &gt; 20mm

Diagnose in Stanzbiopsie	Summe	Übereinstimmung in Diagnose	Übereinstimmung in Diagnose (%)	Übereinstimmung in Grading	Übereinstimmung in Grading (%)
<b>DCIS</b>	4	1	25	3	50
<b>LCIS</b>	1	0	0	1	100
<b>invasiv-ductales Ca (NOS)</b>	42	36	85,71	27	64,28
<b>invasiv-lobuläres Ca</b>	12	11	91,66	8	66,67
<b>gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca</b>	3	0	33,33	3	100
<b>nicht eindeutige Befunde</b>	4	0	0	-	-
<b>benigne ohne Korrelat für Herdbefund</b>	8	5	62,5	-	-
<b>benigne mit Korrelat für Herdbefund</b>	10	10	100	-	-
<b>gesamt</b>	<b>84</b>	<b>63</b>	<b>75</b>	<b>42</b>	<b>50</b>

Wie Tab. 14 zeigt war bei der Mehrzahl der Fälle, 142 von 227 (62,56%), nur maximal 20mm Untersuchungsgut gewonnen worden.

Tab. 14: Korrelation der Diagnose von Stanzbiopsie und Excidat unter Berücksichtigung der Menge des Untersuchungsgutes

Diagnose in Stanzbiopsie	Summe	Übereinstimmung in Diagnose	Übereinstimmung in Diagnose (%)
<b>≤ 20mm</b>	142	88	61,97
<b>&gt; 20mm</b>	84	63	75
<b>keine Längenangabe</b>	1	1	100
<b>gesamt</b>	<b>227</b>	<b>152</b>	<b>66,96</b>

Die Korrelation zwischen Stanzbiopsie und Tumorexcidat ist in Tab. 15 dargestellt. Hierbei zeigt sich, dass in allen Fällen, bei denen stanzbiopsisch ein Carcinom diagnostiziert wurde, sich die Diagnose eines malignen Tumors bestätigte. Lediglich die Tumorklassifikation musste in einigen Fällen anhand des Excidates erweitert bzw. korrigiert werden.

Tab. 15: Korrelation der Diagnose von Stanzbiopsie und Excidat nach Diagnose der Stanzbiopsie

Stanzbiopsie	Excidat							gesamt
	DCIS	LCIS	invasiv- ductales Ca (NOS)	invasiv- lobuläres Ca	gemischt invasiv- ductal und - lobuläres Ca	Sonder- formen	benigne	
<b>DCIS</b>	<b>2</b> (33,33%)		3		1			6
<b>LCIS</b>				2				2
<b>invasiv- ductales Ca (NOS)</b>			<b>89</b> (83,96%)	3	14			106
<b>invasiv- lobuläres Ca</b>			3	<b>22</b> (78,57%)	2	1		28
<b>gemischt invasiv -ductales und -lobuläres Ca</b>			4	1	<b>1</b> (16,66%)			6
<b>nicht eindeu- tige Befunde</b>			9	4		2		15
<b>benigne ohne Korrelat zu Herdbefund</b>			20	3	2		<b>17</b> (40,48%)	42
<b>benigne mit Korrelat zu Herdbefund</b>			1				<b>21</b> (95,45%)	22
<b>gesamt</b>	2		129	35	20	3	38	227

Bei insgesamt 64 Untersuchungen (28,19%) wurde histologisch an der Stanzbiopsie ein benigner Befund erhoben. Dabei konnte aber nur bei 22 Fällen, 34,38% aller Stanzbiopsien mit benignem Befund, in der Zusammenschau aller Befunde eine Korrelation zu einem klinischen/radiologischen Herdbefund gefunden werden (vergl. Tab. 16). Die Tabellen 17 und 18 stellen dabei die Korrelation unter Berücksichtigung der Menge des Untersuchungsgutes dar.

Tab. 16: Häufigkeit und Korrelation zu einem Herdbefund bei Stanzbiopsien mit benignem Befund

	kein Korrelat zu Herd- befund	Korrelat zu Herdbe- fund	gesamt
<b>Dignität bestätigt</b>	17	21	38
<b>Dignität nicht bestätigt</b>	25	1	26
<b>gesamt</b>	<b>42</b>	<b>22</b>	<b>64</b>

Tab. 17: Korrelation zu einem Herdbefund unter Berücksichtigung der Menge des Untersuchungsgutes bei Stanzbiopsien mit benignem Befund (absolute Zahlen)

	≤ 20 mm	> 20 mm	gesamt
kein Korrelat zu Herdbefund	12/34	5/8	17/42
Korrelat zu Herdbefund	10/11	10/10	20/21
gesamt	22/45	15/18	37/63

Tab. 18: Korrelation zu einem Herdbefund unter Berücksichtigung der Menge des Untersuchungsgutes bei Stanzbiopsien mit benignem Befund (in Prozent)

	≤ 20 mm	> 20 mm	gesamt
kein Korrelat zu Herdbefund	35,29%	62,50%	40,48%
Korrelat zu Herdbefund	90,91%	100%	95,24%
gesamt	48,89%	83,33%	58,73%

Tabelle 19 und 20 zeigen die Übereinstimmung bzw. Abweichung des Grading der Tumoren zwischen Stanzbiopsie und Excidat. Bei der Mehrzahl der Fälle (67,11%) stimmt der Malignitätsgrad der Tumore überein. Am größten ist diese Übereinstimmung bei den G2-Tumoren.

Tab. 19: Korrelation des Grading zwischen Stanzbiopsie und Excidat in Abhängigkeit der Diagnose der Stanzbiopsie

	G -2	G -1	gleiches G	G +1	G +2	gesamt
DCIS			5	1		6
LCIS			2			2
invasiv-ductales Ca (NOS)	3	3	73	26	1	106
invasiv-lobuläres Ca			17	9	2	28
gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca		1	3	2		6
gesamt	3 (2,01%)	4 (2,68%)	100 (67,11%)	38 (25,67%)	3 (2,01%)	148

Tab. 20: Korrelation des Grading zwischen Stanzbiopsie und Excidat in Abhängigkeit des Grading der Stanzbiopsie

	G1	G2	G3	keine Angabe	gesamt
<b>G1 in Stanzbiopsie</b>	2	8	1		11
<b>G2 in Stanzbiopsie</b>	4	87	30	2	123
<b>G3 in Stanzbiopsie</b>			11	1	12
<b>keine Angabe in Stanzbiopsie</b>		2			2
<b>gesamt</b>	6	97	42	3	148

Wie Tabellen 21 und 22 zeigen steigt die Korrelation des Malignitätsgrad zwischen Stanzbiopsie und Operationspräparat, wenn > 20mm Untersuchungsgut stanzbiopsisch gewonnen wurde.

Tab. 21: Korrelation des Grading zwischen Stanzbiopsie und Excidat bei Biopsiematerial  $\leq 20$ mm

Diagnose in Stanzbiopsie	Summe	Übereinstimmung in Grading	Übereinstimmung Grading (%)
<b>DCIS</b>	2	2	100
<b>LCIS</b>	1	1	100
<b>invasiv-ductales Ca (NOS)</b>	64	47	73,43
<b>invasiv-lobuläres Ca</b>	16	9	56,25
<b>gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca</b>	3	0	0
<b>nicht eindeutige Befunde</b>	12	-	-
<b>benigne ohne Korrelat für Herdbefund</b>	34	-	-
<b>benigne mit Korrelat für Herdbefund</b>	10	-	-
<b>gesamt</b>	<b>142</b>	<b>59</b>	<b>39,59</b>

Tab. 22: Korrelation Grading zwischen Stanzbiopsie und Excidat bei Biopsiematerial > 20mm

Diagnose in Stanzbiopsie	Summe	Übereinstimmung in Grading	Übereinstimmung Grading (%)
DCIS	4	3	50
LCIS	1	1	100
invasiv-ductales Ca (NOS)	42	27	64,28
invasiv-lobuläres Ca	12	8	66,67
gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca	3	3	100
nicht eindeutige Befunde	4	-	-
benigne ohne Korrelat für Herdbefund	8	-	-
benigne mit Korrelat für Herdbefund	10	-	-
<b>gesamt</b>	<b>84</b>	<b>42</b>	<b>50</b>

Tabelle 23 stellt die Häufigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa in Stanzbiopsie und Excidat in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad dar. In der Mehrzahl der Fälle konnte eine Lymphangiosis carcinomatosa erst im Operationspräparat gesehen werden, diese Carcinome waren meist mäßig gut differenziert.

Tab. 23: Lymphangiosis carcinomatosa in Stanzbiopsie und Excidat in Abhängigkeit vom Grading

Diagnose	Stanzbiopsie	Excidat	Grading Excidat			
			G1	G2	G3	kein Grading
DCIS						
LCIS						
invasiv-ductales Ca (NOS)	7	31		16	14	1
invasiv-lobuläres Ca		9		7	2	
gemischt invasiv-ductales und -lobuläres Ca		1		1		
nicht eindeutige Befunde	2	4		2	2	
<b>gesamt</b>	<b>9</b>	<b>45</b>		<b>26</b>	<b>18</b>	<b>1</b>

In Tab. 24 sind die Fälle mit nicht eindeutig klassifizierbarem malignem bzw. malignitätsverdächtigem Befund nach der B-Klassifikation aufgeschlüsselt. Acht Mammaläsionen waren schon anhand der Stanzbiopsie als maligne eingestuft worden, hier konnte lediglich die Unterkategorie nicht eindeutig bestimmt werden. Bei den restlichen sieben Fällen bestätigte sich im Excidat ein maligner Mammatumor bzw. die Diagnose musste erweitert werden.

Tab. 24: Unterteilung der Stanzbiopsien mit nicht eindeutig klassifizierbaren malignen bzw. malignitätsverdächtigen Befunden

Stanzbiopsie		Excidat	
		B 5b	B 5d
<b>B 3</b>	5	5	
<b>B 4</b>	2	2	
<b>B5 gesamt</b>	8	6	2
<b>B 5b</b>	3	3	
<b>B 5c</b>	2	2	
<b>B 5d</b>	3	1	2
<b>gesamt</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>2</b>

## 6. Diskussion

### 6.1 Erforderliche Menge des Untersuchungsgutes

Zahlreiche Arbeiten gehen der Frage nach, welchen Einfluss die Menge des bei der Stanzbiopsie gewonnenen Untersuchungsgutes auf die Übereinstimmung des morphologischen Befundes von Stanzbiopsie und Excidat besitzt. Organunabhängig gilt, dass mit der Größe der verwendeten Nadel und der Menge des entnommenen Untersuchungsgutes die diagnostische Genauigkeit zunimmt [281].

Wilson und Evans geben in ihrem Überblick über die Technik der perkutanen Mammabiopsie anhand der Literatur für die histologische Diagnostik von Mammaläsionen, abhängig von der jeweiligen Situation, die folgenden Zylinderzahlen als erforderlich an. Dabei stellt prinzipiell die automatisierte Nadelbiopsie unter Verwendung einer 14-Gauge Nadel in den meisten Fällen die Methode der Wahl dar, sie liefert durchschnittlich 17 mg Gewebe pro Zylinder, das Zentrum der Läsion sollte hierbei getroffen werden.

Handelt es sich um eine sonographisch nachweisbare Läsion und es ist durch sonographische Kontrolle gesichert, dass bei der Stanzung das Zentrum der Läsion getroffen ist, so langt ein Zylinder, bei Carcinomverdacht werden normalerweise routinemäßig zwei Zylinder empfohlen.

Nicht-palpable Läsionen, die auch im Ultraschall nicht nachweisbar sind, werden unter Röntgenkontrolle biopsiert (stereotaktische Nadelbiopsie) und sind schwieriger zu stanzen. Die Entnahme von wenigstens fünf Zylindern wird in diesen Fällen empfohlen.

Bei Nachweis von Mikrokalk ist es prinzipiell nicht erforderlich, dass zur Diagnostik der gesamte Mikrokalk entfernt wird. Mikrokalk sollte jedoch mindestens in drei separaten Zylindern enthalten sein und/oder fünf Stellen des verdächtigen Areals sollten biopsiert werden.

Haben sich in einer vorausgegangen Biopsie atypische Befunde oder eine diagnostische Unklarheit ergeben, so ist unter Umständen die Entfernung der gesamten Läsion (20 Zylinder und mehr), eventuell durch vakuum-assistierte Nadelbiopsie, erforderlich.

Bei mammographisch nachweisbaren Architekturstörungen sollten minimal 10 Zylinder gewonnen werden, möglichst durch vakuum-assistierte Biopsie mit 8- oder 11-Gauge Nadel.

Als Erklärung für ein mögliches Versagen der automatisierten Nadelbiopsie konnten in der Literatur im Wesentlichen folgende Gründe gefunden werden:

1. die häufigste Ursache ist eine morphologische Borderline-Läsion, zu deren eindeutiger Diagnose der Pathologe mehr Untersuchungsgut benötigt, wie z. B. bei radiärer Narbe, papillären Läsionen, mukozeleartige Läsionen, der Abgrenzung eines low-grade DCIS

von epithelialen Proliferationen mit Atypie (ADH) und dem Nachweis einer Invasion in Verbindung mit einem in-situ Carcinom;

2. ein anderer häufiger Grund dafür, das überhaupt kein oder nicht ausreichend genug repräsentatives Gewebe gewonnen wird, ist die geringe Größe der Läsion oder das sie in der Mamma nicht erreicht werden kann;
3. nicht selten ist die Läsion zu hart für eine Punktion [284].

Nach eigenen Messungen entspricht ein Gewicht von 17 mg eines formalinfixierten Zylinders etwa einer Zylinderlänge von einem Zentimeter.

Fishman et al. fordern als Minimum bei der ultraschallgesteuerten 14-Gauge Nadelbiopsie vier Zylinder, vorzugsweise nicht fragmentiert und nicht auf dem Fixationsmedium schwimmend [102].

Andere Arbeitsgruppen zeigten in ihren Arbeiten, dass die diagnostische Genauigkeit mit der Anzahl der Stanzbiopsien zunimmt, bei fünf Zylindern erreichten sie eine Genauigkeit von 97% bzw. 99% [36, 170, 248].

Dem steht die Aussage gegenüber, dass drei Stanzbiopsien bei Verwendung einer 14-Gauge Nadel ausreichend seien [60, 154, 164]. Allerdings zeigte sich auch hier, dass drei Stanzbiopsien für die Diagnose von Läsionen mit Mikrokalzifikationen nicht ausreichen [164, 170].

McIlhenny et al. erreichten sogar mit zwei Stanzbiopsien eine diagnostische Genauigkeit von 95%. Aber auch in ihrer Arbeit bestätigen sie, dass mit größerer Anzahl der Biopsien die Genauigkeit steigt. So zeigte sich eine 84%ige Korrelation des Gradings bei neun Stanzbiopsien [187]. Auch die Sensitivität der Methode nimmt mit steigender Biopsiezahl zu [113].

Für die 11-Gauge vakuum-assistierte Stanzbiopsie wird empfohlen zwölf Biopsien zu entnehmen. Dadurch wurde eine 96%ige diagnostische Genauigkeit erreicht [181].

Im eigenen Untersuchungsgut sind makroskopisch pro Fall zwischen einem und zehn Biopsiezylinder bzw. Zylinderfragmente entnommen worden. Deren Länge variiert von 1 bis 27 mm. Es ist also davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Zylinder bei oder nach Punktion fragmentiert worden ist. Um vergleichbare Werte zu den in der Literatur angegebenen Werten zu erhalten, wurde daher nur die Gesamtlänge des gewonnenen Untersuchungsgutes und nicht die Zahl der Zylinder bzw. Zylinderfragmente des jeweiligen Falles erfasst und ausgewertet (siehe Tabelle 12 und 13). Lediglich bei einem Fall, ein benigner Befund mit Korrelat zu einem klinischen/radiologischen Herd war die Menge des zur Verfügung stehenden

Untersuchungsgutes nicht angegeben worden. Dieser konnte daher in diese Auswertung nicht mit einbezogen werden. In der Mehrzahl der Biopsien (62,56%) stand nur maximal 20mm Untersuchungsmaterial zur Verfügung.

Die geringe Fallzahl der nicht-invasiven Carcinome lässt für diese keine gesicherte Aussage zu. In alle anderen Diagnosegruppen steigt jedoch mit Zunahme der Menge des gewonnenen Untersuchungsgutes die Übereinstimmung zwischen den erhobenen Befunden an den Stanzbiopsien und der abschließenden Befundung der extirpierten Gesamtläsion an. Besonders augenscheinlich ist dies bei der Gruppe der primär benignen Befunde ohne Korrelation zu einem klinischen/radiologischen Herdbefund.

Bei den Fällen mit Malignität bzw. Malignitätsverdacht, aber unklarem Tumortyp, verhält es sich genau umgekehrt, je mehr Untersuchungsgut zur Verfügung steht, umso kleiner wird die Fallzahl in dieser Gruppe.

Auch bei dem einen Fall mit benigner Diagnose in der Stanzbiopsie und möglicher Korrelation zu einem klinisch/radiologisch nachweisbaren Herdbefund war nur wenig Untersuchungsgut gewonnen worden. Es war hierbei in der Stanzbiopsie eine non-puerperale Mastitis gefunden worden, letztlich war aber stanzbiopsisch nur die einen Tumor umgebende Gewebsreaktion erfasst worden, nicht aber Tumorgewebe selbst. Auf diese Möglichkeit war daher bei klinisch dringendem Tumorverdacht in der Befundung hingewiesen worden.

Bei der Betrachtung des Tumor-Gradings zeigt sich bei der Gruppe der invasiv-ductalen Carcinome und Sonderformen überraschenderweise bei den Fällen mit weniger Untersuchungsgut eine bessere Übereinstimmung als bei den Fällen mit reichlicher Untersuchungsgut. Dies kann möglicherweise durch die in beiden Gruppen doch deutlich unterschiedlichen Fallzahlen bedingt sein. Bei den invasiv-lobulären Carcinomen mit in beiden Gruppen in etwa gleichen Fallzahlen nimmt wieder parallel zur Menge des bei der Stanzung der Läsion gewonnenen Untersuchungsgutes auch die Übereinstimmung des Gradings zu.

Dass beim Nachweis eines in-situ oder invasiven Carcinomes in der Stanzbiopsie, wenn also der auffällige Herd zumindest teilweise sicher getroffen wurde, zum Excidat differente Befunde bei Tumortyp, Ausmaß der Invasion und Grading erhoben werden, liegt in der Hetero-

genität der Tumoren, zu wenig erfasstem Tumorgewebe und möglichen Quetschartefakten in der Stanzbiopsie begründet.

Zusammenfassend zeigen die eigenen Ergebnisse, dass eine Mindestmenge an Untersuchungsgut erforderlich ist, um eine verlässliche Aussage zu Dignität und, im Falle von Malignität, wahrscheinlichem Grading der klinisch oder radiologisch nachgewiesenen Läsion treffen zu können. Die Malignität eines tumorösen Prozesses kann an einem winzigen Gewebsfragment bzw. auch anhand von cytologischen Kriterien gesichert werden. Für eine verlässliche Tumortypisierung und ein in etwa korrektes Grading anhand nicht-immunhistologischer Kriterien ist jedoch die Entnahme einer größeren Menge Untersuchungsgutes wünschenswert bzw. erforderlich.

## **6.2 Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte der Methode**

Bei insgesamt 152 von 227 Fällen (66,96%) fand sich eine genaue Übereinstimmung der Diagnose an Stanzbiopsie und Excidat. Erwartungsgemäß ist, wie bereits ausgeführt, die Übereinstimmung umso größer, je mehr Untersuchungsgut bei der Stanzung gewonnen wurde (vergl. Tab. 14).

Aus Tab. 15 lassen sich Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Dignität der Untersuchungsmethode im eigenen Untersuchungsgut ablesen. Die Sensitivität beträgt für benigne, malignitätsverdächtige und maligne Befunde zusammen 88,55%, die Spezifität 100%, der positive Vorhersagewert 100% und der negative Vorhersagewert 59,38%. Betrachtet man die Sensitivität getrennt für invasive Carcinome und benigne Befunde, so beträgt sie bei den invasiven Carcinomen 100% und bei benignen Läsionen 59,38%.

In der Literatur wird die Sensitivität dieser Methode mit Werten zwischen 86,1% und 100% angegeben [13, 20, 51, 56, 97, 106, 113, 120, 126, 138, 139, 149, 197, 283, 290]. Hierbei ist jedoch zum Teil nur die Sensitivität der Methode für die Diagnosesicherung invasiver Carcinome bestimmt worden und einzelne Arbeiten beziehen sich ausschließlich auf stereotaktisch gesteuerte Punktionen. Die Sensitivität der vakuum-assistierten Stanzbiopsie unter Verwendung einer 11-Gauge-Nadel beträgt nach Literaturangaben 88% [35]. Die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie soll dabei im Vergleich zur stereotaktisch gesteuerten die höhere Sensitivität besitzen (97% gegenüber 89%) [97].

Die Häufigkeit falsch-negativer Befunde wird in der Literatur mit 0 – 9,1% angegeben [51, 83, 114, 148, 181, 197, 250].

Liberman et al. geben für den Nachweis einer Invasion einen positiven Vorhersagewert von 98% und einen negativen Vorhersagewert von 80% an [171]. Es muss aber bei diesen Zahlen berücksichtigt werden, dass nicht in allen Arbeiten das Kaliber der verwendeten Nadel angegeben wurde. Die falsch-negative Rate bei Verwendung einer 14-Gauge-Nadel beträgt nach Literaturangaben 1,2 bis 3,7% [56, 140, 143, 188, 221], bei der vakuum-assistierten Stanzbiopsie mittels einer Nadel gleicher Größe ist auch eine falsch-negative Rate von 22,2% beschrieben worden [250]. Auf Grund der von ihnen dahingegen gefundenen niedrigen falsch-negative Rate von nur 1,7% bei Anwendung der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie empfehlen Dillon et al. die Anwendung dieser Methode bei allen Läsionen der Brust. Die exakte Korrelation des klinischen, radiologischen und pathologischen Befundes ermöglicht dabei die rasche Erkennung der falsch-negativen Diagnosen [77]. Auch Jaromi et al. konnten bei allen falsch-negativen Befunden, die bei Verwendung einer 14-Gauge-Nadel auftraten, nachweisen, dass in diesen Fällen immer eine Diskrepanz zwischen klinischem bzw. radiologischem Befund auf der einen und dem histologischen Befund auf der anderen Seite vorlag [143].

Im Siegburger Material fanden sich insgesamt 26 Fälle mit einem falsch-negativen Befund anhand der histologischen Untersuchung der Stanzbiopsien. Dies entspricht einer Rate von 11,45%. Sie liegt deutlich über den in der Literatur bei Verwendung einer 14-Gauge Nadel angegebenen Werten. Bei insgesamt 25 dieser Fälle fand sich allerdings dabei in der Stanzbiopsie kein morphologisches Korrelat für einen klinischen bzw. radiologischen Herdbefund und nur bei einem Fall eine mögliche Korrelation. Bei der Interpretation des in der Stanzbiopsie gefundenen histologischen Bildes dieses Falles war aber darauf hingewiesen worden, dass möglicherweise nur eine scheinbare Korrelation zu einem Herdbefund vorliegen könne, eventuell nur die entzündliche Umgebungsreaktion eines invasiven Carcinomes in der Stanzbiopsie erfasst worden sei. Diese Vermutung bestätigte sich letztendlich auch. Dieser Fall belegt exemplarisch, dass, insbesondere bei nur spärlich stanzbiopsisch gewonnenem Untersuchungsgut, auch eine scheinbare Korrelation zwischen klinisch-radiologischem und histologischem Befund immer, unter Berücksichtigung aller Umstände des jeweiligen Falles, kritisch hinterfragt werden muss.

Liefert der histologische Befund der Stanzbiopsie kein Korrelat zu einem klinischen bzw. radiologischen Herdbefund in der Mamma, so wird nach Literaturangaben in 8 bis 33,1% der Fälle bei der Aufarbeitung des nachfolgenden Excidates in diesem Areal ein Carcinom gefunden [51, 56, 60, 114]. Im eigenen Untersuchungsgut liegt diese Rate mit 59,52% deutlich hö-

her. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz zu den Literaturangaben ist, dass es sich beim eigenen Untersuchungsgut um ein ausgewähltes Untersuchungsgut und nicht um Daten aus einem Screeningprogramm handelt. Weiterhin kommen die persönliche Erfahrung der beteiligten Ärzte, die Menge des zur Beurteilung gewonnenen Untersuchungsgutes bzw. die Tatsache, dass die eigentliche Läsion im Untersuchungsgut überhaupt nicht erfasst wurde, hierfür in Betracht. Nach Pfarl et al. sinkt die Rate falsch-negativer Befunde mit zunehmender Erfahrung mit dieser Methode [223].

Die histologischen Befunde der hier ausgewerteten Fälle wurden von drei Fachärzten mit jeweils langjähriger Berufserfahrung erstellt, die sich bei unklaren morphologischen Befunden und Grenzbefunden gegenseitig konsultiert haben. In Ausnahmefällen erfolgte auch eine externe Konsultation. Die Spezifität und der positive Vorhersagewert von jeweils 100% in dieser Untersuchung belegen die Effektivität und Zuverlässigkeit dieser Verfahrensweise.

Betrachtet man Sensitivität und negativen Vorhersagewert der Methode hinsichtlich der Dignitätsbestimmung der Läsionen anhand der gewonnenen Zahlen unter Berücksichtigung der Menge des bei der Punktion gewonnenen Untersuchungsgutes, so zeigt sich, dass, unter Einbeziehung der unklaren Befunde die Sensitivität von 79,27% in der Gruppe mit  $\leq 20$ mm Untersuchungsgut auf 95,45% in der Gruppe mit  $> 20$ mm Untersuchungsgut ansteigt (vergl. Tab. 12 und 13). Beim negativen Vorhersagewert betragen die entsprechenden Werte in den entsprechenden Gruppen 48,89% bzw. 83,33%. Dies in Verbindung mit der Tatsache, dass bei 42 Fällen ohne Malignitätsnachweis in der Stanzbiopsie kein histologisches Korrelat zu einem Herdbefund nachgewiesen und bei einem weiteren Fall nur eine fragliche Beziehung zu einem Herdbefund diskutiert werden konnte, belegt, dass bei entsprechender Erfahrung des oder der befundenden Pathologen als Voraussetzung für einen erfolgversprechenden Einsatz dieser Methode der Erfahrung des punktierenden Arztes die entscheidende Bedeutung zukommt. Er muss die Läsion sicher treffen und dem Morphologen ausreichend Untersuchungsgut liefern. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so lässt sich mittels ultraschallgesteuerter Stanzbiopsie unter Verwendung einer 14-Gauge Nadel eine Mammaläsion in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle sicher morphologisch klassifizieren und auch außerhalb eines Screening-Programmes die eventuell erforderliche weitere Therapie effektiv planen. Weitere Ursachen dafür, dass eine Läsion stanzbiopsisch verfehlt werden bzw. kein Gewebe aus dieser gewonnen werden kann, sind bereits unter Punkt 6.1 besprochen worden.

Auch diese limitierenden Faktoren müssen bei der Planung der stanziobiopsischen Dignitätsbestimmung einer klinisch bzw. radiologisch nachgewiesenen Mammaläsion berücksichtigt werden.

### 6.3 Stanziobiopsien mit benignem Befund

Im Schrifttum schwanken die Häufigkeitsangaben für benigne Läsionen bei Stanziobiopsieserien zwischen 13% - 51% ohne Angabe der Nadelgröße, bei 14-Gauge Nadeln finden sich Werte zwischen 20,5% - 62,45% [164, 188, 197, 200, 213, 222, 228, 289, 290].

Mit 64 stanziobiopsischen Untersuchungen (28,19%) mit benignem Befund liegen die Werte des Siegburger Untersuchungsgutes somit im Bereich der bereits veröffentlichten. Jedoch konnte nur bei 22 Fällen (34,38%) ein Korrelat zu dem klinisch/radiologisch gesehenen Herdbefund gefunden werden. Allerdings handelt es sich hier um ein ausgewähltes Patientengut, die gefundenen Zahlen sind daher nur bedingt mit denen in der Literatur vergleichbar. In aller Regel wurden die hier ausgewerteten Stanziobiopsien zur Dignitätsbestimmung bereits bekannter tumoröser Läsionen in der Mamma durchgeführt. Allein aus dieser Tatsache muss daher davon ausgegangen werden, dass bei den 42 Fällen ohne histologisches Korrelat zu einem Herdbefund der eigentliche Prozess stanziobiopsisch nicht getroffen wurde. In der Literatur wird, bedingt durch Zielverschiebung und Positionierungsfehler, eine Abweichung der Nadelposition vom Ziel um im Mittel 2,4 mm angegeben [72].

Eine Ausnahme hiervon wären nur Stanziobiopsien, die zur Bestimmung der Ausdehnung eines bereits gesicherten malignen Tumors durchgeführt wurden und bei denen auch ein benigner Befund ohne Korrelat zu einer Raumforderung einen diagnostischen Aussagewert besitzt. Hierbei handelte es sich aber lediglich um Einzelfälle. Die klinische Fragestellung zur Stanziung war auch nicht in jedem Falle auf dem Untersuchungsantrag explizit definiert und retrospektiv wären diese Angaben nur unter großem Aufwand zu erheben gewesen, so dass diese Möglichkeit nicht weiter berücksichtigt wurde.

Die Sensitivität der Methode beträgt für diese Gruppe insgesamt 59,38% (vergl. Tab. 16). Betrachtet man diese getrennt nach dem Vorliegen bzw. dem Fehlen einer Korrelation zu einem Herdbefund, so ergibt sich beim Fehlen einer Korrelation ein Wert von 40,48%, bei einer positiven Korrelation einer von 95,24%. Wird wieder die Menge des zur morphologischen Untersuchung zur Verfügung stehenden Gewebes in die Betrachtung mit einbezogen, so erge-

ben sich bei 63 auswertbaren Fällen die in Tabelle 17 zusammengestellten Werte. Die Differenz zu dem weiter oben angegebenen Gesamtwert von 59,38% ergibt sich daraus, dass bei einem Fall die Menge des Untersuchungsgutes nicht angegeben worden war und dieser somit hier nicht mit einbezogen werden konnte.

Diese Zahlen belegen, dass, abgesehen von Stanzbiopsien zur Bestimmung einer Tumorausdehnung, ein benigner Befund in einer Stanzbiopsie immer kritisch unter Einbeziehung aller Parameter hinterfragt werden muss, insbesondere, wenn dieser Befund keinem Korrelat zu einer Herdbildung in der Mamma entspricht. Die Sensitivität der Methode ist bei fehlender Korrelation zu einem Herdbefund deutlich geringer, die Korrelation zu einem Herdbefund nimmt wiederum mit der Menge des gewonnenen Untersuchungsgutes zu. Aber auch der eine falsch-negative Fall trotz scheinbarer Korrelation zu einer tumorartigen Läsion zeigt, dass bei nur wenig und dann wahrscheinlich auch nur aus dem Rand eines Herdes gewonnenem Untersuchungsgut ein benigner Befund vorgetäuscht werden kann.

## **6.4 Stanzbiopsien mit malignem Befund**

Insgesamt 148mal konnte ein Herdbefund mittels einer stanzbiopsischen Untersuchung zweifelsfrei als maligne, entweder in-situ oder invasiv, diagnostiziert werden, dies entspricht einer Häufigkeit von 65,20%. Es finden sich hierbei keine falsch-positiven Diagnosen, Spezifität und positiver Vorhersagewert entsprechen somit jeweils 100%. Auch in der Literatur werden Werte von 100% für die Übereinstimmung der Dignität von B5-Läsionen zwischen Stanzbiopsie und Excidat angegeben [32, 228].

### **6.4.1 In-situ Carcinome**

Bei acht Fällen, 3,52% des gesamten Untersuchungsgutes und 5,41% der Fälle mit stanzbiopsisch gesicherter Malignität, fand sich ein in-situ Carcinom, sechs ductale und zwei lobuläre Carcinomata. Die Diagnose bestätigte sich bei zwei ductalen Carcinomata in situ unabhängig von der Menge des gewonnenen Untersuchungsgutes, bei beiden lobulären Neoplasien musste die Diagnose nach Aufarbeitung des Excidates erweitert werden. Dies entspricht, bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen, einer Sensitivität und einem positiven Vorhersagewert der Methode von jeweils 25,00% für diese Gruppe.

Diese sechs ductalen Carcinomata in situ entsprechen 2,64% des gesamten Untersuchungsgutes, 4,05% aller Stanzbiopsien mit gesicherter Malignität und 75,00% der gefunden in-situ Carcinome. Diese Diagnose bestätigte sich nur bei zwei Fällen (33,33%), in den übrigen Fällen musste sie erweitert werden.

Das ductale Carcinoma in situ ist eine heterogene Erkrankung mit einem Progressionsrisiko von 30 – 50%, was für den Einzelfall nicht vorhersehbar ist [161]. Nach WHO haben Patientinnen mit einem DCIS gegenüber der Referenzpopulation ein 8 – 10fach erhöhtes Risiko, ein invasives Carcinom zu entwickeln [267]. Vor 1980 war das DCIS eine seltene Erkrankung [203]. In Amerika stieg seine Häufigkeit zwischen 1973 und 1992 von 0,3 auf 12% bei Frauen zwischen 30 und 39 Jahren und von 5,2 zu 18,1% bei Frauen  $\geq 50$  Jahre an [95]. In Regionen mit einem Mammographie-Screening ist das ductale Carcinoma in situ von 2-3% auf 30% der Fälle angestiegen [30].

Sonographisch stellt sich ein DCIS als hypodenser Tumor ohne Pseudokapsel dar. Mammographisch lässt sich nur ein Tumor feststellen, bei G2- und G3-Carcinomen finden sich verdächtige Mikrokalzifikationen. Mit ansteigendem Malignitätsgrad nehmen die sono- und mammographischen Malignitätshinweise zu [247].

Einerseits wird in der Literatur der Standpunkt vertreten, dass eine Stanzbiopsie mit der initialen Diagnose eines ductalen Carcinoma in situ ein invasives Mammacarcinom nicht sicher ausschließt [20]. Andererseits findet sich auch die Auffassung, dass durch eine Stanzbiopsie palpable Läsionen als reine oder überwiegende in-situ Carcinome erkannt und dadurch unnötige neoadjuvante Chemotherapien vermieden werden können [93]. Da auch die Core-Biopsie eine nur stichprobenhafte Untersuchung eines Tumors ist, bedeutet der alleinige Nachweis eines DCIS in einer Stanzbiopsie nicht, dass ein invasiver Tumor ausgeschlossen ist. Bei zahlreichen Patientinnen mit stanzbiopsischem Nachweis eines DCIS wegen Mikrokalzifikationen, zeigt sich bei der nachfolgenden chirurgischen Abklärung ein invasiver Tumor [13, 162]. Diese Häufigkeit beträgt nach der Literatur zwischen 9 – 43% [34, 35, 97, 133, 151, 162, 289]. Residuelle DCIS Anteile finden sich in bis zu 80% im Excidat [173]. Selbst bei der MR gesteuerten Stanzbiopsie unter Verwendung von 9-Gauge Nadeln liegt die Unterbewertung des DCIS bei 23,52% [209], im eigenen Untersuchungsgut beträgt dieser Wert sogar 66,66%.

Invasive ductale Carcinome weisen einen von Fall zu Fall unterschiedlich großen Anteil einer in-situ Komponente auf. Nach Bässler lassen sich wie folgt einteilen:

- invasives ductales Carcinom mit kleiner intraductalen Komponente < 25% der Fläche des Gesamttumors
- invasives ductales Carcinom mit extensiver Komponente > 25% der Fläche des Gesamttumors und
- invasives ductales Carcinom mit prädominierender invasiver Komponente > 80% der Fläche des Gesamttumors.

Diese intraductale Komponente eines invasiven Carcinomes hat große Bedeutung sowohl für eine brusterhaltende Therapie als auch die Prognose der Erkrankung [15].

Auch die Verwendung der 14-Gauge Nadel kann bei der Diagnostik des DCIS in der Stanzbiopsie einige Probleme mit sich bringen:

- 1 bei zu kleiner Biopsie-Probe ist die Diagnose ev. unmöglich oder eine Invasion kann nicht ausgeschlossen werden
- 2 wenn die definitive Aussage Invasion/keine Invasion erforderlich ist, dann sollte eher die Excision als die Nadelbiopsie gewählt werden
- 3 Excision nach vorheriger mehrfacher Biopsie mit 14-Gauge Nadel: durch ev. bei der Nadelbiopsie zerstörte Gänge kann eine Invasion vorgetäuscht werden [254].

Es ist daher versucht worden, indirekte Hinweiszeichen für das Vorliegen einer möglichen Invasion bei der Diagnose eines alleinigen DCIS in der Stanzbiopsie zu definieren. Eine Untersuchungsserie belegt, dass die Wahrscheinlichkeit eines invasiven Carcinomes umso höher ist, je höher der Malignitätsgrad des DCIS ist. In diesem Untersuchungsgut fand sich kein invasives Carcinom, wenn anhand der Stanzbiopsie ein low-grade DCIS diagnostiziert wurde, während sich bei 28% der Fälle im Excidat ein invasives Carcinom bei einem high-grade DCIS zeigte [34]. Hoorntje et al. fanden ein 3,3fach erhöhtes Risiko für ein invasives Carcinom, wenn sich in der Stanzbiopsie eine periductale Entzündung nachweisen ließ. Bei einem high-grade DCIS steigt das Risiko um das 2,9fache [133].

Huo et al. fanden die folgende Indikatorfaktoren für das mögliche Vorliegen eines invasiven Carcinomes, wenn in der Stanzbiopsie ein DCIS diagnostiziert wird: Läsionen > 1,5cm, schlecht differenzierte in-situ Carcinome und Nachweis einer Lappchenkanzerisierung [137]. Jackman et al. bestätigten, dass die Gefahr der Unterbewertung eines DCIS mit zunehmender Größe der Läsion steigt. Ebenso nimmt das Risiko der Unterbewertung um das 1,5fache zu, wenn weniger als zehn Stanzbiopsien aus der Läsion entnommen werden und sie fanden eine

1,8fach häufigere Unterbewertung des DCIS bei Stanzbiopsien bei Verwendung einer 14-Gauge Nadel gegenüber der Anwendung des vakuum-assistierten Verfahrens mit einer 11-Gauge Nadel [141]. Je höher der relative Anteil des DCIS in einer Stanzbiopsie ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer brusterhaltenden chirurgischen Therapie mit einem Befall der Resektionsränder zu rechnen ist [78]. Jedoch kann der Chirurg bei vorher bekanntem DCIS eine großzügigere Excision planen, damit die Wahrscheinlichkeit tumorfreier Resektionsränder vergrößern, und die Gefahr, ein invasives Carcinom zu übersehen, verringern [212].

Einerseits finden sich trotz der insgesamt wenigen Fälle in dieser Gruppe im eigenen Untersuchungsgut relativ weniger DCIS Fälle, als in der Literatur angegeben, andererseits mehr invasive Carcinome im nachfolgenden Excidat. Dies ist dadurch bedingt, dass es sich hier um ein ausgewähltes Untersuchungsgut und nicht um Ergebnisse eines Screening-Programmes handelt. Auch wenn sich in dieser Gruppe nur sehr wenige Fälle finden, so bestätigen diese doch die Literaturangaben. Der Nachweis eines alleinigen DCIS in der Stanzbiopsie schließt die Möglichkeit eines invasiven Carcinomes nicht aus, dies um so weniger, je größer und schlechter differenziert der radiologisch nachgewiesene Herdbefund ist. Die Entnahme und fallgerechte Aufarbeitung des kompletten Areals ist erforderlich.

Bei zwei Patientinnen fand sich in der Stanzbiopsie ausschließlich ein lobuläres Carcinoma in situ (0,88% des gesamten Untersuchungsgutes, 1,35% aller Fälle mit Malignitätskriterien in der Stanzbiopsie und 25% aller in-situ Carcinome).

Das lobuläre Carcinoma in situ wird zusammen mit der atypischen lobulären Hyperplasie unter dem Begriff lobuläre Neoplasien zusammengefasst. Diese Läsionen sind häufig multizentrisch und lobuliert. Sie zeigen ein erhöhtes relatives Risiko an, an Brustkrebs zu erkranken [232]. Beim Nachweis lobulärer Neoplasien in einer Stanzbiopsie handelt es sich um Zufallsbefunde in einer, aus anderem Grunde durchgeführten, Biopsie, meist wegen benignen Prozesse, die keine spezifischen mammographischen Merkmale aufweisen [119, 260].

Nur in < 1% - 3,8% aller Mammacarcinome findet sich ein LCIS [175, 268]. Es wird selten in der Stanzbiopsie gefunden, und entspricht in der Regel einem Risikomarker, der ein zwölf-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammacarcinoms anzeigt [108, 175, 207, 268]. Entsprechend ist ein lobulär-invasives Carcinom in den meisten Fällen mit einem LCIS assoziiert bzw. geht aus einem LCIS hervor [90]. Dagegen geben andere Arbeitsgruppen an, dass es sich bei den dabei auftretenden invasiven Carcinomen eher um ductale als

lobuläre Carcinome handelt [108, 175, 207]. Bauer et al. wie auch O'Driscoll et al. vertreten die Meinung, dass eine chirurgische Excision indiziert ist, wenn anhand der Stanzbiopsie ein lobuläres Carcinoma in situ diagnostiziert wird [21, 207]. Andere Autoren sehen die Indikation für die diagnostische Excision bei:

- a) überlappende Merkmale mit einem DCIS,
- b) Nachweis einer zusätzlichen high-risk Läsion,
- c) radiologische/histologische Diskordanz und
- d) extensive lobuläre Neoplasie mit Komedonekrosen [232].

Die Häufigkeit eines invasiven Carcinoms nach initialer Diagnose eines LCIS wird zwischen 17% und 25% angegeben [105, 119, 147].

Beide eigene Fälle mit ausschließlich einem LCIS in der Stanzbiopsie und einem invasiv lobulären Carcinom mit LCIS- wie auch DCIS-Komponente im chirurgischen Excidat sprechen dafür, dass, insbesondere bei außerhalb eines Screeningprogrammes nachgewiesenem ausschließlichem LCIS in der Stanzbiopsie, eine weitere Abklärung des Befundes erforderlich ist. Die Stanzbiopsien wurden zur Abklärung einer nachgewiesenen Herdbildung in der Mamma durchgeführt. Da ein Carcinoma in situ allein in der Regel keine spezifischen mammographischen Merkmale aufweist, ist daher auch bei diesen Fällen im eigenen Untersuchungsgut mit Sicherheit davon auszugehen, dass der für die mammographisch bzw. klinisch nachgewiesenen Herdbildung verantwortliche Prozess bei der Punktion nicht erfasst worden ist und diese Untersuchung dessen Dignität nicht klären konnte.

War im Excidat neben der in situ Komponente auch ein invasives Carcinom nachgewiesen worden, so wurde, wie unter Material und Methode beschrieben, der Malignitätsgrad der invasiven Komponente zur Bewertung herangezogen. Unter dieser Voraussetzung stimmte in dieser Gruppe das Malignitätsgrading bei fünf der sechs ductalen Carcinomata in situ und bei beiden lobulären Neoplasien überein. Bei einem Fall, ebenfalls mit invasiver Komponente im Tumorpräparat, wurde diese abschließend um einen Grad schlechter graduiert (G 3).

Für eine verlässliche Aussage sind diese Zahlen jedoch zu gering.

#### **6.4.2 Invasive Carcinome**

Bei insgesamt 140 Untersuchungen (61,67% des Untersuchungsgutes) konnte bereits in der Stanzbiopsie eindeutig ein invasiver Tumor gefunden werden, es war darunter keine falsch-

positive Diagnose. Dem stehen insgesamt 187 invasive Carcinome in den Excidaten gegenüber, d.h. etwa  $\frac{1}{4}$  der invasiven Tumoren sind in der Stanzbiopsie nicht als solche erkannt worden. Dies entspricht einer Sensitivität von 74,87%.

Die Häufigkeitsangaben von mittels Stanzbiopsie gefundenen Carcinomen schwanken in der Literatur auch in Abhängigkeit von der Größe der verwendeten Nadel. Bei Verwendung einer 14-Gauge Nadel sind Werte zwischen 36,99% - 66,76% für maligne Läsionen angegeben worden [188, 213, 228, 289]. Ohne Angabe der Nadelgröße liegen diese Werte, jeweils abhängig vom Untersuchungsgut, zwischen 18,88% - 96,5% für maligne Läsionen, 1,14% für malignitätsverdächtige Läsionen und 2,29% für Läsionen mit ungewissen malignem Potential [77, 138, 145, 164, 200, 222, 239, 247, 250, 290]. Bei der Verwendung einer 9-Gauge Nadel ergaben die endgültigen Beurteilungen in 61% malignen Diagnosen, in 21% high-risk Situationen und in 18% fanden sich benigne Veränderungen [209]. Bei Verwendung einer 14-Gauge Nadel wird ein invasives Carcinom in der Literatur in 72 – 100% der Fälle bestätigt [106, 142, 228]. In der Untersuchungsserie von Frayne et al. waren 72% aller im Excidat gesicherten Carcinome bereits in der Stanzbiopsie nachweisbar. Rechnet man die malignitätsverdächtigen Befunde und solche mit atypischer Epithelhyperplasie hinzu, beträgt dieser Wert 88,8% [106].

Die Ergebnisse der Siegburger Untersuchungsserie liegen somit im Bereich der in früheren Arbeiten veröffentlichten Werte. Da es sich im vorliegenden Falle aber um ein ausgewähltes Untersuchungsgut handelt, sind nähere Vergleiche zur Häufigkeit mit der Literatur wiederum nicht möglich.

Bei 98 Stanzbiopsien wurde ein invasiv ductales Carcinom diagnostiziert. Diese Diagnose bestätigte sich in 80 Fällen. Dies entspricht einer Sensitivität und einem positiven Vorhersagewert von 81,63% für den korrekten Tumortyp.

Das invasiv-ductale Mammacarcinom ist der häufigste Typ der Mammacarcinome [216, 252]. Dies bestätigen auch die Siegburger Befunde.

Die Übereinstimmung des Tumortyps zwischen Stanzbiopsie und Excidat wird in der Literatur mit Werten zwischen 66,6% und 100% angegeben [9, 12, 13, 99, 171, 216, 217, 228, 251, 252]. Die eigenen Ergebnisse liegen somit etwa in der Mitte der Angaben im Schrifttum. Einer der Gründe für die Diskrepanz des Tumortypes zwischen Stanzbiopsie und Operationspräparat liegt in der möglichen Heterogenität eines Tumors [199]. Andererseits kann auch

eine unterschiedliche Klassifikation der Tumoren durch verschiedene Pathologen eine Rolle spielen. In 88% der Fälle kommen auf Brusttumoren spezialisierte und nicht spezialisierte Pathologen jedoch zu dem selben histologischen Ergebnis bei der Begutachtung von Stanzbiopsien [274].

Betrachtet man wieder die korrekte Übereinstimmung des Tumortypes in Stanzbiopsien und Excidat unter Berücksichtigung der Länge der Stanzbiopsien, so zeigt sich bei einer Länge von  $\leq 20$ mm eine Übereinstimmung in 84,38%, bei einer Länge  $>20$  mm von 85,72% (vergl. Tab. 12 und 13). Somit spielt die Menge des Untersuchungsgutes für die Diagnose eines invasiv-ductalen Carcinomes, sofern der Tumor getroffen wurde, im Untersuchungsgut keine wesentliche Rolle.

Nur bei acht Stanzbiopsien wurden Sonderformen invasiver nicht-lobulärer Carcinome diagnostiziert. Im Einzelnen sind dies fünf mucinöse Carcinome und unter Einbeziehung der Klinik drei inflammatorische Carcinome. Dies entspricht 5,71% aller primär als invasiv erkannten Carcinome.

Die Diagnose der mucinösen Carcinome bestätigte sich in allen fünf Fällen im Excidat. Dies steht in Übereinklang mit einer Literaturstelle, in der die Stanzbiopsie als akkurate Methode zur Diagnostik eines mucinösen Carcinomes bezeichnet wird [278].

Einschränkend muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass nach Bässler drei Untergruppen eines mucinösen Carcinomes unterschieden werden können, das klassische bzw. reine tubuläre Carcinom, das gemischte mucinöse Carcinom und das mucinöse Carcinom mit endokriner Differenzierung.

Diese Formen unterscheiden sich durch ihren Anteil an Schleim und ihre cytologische Differenzierung [15]. In der derzeitigen Fassung der WHO-Klassifikation der Mammatumoren werden vier Unterformen des schleimbildenden Mammacarcinomes unterschieden, das mucinöse Carcinom, das mucinöse Cystadenocarcinom, das zylinderepitheliale mucinöse Carcinom und das Siegelringzell-Carcinom. Auch die WHO-Klassifikation unterscheidet dabei reine und gemischte mucinöse Carcinome, am häufigsten in Kombination mit einem gewöhnlichen invasiven Carcinom, letzteres mit schlechterer Prognose [90]. Legt man diese Unterteilungen des mucinösen Carcinomes zu Grunde, so kann eigentlich ein reines mucinöses Carcinom anhand einer Stanzbiopsie zwar unter Einbeziehung von Klinik und Bildgebung bei entsprechender Morphologie vermutet, aber nicht mit absoluter Sicherheit bewiesen werden.

Analoges gilt dann auch für das tubuläre Carcinom, bei dem ebenfalls Unterformen unterschieden werden [15] bzw. nach gültiger WHO-Klassifikation wenigstens 90% des Tumors tubulär differenziert sein sollte [90]. Ein solches fand sich in diesem Untersuchungsgut jedoch nicht.

Bei insgesamt drei Fällen ist unter Einbeziehung der Klinik wegen einer auffälligen Lymphangiosis carcinomatosa die Möglichkeit eines inflammatorischen Carcinomes diskutiert worden. In zwei der Fälle bestätigte sich letztendlich diese Diagnose.

Das inflammatorische Carcinom ist eine seltene Form des Mammacarcinomes [146]. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle liegt ihm ein schlecht differenziertes invasiv-ductales Carcinom (NOS) zu Grunde [90]. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um eine klinische Diagnose, in 80% der Fälle findet sich als morphologisches Korrelat eine dermale lymphangiische Carcinose. Auch hier lassen sich nach Bässler Unterformen abgrenzen:

typisches inflammatorisches Carcinom ohne abgrenzbaren Tumor, mit Erythem und Lymphangiosis carcinomatosa,

sekundäres inflammatorisches Carcinom mit abgrenzbarem Tumor nach Rezidiv

okkultes inflammatorisches Carcinom mit Lymphangiosis carcinomatosa ohne Erythem [15].

Der alleinige Nachweis einer dermalen Lymphangiosis carcinomatosa ohne das charakteristische klinische Bild ist nicht ausreichend für die Diagnose eines inflammatorischen Carcinomes [90]. Somit kann das Vorliegen eines inflammatorischen Carcinomes anhand des morphologischen Befundes an der Stanzbiopsie, sofern Dermis erfasst wurde, lediglich diskutiert bzw. die klinische Diagnose untermauert werden. Gestellt werden kann diese Diagnose anhand des histologischen Befundes allein jedoch nicht.

In 28 Stanzbiopsien wurde ein invasiv lobuläres Carcinom diagnostiziert, entweder rein oder als tubulo-lobuläre Variante. In 22 Fällen bestätigte sich diese Diagnose. Die Spezifität und der positive Vorhersagewert der Methode für diese Tumorform beträgt somit im eigenen Untersuchungsgut 78,57% und ist etwas niedriger als der für das invasiv-ductale Carcinom (NOS). Auch bei diesen Tumoren erfolgte die Klassifikation anhand klassischer morphologischer Parameter und nicht durch Einsatz zusätzlicher immunhistologischer Methoden. Es ist damit in dieser Serie der zweithäufigste Tumortyp, wie auch bei der Untersuchung von Bonk et al. [32]. In einer anderen Studie war aber das gemischte invasive Carcinom der zweithäufigste Tumortyp [252]. Dieser Unterschied mag einmal am Untersuchungsgut selbst, zum anderen auch an möglichen unterschiedlichen diagnostischen Kriterien der Befunder liegen.

Mögliche Ursachen dafür, dass hier reichlich 20% der invasiven Carcinome bezüglich ihrer Histogenese nicht korrekt eingeordnet werden konnten, sind prinzipiell die gleichen, wie schon beim invasiv-ductalen Carcinom (NOS) besprochen. Hier kommt aber der Menge des zur Begutachtung zur Verfügung stehenden Untersuchungsgutes die entscheidende Bedeutung zu. Wurden in der Gruppe mit  $\leq 20\text{mm}$  Untersuchungsgut 11 von 16 Fälle (68,75%) richtig klassifiziert, so waren es in der Gruppe mit  $> 20\text{mm}$  Untersuchungsgut 11 von 12 (91,67%).

Bei den gemischten invasiven Carcinomen handelt es sich um ein relativ häufiges Muster invasiver Mammacarcinome. Die Tumoren besitzen eine heterogene Morphologie, wobei spezielle Typen mehr als 50 aber weniger als 90% des Tumors einnehmen [88]. Beträgt das nicht-spezialisierte Muster nach sorgfältiger Aufarbeitung mehr als 50%, so handelt es sich um ein invasiv-ductales Carcinom (NOS) [90, 201].

Fünf Tumore wurden in der Stanzbiopsie als gemischt beschrieben, nur in einem Fall handelte es sich auch im Excidat um ein gemischtes Carcinom entsprechend der WHO-Definition. Dreimal stellte sich ein invasiv-ductales Carcinom (NOS) und einmal ein reines invasives lobuläres Carcinom heraus. Da anhand der Stanzbiopsie der Anteil der einzelnen Tumordifferenzierungen am Gesamttumor letztlich nicht bestimmt werden kann, kann die Diagnose eines gemischten Carcinomes in der Stanzbiopsie bei heterologer Differenzierung zwar vermutet, aber nicht bewiesen werden.

### **6.4.3 Grading**

Wie Tabelle 19 und 18 zeigen, stimmt der Malignitätsgrad in der Mehrzahl der Fälle (67,11%) überein. Hierbei findet sich praktisch kein Unterschied zwischen ductal und lobulär differenzierten Tumoren. In 28,37% differiert das Grading um einen Grad. In 25,67% wurde der Tumor um einen Malignitätsgrad unterbewertet.

Die Zahlen der eigenen Untersuchung entsprechen somit denen des Schrifttums. Dort wird eine Übereinstimmung des Malignitätsgrades von 58 – 86,49% angegeben [9, 12, 13, 114, 228, 252]. Auch dort findet sich eine Unterbewertung des Gradings in der Stanzbiopsie, in der Mehrzahl der Fälle um einen Grad [12, 198]. Badoual et al. fanden in ihrer Untersuchungsreihe eine Unterbewertung des Gradings in 32,3%. Als Erklärung hierfür gaben sie eine niedrigere Mitosezahl in der Stanzbiopsie an [13]. Dies bestätigte sich auch in anderen Arbeiten [187]. Die Untergraduierung von Tumoren steigt mit zunehmender Größe der Läsion in der

Bildgebung [134]. Harris et al. zeigten, dass die Korrelation bei schlecht differenzierten Tumoren größer ist, als für Mammacarcinome mit dem Malignitätsgrad G1 oder G2 (60% Korrelation für G1 und G2 Carcinome, 84% Korrelation für G3 Carcinome) [121]. Shannon et al. fanden in ihrer Arbeit die niedrigste Korrelation bei mäßig differenzierten Mammacarcinomen (70%), die höchste Übereinstimmung des Malignitätsgrades stellten sie bei den schlecht differenzierten Carcinomen fest (86%) [251].

Dies bestätigt sich im eigenen Untersuchungsgut nicht. Hier findet sich eine Übereinstimmung beim Malignitätsgrad G1 in 33,33% und beim Malignitätsgrad G2 in 89,69%. G3-Carcinome korrelieren lediglich in 26,19%. Allerdings weisen auch im eigenen Untersuchungsgut Tumore, die bereits in der Stanzbiopsie als schlecht differenziert graduiert wurden, im Excidat ebenso den Malignitätsgrad G3 auf. Sind also die Kriterien für ein schlecht differenziertes Carcinom schon im Tumorzentrum, welches in der Stanzbiopsie überrepräsentiert ist, erfüllt, kann davon ausgegangen werden, dass das Carcinom insgesamt schlecht differenziert ist.

Betrachtet man auch diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der Menge des Untersuchungsgutes (vergl. Tab. 21 und Tab. 22), so zeigt sich, dass diese keinen Einfluss auf die Übereinstimmung des Gradings sowohl bei nicht-invasiven als auch bei invasiven Tumoren zwischen Stanzbiopsie und Excidat hat. Die Übereinstimmung liegt dabei zwischen 67,7% und 68,6%. Tabelle 20 zeigt, dass insgesamt 71,42% der im Tumorexidat als schlecht differenziert graduierten Tumore in der Stanzbiopsie als mäßig gut differenziert eingeordnet worden sind.

Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass nur bei in der Stanzbiopsie bereits schlecht differenzierten Tumoren davon ausgegangen werden kann, dass diese Graduierung für den gesamten Tumor repräsentativ ist. Bei anderen Malignitätsgraden muss mit einer Differenz zum Tumorexidat von in der Regel einem Grad gerechnet werden. Andererseits lässt sich aus ihnen schlussfolgern, da keine Abhängigkeit dieser Übereinstimmung von der Menge des bei der stanzbiopsischen Untersuchung gewonnenen Untersuchungsgutes nachweisbar ist, dass die Anwendung des Nottingham-Bloom-Richardson Gradings an Stanzbiopsien nur bedingt bzw. nicht möglich ist. Die Auswertekriterien hierfür, insbesondere hinsichtlich der mitotischen Aktivität, können anhand des spärlichen Untersuchungsgutes nicht erfüllt werden.

#### 6.4.4 Lymphangiosis carcinomatosa

In neun Stanzbiopsien und 45 der Operationspräparate wurde im eigenen Untersuchungsgut eine Lymphgefäßinvasion nachgewiesen (vergl. Tab. 23). Dies entspricht einer Signifikanz und einem positiven Vorhersagewert von jeweils 20%. In allen Fällen, bei denen die Lymphgefäßinvasion bereits in der Stanzbiopsie nachgewiesen wurde, ist sie auch im Tumorexcidat beschrieben worden.

Allgemein gilt der Nachweis einer Gefäßinvasion als prognostisch schlechtes Zeichen sowohl hinsichtlich der Möglichkeit eines Lokalrezidives als auch der Überlebenszeit. Für den sicheren Nachweis einer solchen ist eine optimale Fixation und Behandlung des Gewebes erforderlich, da Schrumpfungartefakte eine Gefäßinvasion vortäuschen können [88]. Besondere Bedeutung kommt hierbei der peritumoralen Lymphgefäßinvasion zu, deren Ausmaß in der Befundung angegeben werden sollte, da nur dies ein histopathologisch relevanter Befund sei [201]. Pinder et al. fanden eine Gefäßinvasion in 22,8% der Fälle in ihrer Untersuchungsreihe und konnten nachweisen, dass sie mit Lymphknotenstatus, Tumorgröße und -typ sowie Malignitätsgrad korreliert [226]. Sharifi et al. fanden eine Lymphgefäßinvasion bei 17 von 79 Tumoren (21,51%) der Fälle, jedoch war der Gefäßeinbruch in keiner der vorangegangenen Stanzbiopsien nachweisbar gewesen [252].

Auch im eigenen Untersuchungsgut war bei der Mehrzahl der Fälle die Lymphgefäßinvasion in der Stanzbiopsie nicht zu erkennen. Sie findet sich im Excidat am häufigsten bei invasiv-ductalen Carcinomen und nicht bei gut differenzierten Tumoren.

Ursachen für die nur geringe Nachweisrate einer Gefäßinvasion in Stanzbiopsien können einmal zu wenig gewonnenes Untersuchungsgut und mechanische Quetschartefakte an der Stanzbiopsie sein. Andererseits lässt sich eine Gefäßinfiltration am sichersten in dem an den Tumor angrenzenden Mammaparenchym oder entfernt des Tumors nachweisen [238]. Bei einer Stanzbiopsie wird jedoch hauptsächlich Gewebe aus der Tumormitte gewonnen, um sicher zu gehen, dass der verdächtige Bezirk auch getroffen wird [284]. Somit sind diese, für den Nachweis einer Gefäßinvasion entscheidenden Areale meist entweder gar nicht oder nur unterrepräsentiert in einer Stanzbiopsie enthalten. Es zeigt sich, dass eine Gefäßinvasion häufiger auftritt, je schlechter differenziert der Tumor ist (vergleiche Tab. 23: keine Lymphangiosis carcinomatosa bei G1, 57,77% Gefäßinvasion bei G2, 40% Gefäßinvasion bei G3).

## 6.5 Stanzbiopsien mit nicht eindeutig klassifizierbaren malignen bzw. malignitätsverdächtigen Befunden

Bei insgesamt 15 Fällen konnte keine eindeutige Diagnose anhand der Stanzbiopsie gestellt werden, acht davon jedoch eindeutig als maligne eingeordnet werden. Tabelle 24 zeigt die Einordnung dieser Fälle nach der B-Klassifikation.

Harvey et al. fanden unter 1048 Nadelbiopsien mittels 14-Gauge Nadel 52 Fälle (5%) mit atypischer ductaler Hyperplasie oder einer intraductalen Epithelhyperplasie mit ungewisser Signifikanz. Bei der nachfolgenden Excision war bei 47,8% dieser Fälle dann ein Carcinom nachweisbar [125]. Pinder et al. fanden, dass sich bei Verwendung der 14-Gauge Nadel B5 Läsionen in 100% im Excidat bestätigen, bei B4 Läsionen muss die Diagnose in 73% aufgewertet werden und B3 Läsionen stellen sich zu 40% im Excidat als maligne heraus [228]. Prechtel et al. kommen zu dem gleichen Ergebnis [228]. Bei Verwendung der 11-Gauge vakuum-assistierten Nadelbiopsie, muss die Diagnose in 17% der Fälle im Operationspräparat zu einem Mammacarcinom aufgewertet werden. Die Diagnose ADH ist somit eine Indikation zur offenen Biopsie [285]. In einer anderen Arbeit wird bei Verwendung der 14-Gauge Nadel sogar eine Unterbewertung von 40% angegeben [289].

Bei einem dieser Fälle im eigenen Untersuchungsgut handelte es sich um Anteile eines papillären intraductalen bzw. intracystischen Tumors, dessen Dignität nicht sicher zu bestimmen war. In zwei weiteren Fällen war die Möglichkeit eines malignen phylloiden Tumors diskutiert worden. Diese Diagnose bestätigte sich einmal, bei dem anderen Fall stellte sich letztendlich ein G3 Carcinom heraus. Und bei einem weiteren Fall, bei dem bei bekanntem Bronchiolcarcinom lediglich eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden konnte, bestätigte sich der Tumor im Excidat auch als Metastase des Lungentumors in der Mamma.

Die Unterbewertungsrate von 13,5% bei high-risk Läsionen, wie radiäre Narben, papilläre Läsionen und LCIS zeigt, dass in diesen Fällen ein sorgfältiges Patientenmanagement nötig ist. Besteht schon in der Bildgebung der starke Verdacht auf Malignität, so ist eine chirurgische Excision indiziert [1].

In der Literatur wird angegeben, dass Papillome in bis zu 17% der Fälle mit einem in-situ oder invasiven Carcinom assoziiert sein können und somit eine Indikatorläsion darstellen. Weist die papilläre Läsion Atypien auf, besteht ein 1,8 – 3,5 fach erhöhtes Risiko ein Carcinom zu entwickeln [136]. Hierbei sind multiple (periphere) Milchgangspapillome häufiger mit einem low-grade DCIS assoziiert, als zentrale [29]. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass die chirurgische Excision für anhand von Nadelbiopsien als benigne eingeordnete

papilläre Läsionen erforderlich ist, da sich im Excidat in bis zu 24,5% dieser Fälle dann eine atypische ductale Hyperplasie oder ein ductales Carcinoma in situ findet [189, 234]. Auch García et al. fanden eine häufige Unterbewertung bei benignen papillären Läsionen, papillären Läsionen mit Atypie oder mit Carcinoma in situ [110].

Phylloide Tumoren werden nach WHO in benigne, solche mit Borderline-Dignität, maligne und low-grade periductale Stromasarcome unterteilt [23]. Die Unterscheidung dieser Formen basiert im Wesentlichen auf Stromazellularität, Überwiegen des Stroma, Atypie der Stromazellen, mitotischer Aktivität und des Verhaltens des Tumors zum umgebenden Mammaparenchym. Da das Stroma eines Tumors sehr heterogen differenziert sein kann, sollte die Graduierung phylloider Tumoren stets am Excidat erfolgen. Daher kann, insbesondere wenn nur wenig Gewebe gewonnen wurde, die Abgrenzung von einem Fibroadenom auf der einen und einem sarcomatoiden Carcinom auf der anderen Seite im Einzelfall nicht sicher möglich sein [76].

In ihrer Serie von 3729 Stanzbiopsien mit nachfolgender Excision fanden Dillon et al. 23 phylloide Tumoren, die falsch-negativ Rate bei der präoperativen Diagnostik betrug 39%. Auf der anderen Seite wurde 35mal in der Stanzbiopsie der Verdacht auf einen phylloiden Tumor geäußert, was sich nur in elf Fällen bestätigte. Die Nadelbiopsie liefert somit präoperativ bei einem phylloiden Tumor selten eine definitive Diagnose. Auch bei der Diagnose eines Fibroadenomes sollte daher, wenn klinische Auffälligkeiten vorliegen, die Excision erfolgen [79].

Bonk et al. sehen in ihrer Arbeit die Ursache für nicht sicher einzustufende Veränderungen in der Stanzbiopsie ausschließlich in einer nicht repräsentativen Gewebsentnahme [32]. Im eigenen Untersuchungsgut waren die Stanzbiopsien bei elf dieser 15 Fälle  $\leq 20$  mm lang. Dies unterstreicht, dass eine ausreichende Menge an Untersuchungsgut die wesentlichste Voraussetzung für eine korrekte Diagnose ist.

## 6.6 Schlussfolgerungen

1. Es handelt sich um ein ausgewähltes Patientengut, weshalb Aussagen zur absoluten Häufigkeit und Häufigkeitsverteilung benigner und maligner Läsionen der Mamma anhand der eigenen Untersuchung nicht möglich sind.
2. Histogenese und Dignität einer Mammaläsion können zur Therapieplanung durch sonographisch gesteuerte Stanzbiopsien mittels 14-Gauge Nadel sicher beurteilt werden.
3. Voraussetzung für die richtige histologische Beurteilung und Dignitätsbewertung einer Läsion ist, dass die Läsion bei der Stanzung sicher getroffen und ausreichend Untersuchungsgut aus dieser gewonnen wird. Im eigenen Untersuchungsgut beträgt die Sensitivität der Methode 88,55%. Sie steigt mit zunehmender Menge des Untersuchungsgutes.
4. Liefert der histologische Befund kein Korrelat für einen klinischen / radiologischen Herdbefund, muss davon ausgegangen werden, dass die Läsion stanzbiopsisch verfehlt wurde, eine weitere Abklärung ist dann erforderlich.
5. Im eignen Untersuchungsgut finden sich in Übereinklang mit der Literatur keine falsch-positiven Befunde.
6. Falsch-negative Befunde sind bedingt durch zu wenig Untersuchungsmaterial, bzw. dadurch, dass die Läsion nicht getroffen wurde.
7. Auch der alleinige Nachweis einer lobulären Neoplasie in der Stanzbiopsie ist im ausgewählten Untersuchungsgut ein Hinweis dafür, dass die Läsion nicht getroffen wurde.
8. Der alleinige Nachweis eines DCIS in der Stanzbiopsie schließt ein invasives Carcinom nicht aus.
9. Die Stanzbiopsie liefert nur einen kleinen Ausschnitt aus einem Tumor, so dass die Tumortypisierung (reines / gemischtes Carcinom) letztendlich nur am Excidat möglich ist.
10. Nur bei schlecht differenzierten Tumoren kann davon ausgegangen werden, dass der Malignitätsgrad in Stanzbiopsie und Excidat übereinstimmt.
11. Bei Diskrepanzen des Malignitätsgrades zwischen Stanzbiopsie und Excidat wird der Tumor in den meisten Fällen um einen Grad unterbewertet. Die Menge des Untersuchungsgutes hat hierauf keinen Einfluss. Dies stützt die Forderung nach Anwendung immunohistochemischer Zusatzuntersuchungen zur verlässlicheren Bestimmung des Malignitätsgrades anhand der Stanzbiopsie.
12. Die Stanzbiopsie ist keine verlässliche Methode zur Beurteilung einer möglichen Lymphgefäßinvasion.

## 7. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit ist es, die Aussagefähigkeit von Stanzbiopsien in der präoperativen Diagnostik von Mammatumoren zu überprüfen und die eigenen Ergebnisse mit der Literatur zu vergleichen. Hierzu wurden alle auswertbaren Mamma-Stanzbiopsien, die in den Jahren 2002 und 2003 im Institut für Pathologie in Siegburg bearbeitet worden sind, erfasst und mit den nachfolgenden Tumorexcidaten verglichen.

Die Stanzbiopsien wurden außerhalb eines Screening-Programmes, in aller Regel durch ultraschallgesteuerte Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsien mittels 14-Gauge Nadel, gewonnen, 227 auswertbare Fälle unter insgesamt 80804 histologischen Untersuchungen.

Die Dignität von 156 malignen Prozessen konnte präoperativ eindeutig geklärt werden. Von den verbliebenen sieben Fällen sind fünf der histologischen Kategorie B3 und zwei der Kategorie B4 zuzuordnen. Falsch-positive Befunde sind im Untersuchungszeitraum nicht aufgetreten. Der Tumortyp wurde bei zwei von acht in-situ Carcinomen und 112 von 140 invasiven Carcinomen korrekt bestimmt.

Von den restlichen 64 Fällen ohne fassbare Malignitätskriterien in der Stanzbiopsie wiesen 22 ein Korrelat zu einem Herdbefund auf. Die Benignität der Läsion bestätigte sich in 21 Fällen. Der eine falsch-negative Befund in dieser Gruppe war dadurch bedingt, dass der maligne Anteil des Prozesses nicht erfasst worden war. Bei den verbleibenden 42 Mammastanzbiopsien konnte kein Korrelat zu einem Herdbefund gefunden werden. Letztendlich handelte es sich um 25 maligne und 17 benigne Prozesse.

Der Malignitätsgrad stimmte bei 100 von 146 auswertbaren Fällen zwischen Stanzbiopsie und Excidat überein, vier Tumore wurden stanzbiopsisch über- und 42 wurden untergraduiert.

Nur neun der 45 im Excidat beschriebenen Fälle mit Lymphangiosis carcinomatosa konnten bereits stanzbiopsisch erfasst werden.

Die Sensitivität im eigenen Untersuchungsgut beträgt insgesamt 88,55%, sie steigt mit der Menge des stanzbiopsisch gewonnenen Untersuchungsmateriales an. Für maligne Tumoren allein beträgt sie 100%, für benigne Läsionen 59,38%. Die Spezifität beträgt 100%, der positive Vorhersagewert 100% und der negative Vorhersagewert 59,38%.

Je schlechter der Malignitätsgrad eines Mammatumors ist, desto verlässlicher ist dieser anhand der Stanzbiopsie vorhersagbar. Liegt keine Übereinstimmung vor, wird der Malignitätsgrad in der Mehrzahl der Fälle stanzbiopsisch unterbewertet.

Der fehlende Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa in der Stanzbiopsie schließt das Vorliegen einer prognostisch relevanten Lymphangiosis carcinomatosa im Gesamttumor nicht aus.

Mit Ausnahme des negativen Vorhersagewertes liegen diese Ergebnisse im Bereich der in der Literatur veröffentlichten. Die höhere Zahl falsch-negativer Befunde im eigenen Untersuchungsgut ist durch einen jeweiligen sampling error zu erklären. Dies ist auch nach Literaturangaben die häufigste Ursache für einen falsch-negativen Befund.

Somit ist die histologische Befundung präoperativ gewonnener Stanzbiopsien durch einen entsprechend qualifizierten Morphologen eine geeignete minimal-invasive, schnelle und kostengünstige Methode zur optimalen Therapieplanung eines Mammatumors. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass die Läsion sicher getroffen und ausreichend Untersuchungsmaterial gewonnen wurde.

## 8. Anhang: Histologische Bilder

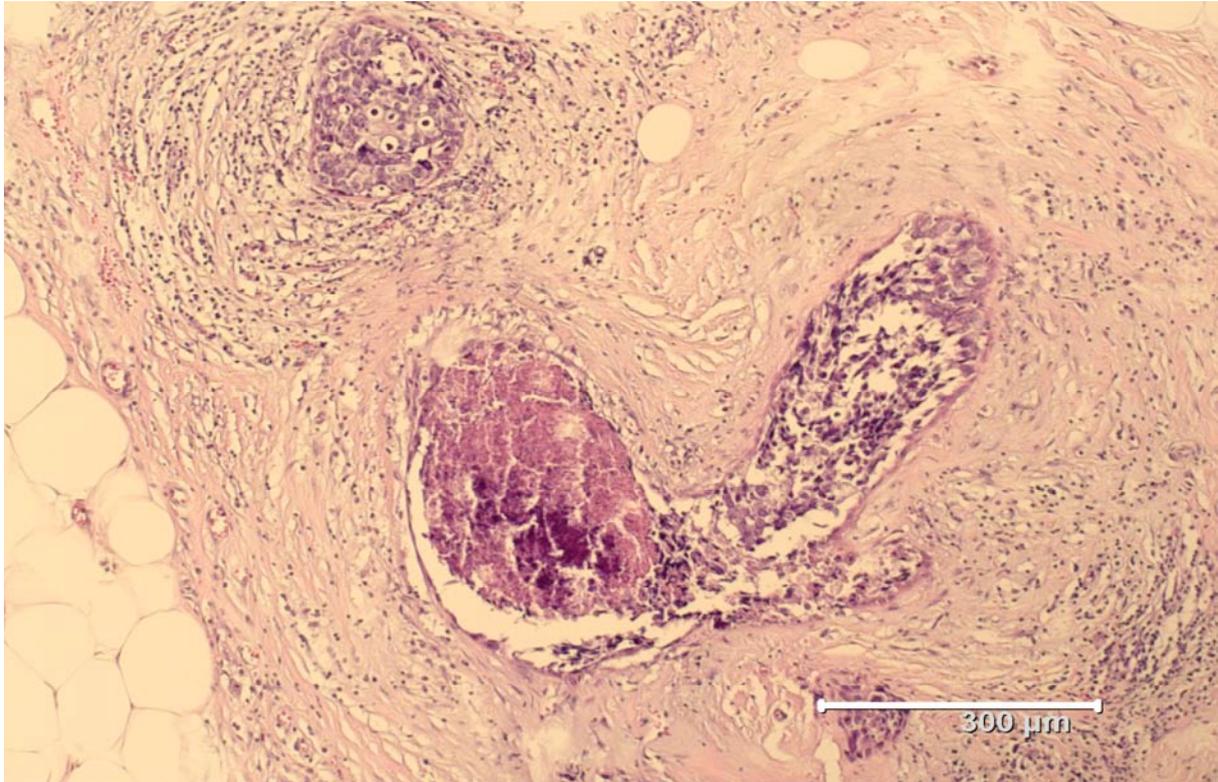


Abb. 26: ductales Carcinoma in situ (HE)

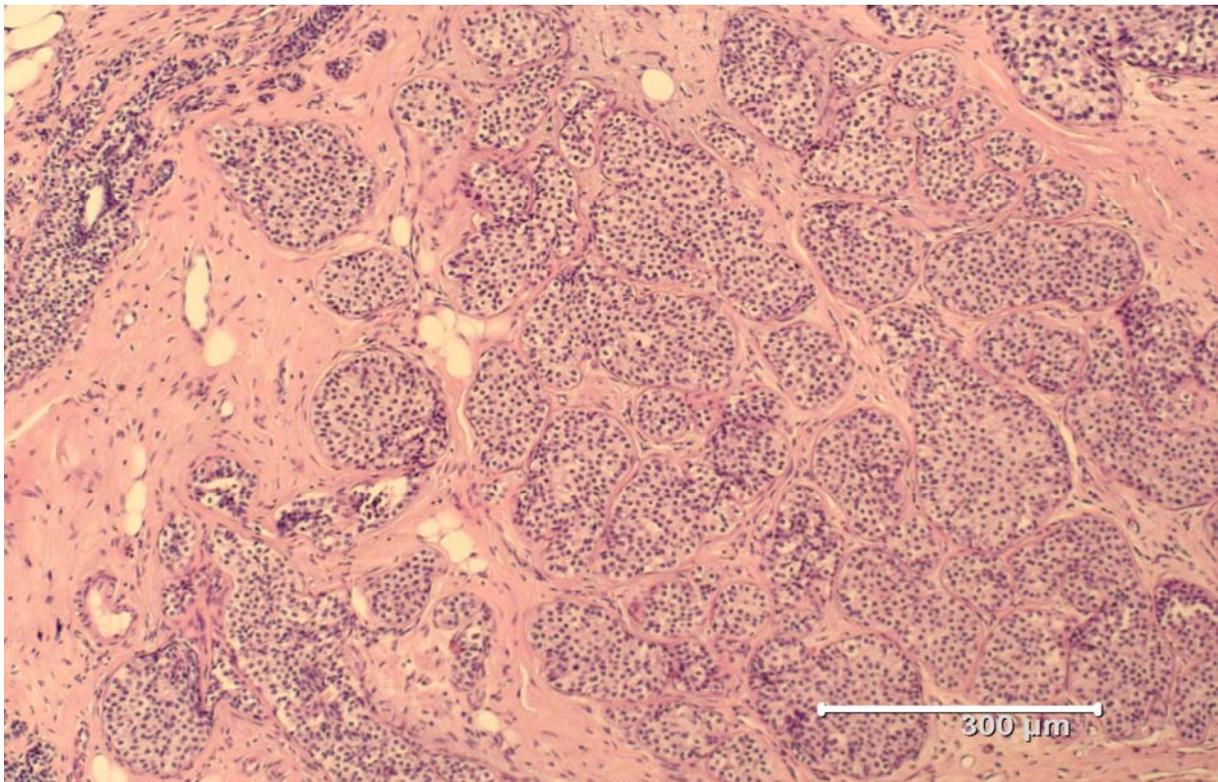


Abb. 27: lobuläres Carcinoma in situ (HE)

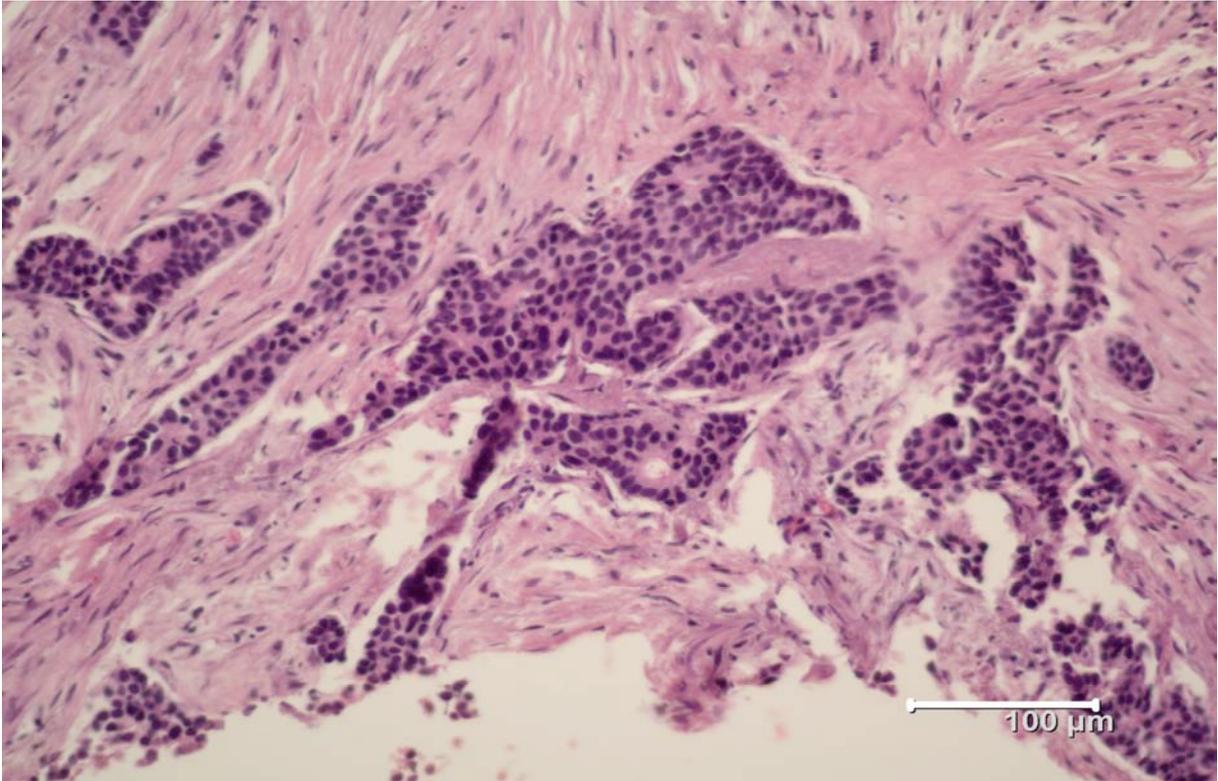


Abb. 28: invasiv-ductales Carcinom (NOS) (HE)

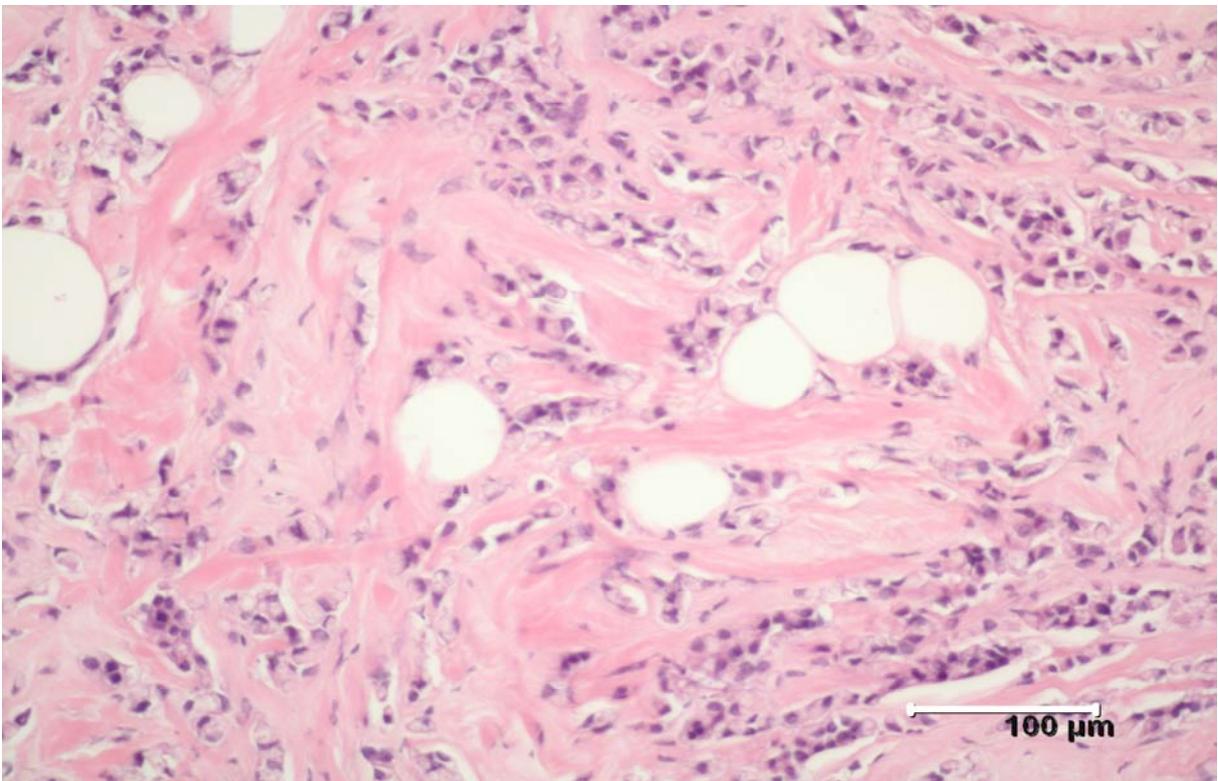


Abb. 29: invasiv-lobuläres Carcinom (HE)

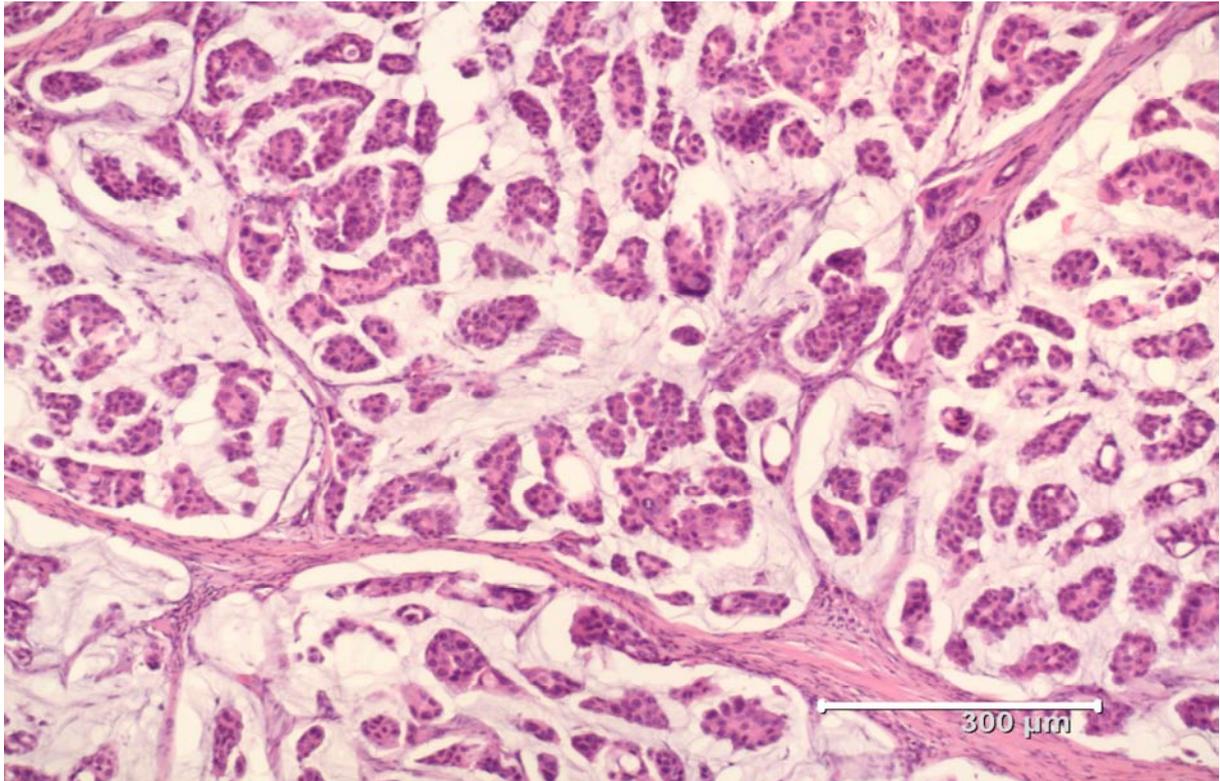


Abb. 30. mucinöses Carcinom (HE)

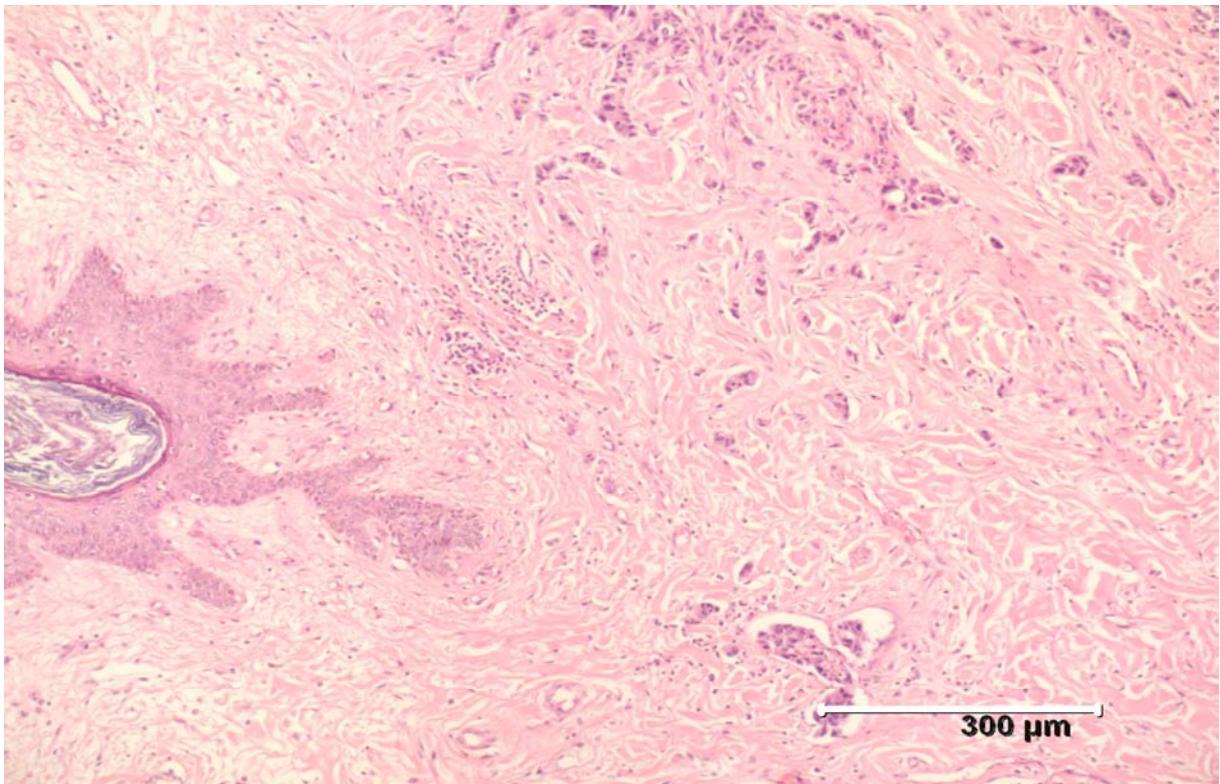


Abb. 31: invasiv-ductales Carcinom mit Lymphangiosis carcinomatosa – klinisch inflammatorisches Carcinom (HE)

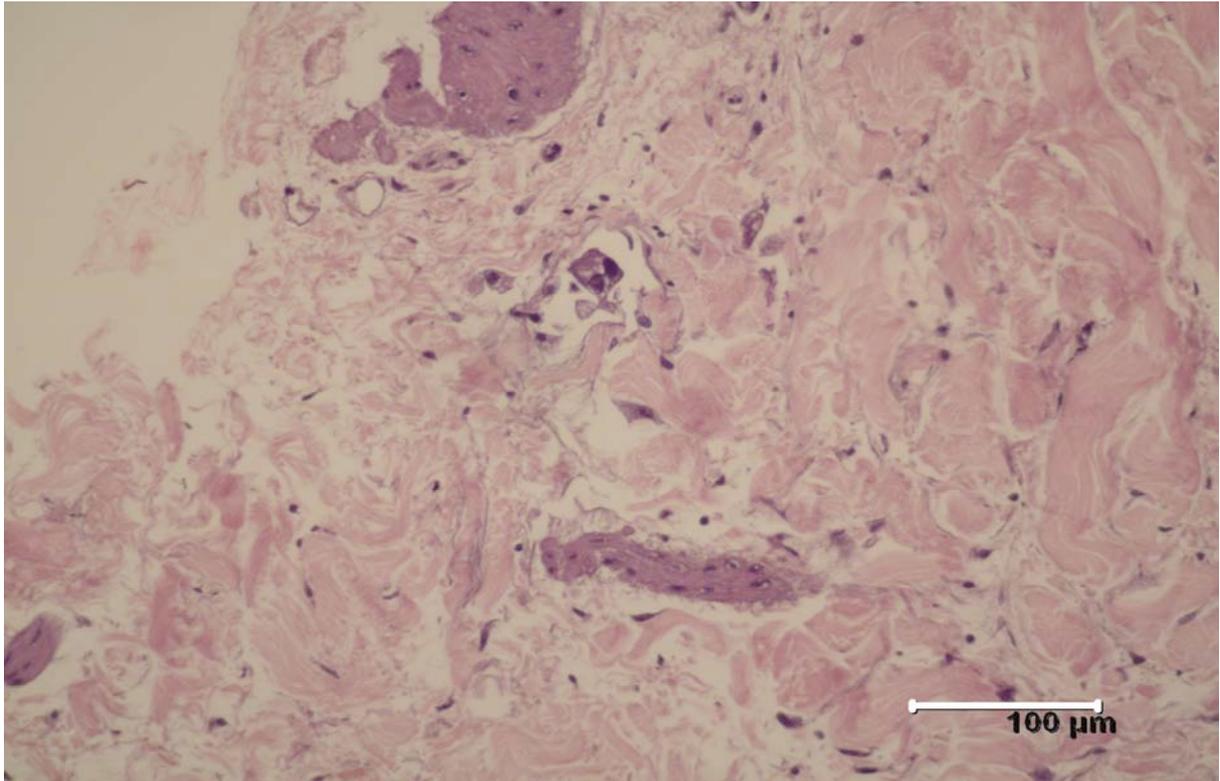


Abb. 32: Lymphangiosis carcinomatosa bei Metastase eines Bronchial Carcinoms (HE)

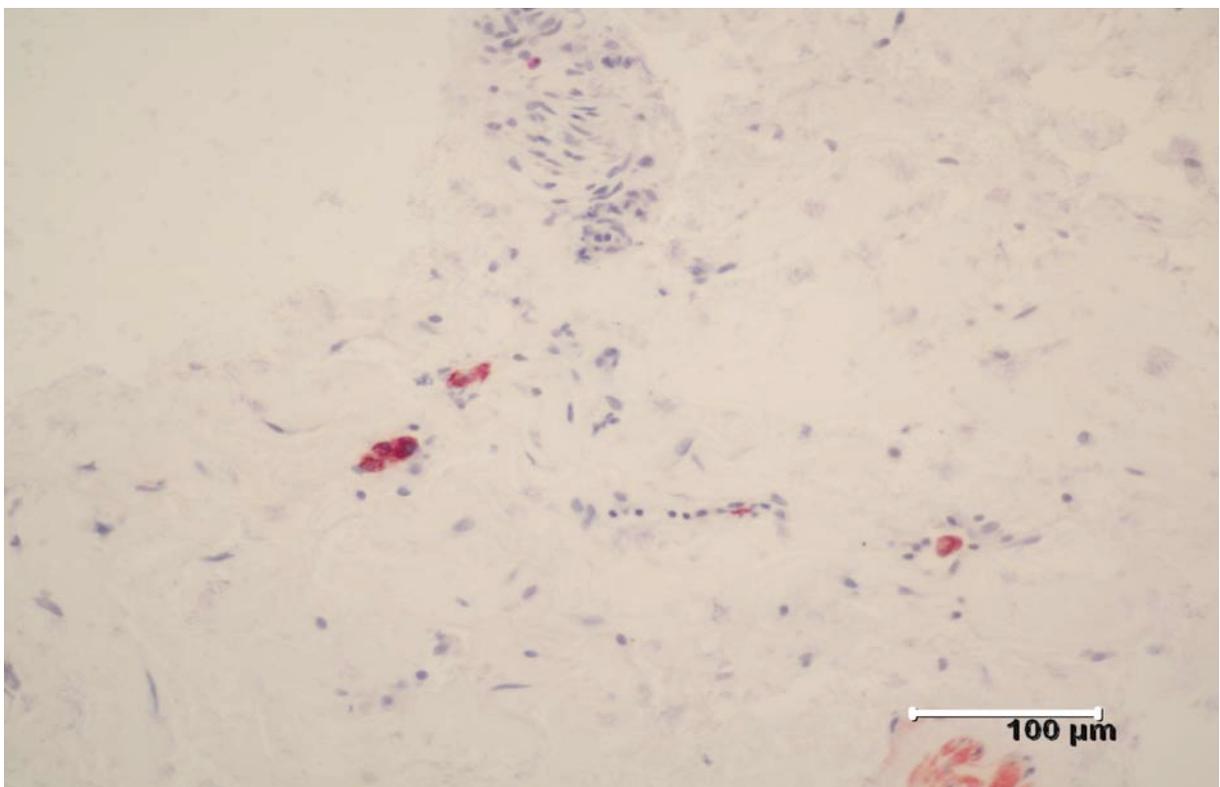


Abb. 33: Lymphangiosis carcinomatosa bei Metastase eines Bronchial Carcinoms (Pancytokeratin)

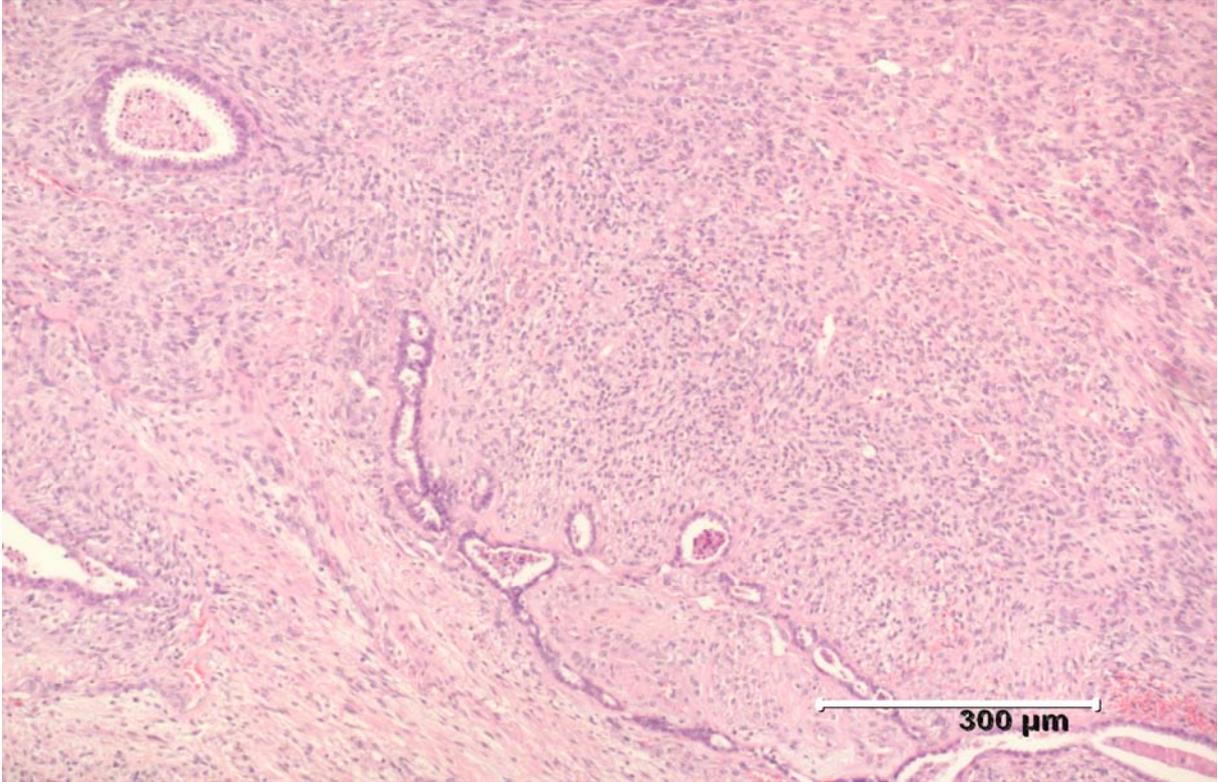


Abb. 34: Cystosarcoma phylloides malignum (HE)

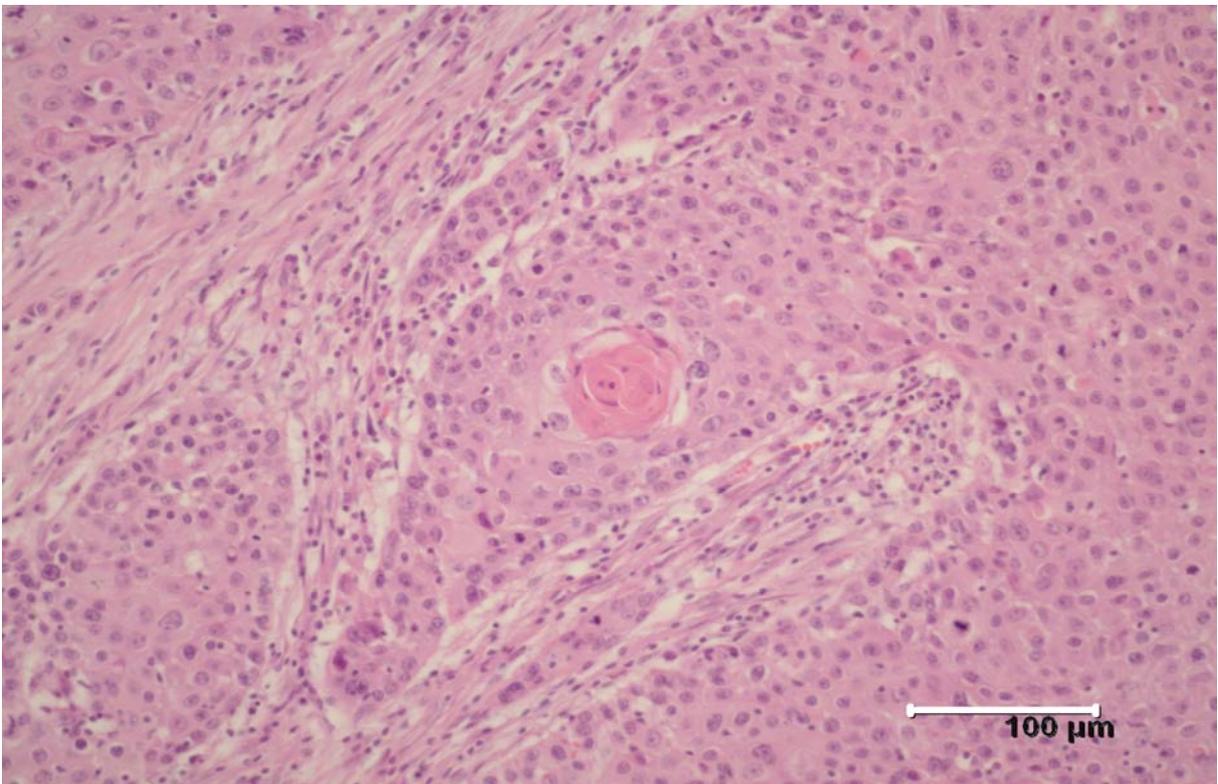


Abb. 35: herdförmig verhornendes Plattenepithel Carcinom (HE)

## 9. Literaturverzeichnis

- 1 **Acheson MB, Patton RG, Howisey RL, Lane RF, Morgan A, Rowbotham RK.**  
Three- to sixyear followup for 379 benigne image-guided large-core needle biopsies of nonpalpable breast abnormalities.  
J Am Coll Surg 2002; 195: 462-466
- 2 **Adam R, Falter E, Düll W, Reitzenstein M, Tulusan AH.**  
Erfahrungen mit der Drillbiopsie in der Diagnostik von Mammatumoren.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 1989; 49: 442-447
- 3 **Adam R, Tulusan AH, Falter E, Düll, W.**  
Die Bedeutung der Drillbiopsie in der Diagnostik des Mammakarzinoms  
Archives of Gynecology and Obstetrics 1987; 242: 344-346
- 4 **Adler DD, Light RJ, Granstrom P, Hunter TB, Hunt KR.**  
Follow-up of benign results of stereotactic core breast biopsy.  
Acad. Radiol. 2000; 7: 248-253
- 5 **Aksaz E, Öncel T, Atasoy G, İrgil C, Yazici T, İpek N, Bitik D, Toluanay S.**  
Core biyopsi acik biyopsilerin yerini alabilir mi?  
Meme Sagligi Dergisi 2005; 1: 18-21
- 6 **Albert US, Hersg.**  
Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland.  
1. Aktualisierung 2008  
München Wien New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 2008
- 7 **Ammon J, Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Bautz W.**  
Beeinflußt die präoperative Stanzbiopsie das Auftreten von Lokalrezidiven?  
RoeFo 2001; Abstracts Röntgenkongreß 2001: VO46.6
- 8 **Anania G, Bazzocchi M, di Lorento C, Risaliti A, Terrosu G, Donini A, Zulani C, Puglisi F, Bresadola F.**  
Percutaneous large core needle biopsy versus surgical biopsy in the diagnosis of breast lesions.  
Int Surg 1997; 82: 52-55
- 9 **Andrade VP, Gobbi H.**  
Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen.  
Virchows Arch 2004; 445: 597-602
- 10 **Anlauf M, Nicklaus S, Rode G, Jackel C, Neumann K, Kalbfleisch H, Muhlberger G.**  
Clinical experience with percutaneous large-core biopsies of the breast and evaluation of cytopathological and histological results.  
Zentralbl Gynäkol 2003; 125: 353-361

- 11 **Ariga R, Bloom K, Reddy VB, Kluskens L, Francescatti D, Dowlat K, Siziopikou P, Gattuso P.**  
Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation.  
Am J Surg 2002; 184: 410-413
  
- 12 **Astall EC, Bobrow LG.**  
Assessment of the accuracy of diagnostic and prognostic information provided by core biopsy in breast carcinoma.  
J Pathol 1998; 186: 6<sup>A</sup>
  
- 13 **Badoual C, Maruani A, Ghorra C, Lebas P, Avigdor S, Michenet P.**  
Pathologic prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies – correlation with subsequent surgical excisions  
The Breast 2005; 14: 22-27
  
- 14 **Baessler R.**  
Mamma  
**In: Remmele W, Hrsg.**  
Pathologie, Zweite, neubearbeitete Auflage, Bd. 4  
Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1997: 133-368
  
- 15 **Baessler R.**  
Histopathologie und aktuelle Klassifikation des Mammakarzinoms  
Der Onkologe 1998; 4: 878-895
  
- 16 **Ballo MS, Sneige N.**  
Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 woman.  
Cancer 1996; 78: 773-777
  
- 17 **Barra Ade A, Gobbi H, de L Rezende CA, Gouvêa AP, de Lucena CE, Reis JH, Costa e Silva SZ.**  
A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy according to tumor size of suspicious breast lesions.  
Diagn Cytopathol. 2008; 36: 26-31
  
- 18 **Bassett L, Winchester DP, Caplan RB, Dershaw DD, Dowlatshahi K, Evans III WP, Fajarda LL, Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP, Morrow M, Paqueler JR, Singletary SE, Curry J, Wilcox-Buchalla P, Zinninger M.**  
Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists  
Advances in Breast Cancer Issue, Jacksonville Medicine, March 1998
  
- 19 **Bauer M, Schulz-Wendtland R, Kramer S, Buhner M, Lang N, Tulusan AH.**  
Indikationen, Techniken und Ergebnisse der sonographischen gezielten Stanzbiopsie in der Mammadiagnostik.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 1994; 54: 539-544

- 20 **Bauer RL, Sung J, Eckhert KH Jr, Koul A, Castillo NB, Nemoto T.**  
Comparison of histologic diagnosis between stereotactic needle biopsy and open surgical biopsy.  
Ann Surg Oncol 1997; 4: 316-320
- 21 **Bauer VP, Dittkoff BA, Schnabel F, Brenin D, El-Tamer M, Smith S.**  
The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy.  
Breast J 2003; 9: 4-9
- 22 **Bazzocchi M, Facecchia I, Zuiani C, di Loretto C, Puglisi F, Vasciaveo A.**  
Atypical ductal hyperplasia of the breast. Its diagnostic imaging and the role of percutaneous needle biopsy with a 14-gauge needle.  
Radiol Med (Torino) 1999; 98: 133-137
- 23 **Bellocq JP, Magro G.**  
Fibroepithelial tumors.  
**In: Tavassoli FA, Devilee P, eds.**  
World Health Organization Classification of Tumors.  
Tumors of the breast and female genital organs.  
Lyon: IARC Press, 2003: 99-103
- 24 **Berg WA, Hruban RH, Kumar D, Sing HR, Brem RF, Gatewood OMB.**  
Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy.  
RadioGraphics 1996; 16: 1111-1130
- 25 **Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B.**  
Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions.  
Diagn Cytopathol 2003; 29: 344-348
- 26 **Berner A, Sigstad E, Reed W, Risberg B.**  
Fine-needle aspiration cytology or core biopsy when diagnosing tumors of the breast.  
Tidsskr Nor Laegeforen 2003; 123: 1677-1679
- 27 **Bloom HJ, Richardson WW.**  
Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years.  
Br J Cancer 1957; 11: 359-377
- 28 **Boecker W.**  
Perkutane Biopsiemethoden und Treffsicherheit aus der Sicht des Pathologen.  
RoeFo 2002; Abstracts Röntgenkongreß 2002: Workshop 4
- 29 **Boecker W, Heywang-Koebrunner S.**  
Papilloma.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 211-230

- 30 **Boecker W, Parker S, Schulz-Wendtland R, Schnitt S, Buerger H.**  
Ductal carcinoma in-situ.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 407-466
- 31 **Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N.**  
Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: A review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA.  
Cancer 1999; 87: 19-24
- 32 **Bonk U, Gohla G, Sauer U, Hanisch P, Joost P, Decker Th, Böcker W.**  
Deutsches Ärzteblatt online, 04.02.2005: Zweitbeurteilung: Große Übereinstimmung.  
[www.aerzteblatt.de/aufsaeetze/0501](http://www.aerzteblatt.de/aufsaeetze/0501) (Zugriffsdatum: 17.05.2007)
- 33 **Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, Pernick NL, Bouwman D, Carolin KA, Visscher D.**  
Histopathologic analysis of atypical lesions in image-guided core breast biopsies.  
Mod Pathol 2003; 16: 154-160
- 34 **Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, Pernick NL, Carolin KA, Segel M, Bouwman D, Visscher D.**  
Histologic and radiographic analysis of ductal carcinoma in situ using stereotactic incisional core breast biopsy.  
Mod Pathol 2002; 15: 95-101
- 35 **Brem RF, Schoonjans JM, Sanow L, Gatewood OM.**  
Reability of histologic diagnosis of breast cancer with stereotactic vacuum-assisted biopsy.  
Am Surg 2001; 67: 388-392
- 36 **Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, Dershaw DD, Evans WP, Bassett L, Feig S, Mendelson E, Jackson V, Margolin FR.**  
Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy.  
Am J Roentgenol 1996; 166: 341-346
- 37 **Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, Dershaw DD, Evans III WP, Hunt R, Lee C, Tocino I, Fisher P, McCombs M, Jackson SP, Feig SA, Mendelson EB, Margolin FR, Bird R, Sayre J.**  
Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial.  
Radiology 2001; 218: 866-872
- 38 **Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Sinnatamby R, Warren B, Goddard MJ, Wight DG, Bobrow L.**  
Changing to core biopsy in an NHS breast screening unit.  
Clin Radiol 1997; 52: 764-767

- 39 **Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retti G, Dünser M.**  
Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen.  
Radiologe 2002; 42: 25-32
- 40 **Burak WE Jr, Owens KE, Tighe MB, Kemp L, Dinges SA, Hitchcock CL, Olsen J.**  
Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: Histologic underestimation of malignant lesions.  
Arch Surg 2000; 135: 700-703
- 41 **Burbank F.**  
Stereotactic breast biopsy: Its history, its present, and its future.  
Am Surg 1996; 62: 128-125
- 42 **Burns RP, Brown JP, Roe SM, Sprouse II LR, Yancey AE, Witherspoon LE.**  
Stereotactic core-needle biopsy by surgeons. Minimum 2-year follow-up of benign lesions.  
Ann. Surg. 2000; 232: 542-548
- 43 **Caines JS, Chantziantoniou K, Wright BA, Konok GP, Iles SE, Bodurtha A, Zayid I, Daniels C.**  
Nova Scotia Breast Screening Program experience: use of core biopsy in the diagnosis of screening detected abnormalities.  
Radiology 1996; 198: 125-130
- 44 **Carder PJ, Liston JC.**  
Will the spectrum of lesions prompting a „B3“ breast core biopsy increase the benign biopsy rate?  
J Clin Pathol 2003; 56: 133-139
- 45 **Caruso ML, Gabrieli G, Marzullo G, Pirrelli M, Rizzi E, Sorino, F.**  
Core biopsy in the preoperative diagnosis of breast carcinoma.  
Minerva Ginecol 1998; 50: 347-354
- 46 **Ceccarelli G, Casciola L, Battistini I, Stefanoni M, Spaziani A, Conti D, Di Zitti L, Valeri R, Bartoli A, Bellochi R, Rambotti M, Pisanelli MC.**  
Non palpable lesions of the breast: The Mammotome-biopsy in the preoperative management of breast cancer.  
G Chir 2005; 26: 187-193
- 47 **Chalas E, Valea, F.**  
The gynecologist and surgical procedures for breast disease.  
Clin Obstet Gynecol 1994; 37: 948-953
- 48 **Chare MJ, Flowers CI, O'Brien CJ, Dawson A.**  
Image-guided core biopsy in patients with breast disease.  
Br J Surg 1996; 83: 1415-1416

- 49 **Chen AM, Haffty BG, Lee CH.**  
Local recurrence of breast cancer after breast conservation therapy in patients examined by means of stereotactic core-needle biopsy.  
Radiology 2002; 225: 707-712
- 50 **Chuo CB, Corder AP.**  
Core biopsy vs fine needle aspiration cytology in a symptomatic breast clinic.  
Eur J Surg Oncol 2003; 29: 374-378
- 51 **Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi R, Brancato B, Catarzi S, Risso GG.**  
Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies.  
Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 291-297
- 52 **Ciatto S, Houssami N.**  
Breast imaging and needle biopsy in woman with clinically evident breast cancer: Does combined imaging change overall diagnostic sensitivity?  
Breast 2007; 16: 382-386
- 53 **Connor CS, Tawfik OW, Joyce AJ, Davis MK, Mayo MS, Jewell WR.**  
A comparison of prognostic tumor markers obtained on image-guided breast biopsies and final surgical specimen.  
Am J Surg 2002; 184: 322-324
- 54 **Crowe JP Jr, Patrick RJ, Rybicki LA, Grundfest SF, Kim JA, Lee KB, Rim A.**  
Does ultrasound core breast biopsy predict histological finding on excisional biopsy?  
Am J Surg 2003; 186: 397-399
- 55 **Crowe JP Jr, Rim A, Patrick RJ, Rybicki LA, Grundfest-Broniatowski SF, Kim JA, Lee KB.**  
Does core needle breast biopsy accurately reflect breast pathology?  
Surgery 2003; 134: 523-526
- 56 **Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S.**  
Accuracy of sonographically guided 14-gauge core needle biopsy: Results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions.  
J Clin Ultrasound 2005; 33: 47-52
- 57 **Cusick JD, Dotan J, Jaecks RD, Boyle WT Jr.**  
The role of true-cut needle biopsy in the diagnosis of carcinoma of the breast.  
Surg Gynecol Obstet 1990; 170: 407-410
- 58 **Dagnelie J.**  
Fine-needle cytopuncture and/or microbiopsies.  
Rev Med Brux 1995; 16: 216-217
- 59 **Dahlstrom JE, Jain S, Sutton T, Sutton S.**  
Diagnostic accuracy of stereotactic core biopsy in a mammographic breast cancer screening programme.  
Histopathology 1996; 28: 421-427

- 60 **Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S.**  
Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and pre-malignant breast lesions.  
Histopathology 1996; 28: 537-541
- 61 **Dalton LW, Page DL, Dupont WD.**  
Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study.  
Cancer 1994; 17: 2765-2770
- 62 **Darling ML, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Selland DL, Denison CM, DiPiro PJ, Rose DI, Rhei E, Meyer JE.**  
Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: Results of surgical excision.  
Am J Roentgenol 2000; 175: 1341-1346
- 63 **Decker T, Boecker W, Kettritz U, Ruhnke M, Jacob H, Zels K, Keil E, Obenaus R.**  
Pathologic diagnosis in minimal invasive biopsy.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 81-106
- 64 **Decker T, Boecker W, Ruhnke M, Kettritz U, Obenaus R, Roterberg K, Zels K, Jacob H, Morack G.**  
Pathological diagnosis in surgical specimens.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 107-128
- 65 **Denley H, Pinder SE, Elston CW, Lee AHS, Ellis IO.**  
Needle core biopsy of the breast.  
Curr Diagn Pathol 2000; 6: 200-205
- 66 **Dershaw DD.**  
Patient selection and management with core breast biopsy.  
Northeast Florida Medicine, Fall 2005; 56: 14-16
- 67 **Dershaw DD.**  
Introduction and Preface  
**In: Dershaw DD, ed.**  
Imaging-Guided Interventional Breast Techniques.  
New York Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: vii-ix
- 68 **Dershaw DD.**  
Fine-Needle Aspiration and Cyst Aspiration.  
**In: Dershaw DD, ed.**  
Imaging-Guided Interventional Breast Techniques.  
New York Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 145-158

- 69 **Dershaw DD.**  
Needles and biopsy probes.  
**In: Dershaw DD, ed.**  
Imaging-Guided Interventional Breast Techniques.  
New York Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 69-86
- 70 **Dershaw DD.**  
Imaging guided biopsy: An alternative to surgical biopsy.  
Breast J 2000; 6: 294-298
- 71 **Dershaw DD, Morris EA, Liberman L, Abramson AF.**  
Nondiagnostic stereotactic core breast biopsy: Result of rebiopsy.  
Radiology 1996; 198: 323-325
- 72 **Deurloo EE, Gilhuijs KG, Schultze Kool LJ, Muller SH.**  
Displacement of breast tissue and needle deviations during stereotactic procedures.  
Invest Radiol 2001; 36: 347-353
- 73 **Diaz LK, Wiley EL, Venta LA.**  
Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast?  
Am J Roentgenol 1999; 173: 1303-1313
- 74 **Diebold T, Baudendistel A, Kriener S, Fabian T, Solbach C, Schick C, Balzer J, Spyridis C, Hochmuth K, Minckwitz G, Krafl E, Kaufmann M, Vogel TJ.**  
Vergleich der Mammotome-Histologien mit den Histologien der Nachresektionen bei malignen Befunden.  
RoeFo 2001; Abstracts Röntgenkongreß 2001: VO19.10
- 75 **Diebold T, Baudendistel A, Kriener S, Fabian T, Solbach C, Schick C, Balzer J, Spyridis C, Hochmuth K, Minckwitz G, Krafl E, Kaufmann M, Vogel TJ.**  
Wertigkeit der stereotaktischen 11G-Vakuum-Biopsie als integraler Bestandteil bei der interdisziplinären Abklärung von suspekten Mammographiebefunden.  
RoeFo 2001; Abstracts Röntgenkongreß 2001: VO46.12
- 76 **van Diest PJ, Kuijper A, Schulz-Wendtland R, Boecker W, van der Wall E.**  
Fibroepithelial tumors.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptional approach to proliferative breast disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 281-315
- 77 **Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N.**  
The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases.  
Ann Surg 2005; 242: 701-707
- 78 **Dillon MF, Maguire AA, McDermott EW, Myers CM, Hill ADK, O'Doherty A, Quinn CM.**  
Needle core biopsy characteristics identify patients at risk of compromised margins in breast conservation surgery.  
Mod Pathol 2008; 21: 39-45

- 79 **Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD.**  
Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm.  
Surgery 2006; 140: 779-784
- 80 **Di Lorenzo C, Puglisi F, Rimondi G, Zuiani G, Della Mea V, Beltrami CA.**  
Large core biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of invasive breast carcinoma.  
Eur J Cancer 1996; 32A: 1693-1700
- 81 **Dohm G.**  
Geschichte der Histopathologie.  
Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2001: 597-599
- 82 **Douglas-Jones AG, Collett N, Morgan JM, Jasani B.**  
Comparison of core oestrogen receptor (ER) assay with excised tumor: Intratumoral distribution of ER in breast carcinoma.  
J Clin Pathol 2001; 54: 951-955
- 83 **Douglas-Jones AG, Denson JL, Cox AC, Harries IB, Stevens G.**  
Radial scar lesions of the breast diagnosed by core biopsy: Analysis of cases containing occult malignancy.  
J Clin Pathol 2007; 60: 295-298
- 84 **Doyle AJ, Murray KA, Nelson EW, Bragg DG.**  
Selective use of image-guides large-core needle biopsy of the breast: Accuracy and cost-effectiveness.  
Am J Roentgenol 1995; 165: 281-284
- 85 **Duncan JL 3rd, Cederbom GJ, Champaign JL Smetherman DH, King TA, Farr GH, Waring AN, Bolton JS, Fuhrman GM.**  
Benign diagnosis by image-guided core-needle breast biopsy.  
Am Surg 2000; 66: 5-9
- 86 **Dusch R.**  
Abklärung von Brustläsionen mittels Stanzbiopsie – Eine retrospektive Studie.  
Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen 2004
- 87 **Eberl MM, Fox CH, Edge SB, Carter CA, Mahoney MC.**  
BI-RADS classification for management of abnormal mammograms.  
The Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), developed by the American College.  
J Am Board Fam Med 2006; 19: 161-164

- 88 **Ellis IO, chairman**  
 NHSBSP Publication No 58, 2005:  
 Pathology reporting of breast disease.  
 A Joint Document Incorporating the Third Edition  
 of the NHS Breast Screening Programme's  
 Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening  
 and the Second Edition of The Royal College of Pathologists'  
 Minimum Dataset for Breast Cancer Histopathology  
 NHSBSP Publication No 58, NHS Cancer Screening Programmes and The Royal  
 College of Pathologists 2005  
[www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-high-resolution.pdf](http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-high-resolution.pdf) (Zugriffsdatum: 10.08.2008)
- 89 **Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW.**  
 Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship  
 with survival in a large study with long-term follow-up.  
 Histopathology 1992; 20: 479-489
- 90 **Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, Peterse JL, Mukai K, Tabár L, Jacquemier J, Cornelisse CJ, Sasco AJ, Kaaks R, Pisani P, Goldgar DE, Devilee P, Cleton-Jansen MJ, Børresen-Dale AL, van't Veer L, Sapino A.**  
 Invasive breast carcinoma.  
**In: Tavassoli FA, Devilee P, eds.**  
 World Health Organization Classification of Tumors.  
 Tumors of the breast and female genital organs.  
 Lyon: IARC Press, 2003: 13-59
- 91 **Elston CW, Cotton RE, Davies CJ, Blamey RW.**  
 A comparison of the use of the „Tru-Cut“ needle and fine needle aspiration cytology  
 in the pre-operative diagnosis of carcinoma of the breast.  
 Histopathology 1978; 2:239-254
- 92 **Elston CW, Ellis IO.**  
 Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in  
 breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up.  
 Histopathology 1991; 19: 403-410
- 93 **El-Tamer M, Axiotis C, Kim E, Kim J, Wait R, Homel P, Brayerman A.**  
 Accurate prediction of the amount of in situ tumor in palpable breast cancers by core  
 needle biopsy: Implications for neoadjuvant therapy.  
 Ann Surg Oncol 1999; 6: 461-466
- 94 **Elvecrog EL, Lechner MC, Nelson MT.**  
 Nonpalpable breast lesions: Correlation of stereotaxic large-core needle biopsy and  
 surgical biopsy results.  
 Radiology 1993; 188: 453-455
- 95 **Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, Grady D, Henderson C.**  
 Incidence of treatment for ductal carcinoma in-situ of the breast.  
 JAMA 1996; 275: 913-918

- 96 **Fahrbach K, Siedge I, Cella C, Linz H, Ross SD.**  
A comparison of the accuracy of two minimal invasive breast biopsy methods: A systematic literature review and meta-analysis.  
Arch Gynecol Obstet 2006; 274: 63-73
- 97 **Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J, Schnitt S, Page DL, McNeil BJ; Radiologist Investigators of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V.**  
Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: Results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study.  
Acad Radiol 2004; 11: 293-308
- 98 **Fentiman IS, Millis RR, Chaudary MA, King RJ, Miller KJ, Hayward JL.**  
Effect of the method of biopsy on the prognosis of and reliability of receptor assays in patients with operable breast cancer.  
Br J Surg 1986; 73: 610-612
- 99 **Fersis N, Smyczek-Gargya B, Krainick U, Mielke G, Müller-Schimpfle M, Kiesel L, Wallwiener D.**  
Klinische Erfahrung mit perkutanen Biopsien der Brust und deren histologischen Beurteilung.  
Zentralbl Gynakol 2001; 123: 132-135
- 100 **Fine RE, Israel PZ, Walker LC, Corgan KR, Greenwald LV, Berenson JE, Boyd BA, Oliver MK, McClure T, Elberfeld J.**  
A prospective study of the removal rate of imaged breast lesions by an 11-gauge vacuum-assisted biopsy probe system.  
Am J Surg 2001; 182: 335-340
- 101 **Fischer I.**  
Abklärung von Mammaläsionen mit verschiedenen Biopsiemethoden und Korrelation mit radiologischen Verdachtsdiagnosen – Eine retrospektive Studie.  
Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau 2006
- 102 **Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G.**  
US-guided core-needle biopsy of the breast: How many specimens are necessary?  
Radiology 2003; 226: 779-782
- 103 **Florentine BD, Cobb CJ, Frankel K, Greaves T, Martin SE.**  
Core needle biopsy. A useful adjunct to fine-needle aspiration in selected patients with palpable breast lesions.  
Cancer 1997; 81: 33-39
- 104 **Fornage BD.**  
Sonographically guided needle biopsy of nonpalpable breast lesions.  
J Clin Ultrasound 1999; 27: 385-398

- 105 **Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Nees AV, Paramagui C.**  
Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: Is excisional biopsy necessary?  
Radiology 2004; 231: 813-819
- 106 **Frayne J, Sterrett GF, Harvey J, Goodwine P, Townsend J, Ingram D, Parsons RW.**  
Stereotactic 14 gauge core-biopsy of the breast: Results from 100 patients.  
Aust N Z J Surg 1996; 66: 585-591
- 107 **Frierson HF Jr, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC, Wilbur DC.**  
Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the Bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma.  
Am J Clin Pathol 1995; 103: 195-198
- 108 **Frykberg ER.**  
Lobular Carcinoma In Situ of the Breast  
Breast J. 1999; 5: 296-303
- 109 **Fuhrman GM, Cederbom GJ, Bolton JS, King TA, Duncan JL, Champaign JL, Smetherman DH, Farr GH, Kuske RR, McKinnon WM.**  
Image-guided core-needle breast biopsy is an accurate technique to evaluate patients with nonpalpable imaging abnormalities.  
Ann Surg 1998; 227: 932-939
- 110 **García MJ, Alvarez M, Santos AL, Raya JL, Fuentes E, Bascuñana G.**  
Core needle biopsy of papillary breast lesions: impact on patient management.  
Radiologia 2008; 50: 131-139
- 111 **Genesti C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, Vincent-Salomon A, Sastre-Garaux X.**  
Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloome-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: Major importance of the mitotic count as a component of both grading systems.  
Anticancer Res 1998; 18: 571-576
- 112 **Giardina C, Guerrieri AM, Ingravallo G, Serio G, Mastropasqua MG, Lomele M, Lattanzio V.**  
The stereotaxic core breast biopsy using the Mammotome: An alternative to intraoperative examination.  
Pathologica 2002; 94: 182-189
- 113 **Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, Donhue JH, Sykes MW, Karsell PR, Coffey SL, Jung SH.**  
Breast biopsy: A comparative study of stereotaxically guided core and excisional techniques.  
Am J Roentgenol 1994; 162: 815-820

- 114 **Goetzinger P, Gebhard B, Gnant M, Rudas M, Reiner A, Jakesz R.**  
Die Wertigkeit der Stanzbiopsie in der Diagnostik palpabler Brusttumoren. Eine prospektive Analyse von 150 Patienten.  
Chirurg 1998; 69: 1068-1071
- 115 **Goldstein NS, Murphy T.**  
Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems.  
Am J Clin Pathol 1996; 106: 312-318
- 116 **Grabau DA, Andersen JA, Graversen HP, Dyreborg, U.**  
Needle biopsy of breast cancer. Appearance of tumor cells along the needle track.  
Eur J Surg Oncol 1993; 19: 192-194
- 117 **Guinebretière J-M, Menet E, Brifford M.**  
Cytoponctions vs microbiopsies dans les tumeurs palpables. Pour qui, pour quoi?  
Oncologie 2006; 8: 220-225
- 118 **Gukas ID, Nwana EJ, Ihezue CH, Momoh JT, Obekpa PO.**  
Tru-cut biopsy of palpable breast lesions: A practical option for pre-operative diagnosis in developing countries.  
Cent Afr J Med 2000; 46: 127-130
- 119 **Gump FE.**  
Lobular carcinoma in situ (LCIS): pathology and treatment  
J Cell Biochem Suppl. 1993; 17G: 53-58
- 120 **Hagedorn K, Kramer S, Mitze M, Breuel C, Schulz-Wendtland R, Bautz W, Lang N.**  
Interventionelle Techniken in der Mammadiagnostik. Histologische versus zytologische Beurteilung von Stanzbiopsien der Mamma.  
Aktuelle Radiol 1998; 8: 278-282
- 121 **Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO, Elston ChW, Evans A.**  
Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma.  
Am J Surg Pathol 2003; 27: 11-15
- 122 **Harris GC, Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO.**  
What should be included in reports of needle core biopsies of breast carcinomas?  
Histopathology 2003; 43: 87-90
- 123 **Harter LP, Curtis JS, Ponto G, Craig PH.**  
Malignant seeding of the needle track during stereotaxis core needle breast biopsy.  
Radiology 1992; 185: 713-714
- 124 **Harvey JA, Moran RE, DeAngelis GA.**  
Technique and pitfalls of ultrasound-guided needle biopsy of the breast.  
Semin Ultrasound CT MR 2000; 21: 362-374

- 125 **Harvey JM, Sterrett GF, Frost FA.**  
Atypical ductal hyperplasia and atypia of uncertain significance in core biopsies from mammographically detected lesions: Correlation with excision diagnosis. *Pathology* 2002; 34: 410-416
- 126 **Hatada T, Ishii H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y, Yamamura T.**  
Diagnostic value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 299-303
- 127 **Helbich TH, Rudas M, Haitel A, Kohlberger PD, Thurnher M, Gnant M, Wunderbaldinger P, Wolf G, Mostbeck GH.**  
Evaluation of needle size for breast biopsy: Comparison of 14-, 16-, and 18-gauge biopsy needles. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 59-63
- 128 **Hilfiker PR, Caduff R, Pok-Lundquist J, Garzoli E, Marincek B, Kubik-Huch RA.**  
Ultraschallgesteuerte Schneidbiopsie nicht palpabler Mammaläsionen: Korrelation mit den Ergebnissen der ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2000; 40: 41-46
- 129 **Hoda SA, Cody HS 3<sup>rd</sup>, Peterson P, Moore A.**  
Clinicians and pathologists in the management of breast disease. An evolving relationship. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 17-20
- 130 **Hoda SA, Harigopal M, Harris GC, Pinder SE, Lee AHS, Ellis IO.**  
Reporting needle core biopsies of breast carcinomas. *Histopathology* 2003; 43: 84-90
- 131 **Hoda SA, Rosen PP.**  
Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 101-108
- 132 **Hoda SA.**  
Needle core biopsy specimens of the breast: Pathologic processing, examination, and reporting thereof.  
**In: Rosen PP, ed.**  
*Breast Pathology, 2<sup>nd</sup> Edition*  
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 300-305
- 133 **Hoorntje LE, Schipper ME, Peeters PH, Bellot F, Storm RK, Borel Rinkes IH.**  
The finding of invasive cancer after a preoperative diagnosis of ductal carcinoma-in-situ: Causes of ductal carcinoma-in-situ underestimates with stereotactic 14-gauge needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 748-753

- 134 **Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D.**  
Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: Concepts and precise overall and category-specific estimates.  
Cancer 2007; 109: 487-495
- 135 **Hung WK, Lam HS, Lau Y, Chan CM, Yip AW.**  
Diagnostic accuracy of vacuum-assisted biopsy device for image-detected breast lesions.  
ANZ J Surg 2001; 71: 457-460
- 136 **Hungermann D, Decker T, Buerger H, Kersting C, Boecker W.**  
Papilläre Tumoren der Mamma.  
Pathologe 2006; 27: 350-357
- 137 **Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albaraccin CT, Lopez A, Resetkova E.**  
Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ.  
Cancer 2006; 107: 1760-1768
- 138 **Ibrahim AE, Bateman AC, Theaker JM, Low JL, Addis B, Tidbury P, Rubin C, Briley M, Royle GT.**  
The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with the fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impalpable breast lesions.  
J Clin Pathol 2001; 54: 121-125
- 139 **Ioffe OB, Berg WA, Silverberg SG, Kumar D.**  
Mammographic-histopathologic correlation on large-core needle biopsies of the breast.  
Mod Pathol 1998; 11: 721-72
- 140 **Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP 3<sup>rd</sup>, Lechner MC, Richardson TR, Smid AA, Borofsky HB, Lee CH, Goldstein HM, Schilling KJ, Wray AB, Brem RF, Helbich TH, Lehrer DE, Adler SJ.**  
Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: Determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rate.  
Radiology 2001; 218: 497-502
- 141 **Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA Jr, Finkelstein SI, Shepard MJ.**  
Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: False-negative histologic underestimation rates after long-term follow-up.  
Radiology 1999; 210: 799-805
- 142 **Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, Finkelstein SI, Marzoni FA Jr.**  
Stereotactic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia.  
Radiology 1994; 193: 91-95

- 143 **Jaromi SJ, Floery D, Memarsadeghi M, Fuchsjaeger M, Liberman L, Helbich TH.**  
Validierungsstudie der 14-Gauge ultraschall-gezielten Stanzbiopsie bei Brustläsionen.  
RoeFo 2005; 177: Abstracts Röntgenkongreß 2005: VO\_2064
- 144 **Joshi PS, Badwe RA.**  
Role of high speed biopsy gun in breast cancer diagnosis.  
Indian J Cancer 1999; 36: 43-45
- 145 **Junkermann H, Krastel A, von Oesen J, Junkermann I, Borowski M, Wulf T, Hanisch P, Bonk U.**  
Modellprojekt Bremen – 706 minimalinvasive Biopsien im Mamma-Screening nach den Europäischen Leitlinien.  
RoeFo 2005; 177: Abstracts Röntgenkongreß 2005: VO\_2047
- 146 **Kamer E, Unalp HR, Akguner T, Yigit S, Peskersoy M, Onal MA.**  
Thick-needle vacuum-assisted biopsy technique for inflammatory breast carcinoma diagnosis.  
Acta Cir Bras 2006; 21: 422-424
- 147 **Karabakhtsian RG, Johnson R, Sumkin J, Dabbs DJ.**  
The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy.  
Am J Surg Pathol 2007; 31: 717-723
- 148 **Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Kobrunner SH.**  
Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: A multicenter study.  
Cancer 2004; 100: 245-251
- 149 **Khanna AK, Singh MR, Khanna S, Khanna NN.**  
Fine needle aspiration cytology, imprint cytology and true-cut needle biopsy in breast lumps: A comparative evaluation.  
J Indian Med Assoc 1991; 89: 192-195
- 150 **King TA, Cederbom GJ, Champaign JL, Smetherman DH, Bolton JS, Farr GH, McKinnon WM, Kuske RR, Fuhrmann GM.**  
A core breast biopsy diagnosis of invasive carcinoma allows for definitive surgical treatment planning.  
Am J Surg 1998; 176: 497-501
- 151 **King TA, Farr GH Jr, Cederbom GJ, Smetherman DH, Bolton JS, Stoller AJ, Fuhrman GM.**  
A mass on breast imaging predicts coexisting invasive carcinoma in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ.  
Am Surg 2001; 67: 907-912
- 152 **King TA, Haves DH, Cederbom GJ, Champaign JL, Smetherman DH, Farr GH, Bolton JS, Fuhrman GM.**  
Biopsy technique has no impact on local recurrence after breast-conserving therapy.  
Breast J 2001; 7: 19-24

- 153 **Knight R, Horiuchi K, Parker SH, Ratzer ER, Fenoglio ME.**  
Risk of needle-track seeding after diagnostic image-guided core needle biopsy in breast cancer.  
JSLs 2002; 6: 207-209
- 154 **Koskela AK, Sudah M, Berg MH, Karia VJ, Mustonen PK, Kataja V, Vanninen RS.**  
Add-on device for stereotactic core-needle breast biopsy: How many biopsy specimens are needed for a reliable diagnosis?  
Radiology 2005; 236: 801-809
- 155 **Kreipe, H.**  
Neue und alte Herausforderungen in der Mammapathologie.  
Pathologie 2006; 27: 317-318
- 156 **Kuner R, Pollow K, Lehnert A, Pollow B, Scheler P, Krummenauer F, Casper F, Hoffmann G.**  
Needle biopsy vs. conventional surgical biopsy – biochemical analysis of various prognostic factors.  
Zentralbl Gynakol 2000; 122: 160-164
- 157 **Langen HJ, Jagusch N, Kranzfelder D, Bielmeier J.**  
Veränderung des Operationsgutes nach Einführung des Mammographie-Screenings.  
RoeFo 2006; 178: Abstracts Röntgenkongreß 2006: WI\_PO\_66
- 158 **Lannin DR, Ponn T, Andrejeva L, Philpotts L.**  
Should all breast cancers be diagnosed by needle biopsy?  
Am J Surg 2006; 192: 450-454
- 159 **LaTrenta LR.**  
Ultrasound-guided core breast biopsy.  
**In: Dershaw DD, ed.**  
Imaging-guided interventional breast techniques.  
New York Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 119-219
- 160 **Lauterbach KW.**  
Mammakarzinom-Verdacht: Zu viele diagnostische Operationen.  
Deutsches Ärzteblatt 2002; 99: A2995-2997
- 161 **Lebeau A.**  
Prognostische Faktoren beim ductalen Carcinoma in situ.  
Pathologie 2006; 27: 326-336
- 162 **Lee CH, Carter D, Philpotts LE, Couce ME, Hoevat LJ, Lange RC, Tocino I.**  
Ductal carcinoma in-situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: Can invasion be predict?  
Radiology 2000; 217: 466-470

- 163 **Leifland K, Lagerstedt U, Svane G.**  
Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions.  
Acta Radiol 2003; 44: 387-391
- 164 **Leifland K, Lundquist H, Lagerstedt U, Svane G.**  
Stereotactic core needle biopsy in non-palpable breast lesions. What number is needed?  
Acta Radiol 2004; 45: 142-147
- 165 **Leifland K, Lundquist H, Lagerstedt U, Svane G.**  
Comparison of preoperative simultaneous stereotactic fine needle aspiration cytology and stereotactic core needle biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast.  
Acta Radiol 2003; 44: 213-217
- 166 **Lein BC, Alex WR, Zeley DM, Pezzi CM.**  
Results of needle localized breast biopsy in woman under age 50.  
Am J Surg 1996; 171: 356-359
- 167 **Lieberman L.**  
Stereotactic core biopsy.  
**In: Dershaw DD, ed.**  
Imaging-guided interventional breast techniques.  
New York Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 87-118
- 168 **Lieberman L.**  
Percutaneous image-guided core breast biopsy.  
Radiol Clin North Am 2002; 40: 483-500
- 169 **Lieberman L.**  
Centennial Dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy.  
Am J Roentgenol 2000; 174: 1191-1199
- 170 **Lieberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE.**  
Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: How many core biopsy specimens are needed?  
Radiology 1994; 192: 793-795
- 171 **Lieberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Giess CS, Cohen MA, Abramson AF, Hann LE.**  
Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: Accuracy at predicting invasion.  
Radiology 1995; 194: 379-381
- 172 **Lieberman L, Ernberg LA, Heerdt A, Zakowski MF, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Dershaw DD.**  
Palpable breast mass: Is there a role for percutaneous imaging-guided core biopsy?  
Am J Roentgenol 2000; 175: 779-787
- 173 **Lieberman L, Kaplan JB, Morris EA, Abramson AF, Menell JH, Dershaw DD.**  
To excise or to sample the mammographic target: What is the goal of stereotactic 11-gauge vacuum assisted breast biopsy?  
Am J Roentgenol 2002; 179: 679-683

- 174 **Liberman L, Vuolo M, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, LaTrenta LR, Polini NM, Rosen PP.**  
Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy.  
Am J Roentgenol 1999; 172: 677-681
- 175 **Liberman L, Sama M, Susnik B, Rosen PP, LaTrenta LR, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD.**  
Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings  
Am J Roentgenol. 1999; 173: 291-299
- 176 **Lieske B, Ravichandran D, Wright D.**  
Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma.  
Br J Cancer 2006; 95: 62-66
- 177 **Lindfors KK, Rosenquist CJ.**  
Needle core biopsy guided with mammography: A study of cost-effectiveness.  
Radiology 1994; 190: 217-222
- 178 **Lindgren PG.**  
Percutaneous needle biopsy. A new technique.  
Acta Radiol Diagn 1982; 23: 653-656
- 179 **Litherland JC.**  
Should fine needle aspiration cytology in breast assessment be abandoned?  
Clin Radiol 2002; 57: 81-84
- 180 **Litherland JC, Evans AJ, Wilson AR, Kollias J, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO, Yeoman LJ.**  
The impact of core-biopsy on pre-operative diagnosis rate of screen detected breast cancers.  
Clin Radiol 1996; 51: 562-565
- 181 **Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M, Pfarl G, Linnau KF, Stadler A, Jackman RJ.**  
Stereotactic 11-gauge vacuum assisted breast biopsy: Influence of number of specimens on diagnostic accuracy.  
Radiology 2004; 232: 897-903
- 182 **Macchini M, Baffoni L, Natale S, Toto AM, Zaccarelli A, Scarrozzi P.**  
Stereotaxic breast microhistology.  
Radiol Med (Torino) 1993; 85: 753-755
- 183 **Magarev C.**  
Diagnosis of breast cancer before operation.  
Med J Aust 1978; 2: 231

- 184 **Majer IC.**  
Minimal invasive Mammadiagnostik: Entwicklung eines In-vitro-Modells zur diagnostisch-therapeutischen Befund-Extirpation mittels großlumiger Vakuumbiopsiesysteme unter Ultraschallkontrolle.  
Inaugural-Dissertation Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen 2006
- 185 **Margolin FR, Leung JWT, Jacobs RP, Denny SR.**  
Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: 5 years' experience in a community hospital.  
Am J Roentgenol 2001; 177: 559-564
- 186 **Mayer R, Mielke G, Oettling G, Geppert M, Stoll P, Wallwiener D.**  
Sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien der Mamma. Eine Gegenüberstellung von Histologie, Hormonrezeptorfärbung sowie Expression von Ki-67 an Stanzbiopsien und Operationspräparaten.  
Geburtsh Frauenheilk 1999; 59: 566-568
- 187 **McIlhenny C, Doughty JC, George WD, Mallon EA.**  
Optimum number of core biopsies for accurate assesment of histological grade in breast cancer.  
Br J Surg 2002; 89: 84-85
- 188 **Memarsadeghi M, Pfarl G, Riedl C, Wagner M, Rudas T, Helbich H.**  
Die Wertigkeit der 14-Gaugh Ultraschall-gezielten Stanzbiopsie bei Brustläsionen: Eigene Resultate im Vergleich mit der Literatur.  
FoRoe 2003; 175: 374-380
- 189 **Mercado CL, Hamele-Bena D, Oken SM, Singer CI, Cangiarella J.**  
Papillary lesions of the breast at percutaneous core-needle biopsy.  
Radiology 2006; 238: 801-808
- 190 **Meunier M, Clough K.**  
Fine needle aspiration cytology versus percutaneous biopsy of nonpalpable breast lesions.  
Eur J Radiol 2002; 42: 10-16
- 191 **Meyer JE, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, DiPirp P, Denison CM, Christian RL, Harvey SC, Selland DG, Durfee SM.**  
Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions.  
Jama 1999; 281: 1638-1641
- 192 **Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Glass A, Zehnbauer BA, Lister K, Parwaresch R; Cooperative Breast Cancer Tissue Resource.**  
Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs. index: Reproducibility of grade and advantages of proliferation index.  
Mod Pathol. 2005; 18: 1067-1078
- 193 **Meyerowitz BR.**  
Drill biopsy confirmation of breast cancer.  
Arch Surg 1976; 111: 826-827

- 194 **Middeldorp AT.**  
 Überblick über die Akidopairastik, eine neue Untersuchungsmethode mit Hilfe spit-  
 ziger Werkzeuge.  
 Zschr Klin Med 1856; 7: 321-330  
**zitiert nach Dohm G.**  
 Geschichte der Histopathologie  
 Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 2001: 597
- 195 **Mikhail RA, Nathan RC, Weiss M, Tummala RM, Mullangi UR, Larence L, Mukkamala A.**  
 Stereotactic core needle biopsy of mammographic breast lesions as a viable alterna-  
 tive to surgical biopsy.  
 Ann Surg Oncol 1994; 1: 363-367
- 196 **Millis RR.**  
 Needle biopsy of the breast.  
 Monogr Pathol 1984; 25: 186-203
- 197 **Minkowitz S, Moskowitz R, Khafif RA, Alderete MN.**  
 TRU-CUT needle biopsy of the breast. An analysis of its spezifity and sensifity.  
 Cancer 1986; 57: 320-323
- 198 **Monticciolo DL.**  
 Histologic grading at breast core needle biopsy: Comparision with results from the  
 excised breast specimen.  
 Breast J 2005; 11: 9-14
- 199 **Morris EA, Liberman L, Trevisan SG, Abramson, AF, Dershaw DD.**  
 Histologic heterogeneity of masses at percutaneous breast biopsy.  
 Breast J 2002; 8: 187-191
- 200 **Mueller-Holzner E, Frede T, Daniaux M, Ban M, Taucher S, Schneitter A, Zeimet AG, Marth C.**  
 Ultrasound-guided core needle biopsy of the breast: Does frozen section give an ac-  
 curate diagnosis?  
 Breast Cancer Res Treat 2007; 106: 399-406
- 201 **Nährig J, Högel B, Marlow D, Mayr D, Permanetter W.**  
 Pathologie des Mammakarzinoms.  
**In: Janni W, Hrsg.**  
 Manual Mammakarzinome, 11. Auflage  
 München Wien New York: W. Zuckschwerdt Verlag, 2007: 49-76
- 202 **Nath ME, Robinson TM, Tobon H, Chough DM, Sumkin JH.**  
 Automated large-core needle biopsy of surgically removed breast lesions: Compari-  
 son of samples obtained with 14-, 16-, and 18-gauge needles.  
 Radiology 1995; 197: 739-742

- 203 **Nemoto T, Vana J, Bedwani R, Baker H, McGregor F, Murphy G.**  
Management and survival of femal breast cancer: Results of a national survey by  
The American College of Surgeons.  
Cancer 1980; 45: 2917-2924
- 204 **Nofech-Mozes S, Holloway C, Hanna W.**  
www.pubmed.gov, 2008:  
The Role of Cytokeratin 5/6 as an Adjunct Diagnostic Tool in Breast Core Needle  
Biopsy.  
Int J Surg Pathol 2008, ahead of print  
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499686?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEnt  
rez.Pubmed.Pubmed\_ResultsPanel.Pubmed\_RVDocSum  
(Zugriffsdatum: 10.08.2008)
- 205 **Nori J, Cariti G, Boeri C, Nori Bufalini F, Bianchi S, Vezzozi V, Di Lollo, S.**  
Percutaneous biopsy in the definition of breast lesions: Fine needle vs. 14-gauge.  
Radiol Med 1998; 95: 630-634
- 206 **Nori J, Cariti G, Masi A, Vivian A, Di Lollo S, Boeri C, Vezzozi V, Nori Bufalini  
F, Bianchi S.**  
Histologic microbiopsy with 14 G needle in the diagnosis of breast lesions. Experi-  
ence with 1000 cases.  
Radiol Med 2001; 101: 31-38
- 207 **O'Driscoll D, Britton P, Bobrow L, Wishart GC, Sinnatamby R, Warren R.**  
Lobular carcinoma in situ on core biopsy –What is the clinical significance?  
Clin Radiol 2001; 56: 216-220
- 208 **Opri F.**  
Diagnostik der Mammatumoren durch Drillbiopsie: Treffsicherheit.  
Archives of Gynecology and Obstetrics 1985; 238: 537-541
- 209 **Orel SG, Rosen M, Mies C, Schnall MD.**  
MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle biopsy: Initial experience.  
Radiology 2006; 238: 54-61
- 210 **v. Orelli S, Pòk J.**  
Abklärungsschritte bei Verdacht auf Brustkrebs. Ein Leitfaden für die Praxis.  
Gynäkologie 2005; 5-8
- 211 **Osanai T, Gomi N, Wakita T, Yamashita T, Ichikawa W, Nihei Z, Sugihara K.**  
Ultrasound-guided core needle biopsy for breast cancer: Preliminary report.  
Jpn J Clin Oncol 2000; 30: 65-67
- 212 **Parker SH.**  
When is core biopsy really core?  
Radiology 1992; 185: 641-642

- 213 **Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, Coscia JL, Eklund GW, Evans III WP, Garver PR, Gramm HF, Haas DK, Jacob KM, Kelly KM, Killebrew LK, Lechner MC, Perlman SJ, Smid AP, Tabar L, Taber FE, Wynn RT.**  
Percutaneous large-core breast biopsy: A multi-institutional study.  
Radiology 1994; 193: 359-364
- 214 **Parker Sh, Hopper KD, Yakes WF, Gibson MD, Ownbey JL, Carter TE.**  
Image-directed percutaneous biopsies with a biopsy gun.  
Radiology 1989; 171: 663-669
- 215 **Parker SH, Jobe WE.**  
Large-core breast biopsy offers reliable diagnosis.  
Diagn Imaging 1990; 12: 90-97
- 216 **Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK, Yakes WF, Truell JE, Price JG, Kortz AB, Clark DG.**  
US-guided automated large-core breast biopsy.  
Radiology 1993; 187: 507-511
- 217 **Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF.**  
Nonpalpable breast lesions: Stereotactic automated large-core biopsies.  
Radiology 1991; 180: 403-407
- 218 **Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Luethke JM, Hopper KD, Yakes WF, Burke BJ.**  
Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun.  
Radiology 1990; 176: 741-747
- 219 **Parker SH, Stavros AT, Dennis MA.**  
Needle biopsy techniques.  
Radiol Clin North Am 1995; 33: 1171-1186
- 220 **Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, Robertson JF, Ellis IO.**  
Pathological prognostic factors in breast cancer. IV. Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma.  
Histopathology 1995; 27: 219-226.
- 221 **Pfarl G, Helbich TH.**  
Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) – German version.  
RoeFo 2002; 174: 921-921
- 222 **Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Rudas M, Wagner T, Memarsadeghi M, Lomoschitz F.**  
Stereotaktische Nadelbiopsie der Brust: Diagnosesicherheit verschiedener Biopsie-Systeme und Nadelkaliber.  
RoeFo 2002; 174: 614-619

- 223 **Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Wagner T, Gnant M, Rudas M, Liberman L.**  
Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: A validation study.  
Am J Roentgenol 2002; 179: 1503-1507
- 224 **Philpotts LE, Lee CH, Horvath LJ, Lange RC, Carter D, Tocino I.**  
Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy.  
Am J Roentgenol 2000; 175: 1047-1050
- 225 **Pijnappel RM, van Dalen A, Borel Rinkes IH, van den Tweel JG, Mali WP.**  
The diagnostic accuracy of core biopsy in palpable and non-palpable breast lesions  
Eur J Radiol 1997; 24: 120-123
- 226 **Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey EW, Elston CW.**  
Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: Relationship  
with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up.  
Histopathology 1994; 24: 41-47
- 227 **Pinder SE, Elston CW, Ellis IO.**  
The role of pre-operative diagnosis in breast cancer.  
Histopathology 1996; 28: 563-566
- 228 **Prechtel K, de Waal JC, Nerlich A, Hölzel D, Weitz J.**  
Perkutane Brustdrüsenstanzbiopsie.  
Pathologe 2006; 27: 193-197
- 229 **Preece PE, Hunter SM, Duguid HL, Wood RA.**  
Cytodiagnosis and other methods of biopsy in the modern management of breast  
cancer.  
Semin Surg Oncol 1989; 5: 69-81
- 230 **Puglisi F, Scalone S, Bazzocchi M, Fabris C, Cacitti V, Beltrami CA, Di Lorento C.**  
Image-guided core breast biopsy: A suitable method for preoperative biological  
characterization of small (pT1) breast carcinomas.  
Cancer Lett 1998; 133: 223-229
- 231 **Railo M, Nordling S, Krogerus L, Sioris T, von Smitten K.**  
Preoperative assessment of proliferative activity and hormonal receptor status in  
carcinoma of the breast: A comparison of needle aspiration and needle-core biopsies  
to the surgical specimen.  
Diagn Cytopathol 1996; 15: 205-210
- 232 **Rampaul RS, Pinder SE, Robertson JFR, Ellis IO.**  
Lobular Neoplasia.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast  
disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 467-483

- 233 **Rappaport W, Thompson S, Wong R, Leong S, Villar H.**  
Complications associated with needle localization biopsy of the breast.  
*Surg Gyn Obstet* 1991; 172: 303-306
- 234 **Rizzo M, Lund MJ, Oprea G, Schniederjan M, Wood WC, Mosunjac M.**  
Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy.  
*Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1040-1047
- 235 **Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C.**  
Histological grading of breast carcinomas: A Study of interobserver agreement.  
*Hum Pathol* 1995; 26: 873-879
- 236 **Roberti NE.**  
The role of histologic grading in the prognosis of patients with carcinoma of the breast: Is this a neglected opportunity?  
*Cancer* 1997; 89: 1708-1716
- 237 **Rosen, PP.**  
Histopathology of needle core biopsy specimen.  
**In: Dershaw DD, ed.**  
Imaging-guided interventional breast techniques.  
New York Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 171-187
- 238 **Rosen PP, Oberman HA.**  
Tumors of the mammary gland.  
Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 7  
Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993: 161-163
- 239 **Rotten D, Levailant JM, Leridon H, Letessier A, Sandres M.**  
Ultrasonographically guided fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in the diagnosis of breast tumors.  
*Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 175-186
- 240 **Rubin E, Dempsey PJ, Pile NS, Bernreuter WK, Urist MM, Shumate CR, Maddox WA.**  
Needle-localization biopsy of the breast: Impact of a selective needle core biopsy program on yield.  
*Radiology* 1995; 195: 627-631
- 241 **Samejima N, Nakajima S.**  
New electric drill biopsy apparatus for breast tumors.  
*Surgery* 1976; 79: 590-591
- 242 **Sauer G, Schneiderhan-Marra N, Kazmaier C, Hutzl K, Koretz K, Muche R, Kreienberg R, Joost T, Deissler H.**  
Prediction of nodal involvement in breast cancer based on multiparametric protein analyses from preoperative core needle biopsies of the primary lesion.  
*Clin Cancer Res* 2008; 14: 3345-3353

- 243 **Schaefer FK, Eden I, Jonat W, Heller M, Schreer I.**  
Einzeitige oder mehrzeitige Operationen bei Patientinnen mit perkutan stanzi-  
opt./vacuumbiopt. gesicherten nonpalpablen Mammakarzinomen und präop. sonogr.  
oder stereotaktisch gesteuerter Lokalisation.  
RoeFo 2006; 178: Abstracts Röntgenkongreß 2006, VO\_315\_2
- 244 **Scheler P, Pollow B, Hahn M, Kuner RP, Fischer A, Hoffmann G.**  
Die handgeführte Vakuumbiopsie von Mammaläsionen unter sonographischer Kon-  
trolle – erste Erfahrungen.  
Zentralbl Gynäkol 2000; 122: 475-475
- 245 **Schenck U.**  
Fine needle aspiration and mammary secretion, cytology and core biopsy.  
Anticancer Res 1998; 18: 2151-2153
- 246 **Schoell A, Maurath J, Addae-Mensah L.**  
Untersuchungen über den Wert der Drillbiopsie in der Mammadiagnostik  
Langenbeck's Archives of Surgery 1979; 348: 109-118
- 247 **Schoonjans JM, Brem RF.**  
Sonographic appearance of ductal carcinoma in situ diagnosed with ultrasonographi-  
cally guided large core needle biopsy: Correlation with mammographic and patho-  
logic findings.  
J Ultrasound Med 2000; 19: 449-457
- 248 **Schulz-Wendtland R, Aichinger U, Kramer S, Tartsch M, Kuchar I, Magener  
A, Bautz W.**  
Sonographisch gezielte Stanzbiopsie: Wieviele Biopsiezylinder sind notwendig?  
RoeFo 2003; 175: 94-98
- 249 **Shabot MM, Goldberg IM, Schick P, Nieberg R, Pilch YH.**  
Aspiration cytology is superior to Tru-Cut<sup>®</sup> needle biopsy in establishing the diagno-  
sis of clinically suspicious breast masses.  
Ann Surg 1982; 196: 122-126
- 250 **Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V.**  
False-negative core needle biopsies of the breast: An analysis of clinical, radiologic,  
and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer.  
Cancer 2003; 97: 1824-1831
- 251 **Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS.**  
Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: Is it justified  
by results?  
J Clin Pathol 2001; 54: 762-765
- 252 **Sharifi S, Peterson MK, Baum JK, Raza S, Schnitt SJ.**  
Assessment of pathologic prognostic factors in breast needle biopsies.  
Mod Pathol 1999; 12: 941-945

- 253 **Sikka M, Agarwal S, Bhatia A.**  
Interobserver agreement of the Nottingham histologic grading scheme for infiltrating duct carcinoma breast.  
Indian J Cancer 1999; 36: 149-153
- 254 **Silverstein M J.**  
Treatment for patients with ductal carcinoma in-situ of the breast.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptional approach to proliferative breast disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 507-532
- 255 **Sitteck, H, Kessler M, Untch M, Reiser M.**  
Minimal-invasive Biopsie und präoperative Markierung suspekter Mammaläsionen.  
Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 2004; 44: 69-83
- 256 **Sloane JP, Ellman R, Anderson TJ, Brown CL, Coyne J, Dallimore NS, Davies JD, Eakins D, Ellis IO, Elston CW, Humphreys S, Lawrence D, Lowe J, McGee JOD, Millis RR, Nottingham J, Ryley N, Scott DJ, Sloan JM, Theaker J, Trott PA, Wells CA, Zakhour HD.**  
Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: Findings of the the U.K. National External Quality Assessment (EQA) Scheme. U.K. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology.  
Eur J Cancer 1994; 30A: 1414-1419
- 257 **Smith DN, Rosenfield Darling ML, Meyer JE, Denison CM, Rose DI, Lester S, Richardson A, Kaelin CM, Rhei E, Christian RL.**  
The utility of ultrasonographically guided large-core needle biopsy: Results from 500 consecutive breast biopsies.  
J Ultrasound Med 2001; 20: 43-49
- 258 **Smyth AT, Cederbom GJ.**  
Core biopsy of breast lesions.  
J La Stade Med Soc 1994; 146: 499-501
- 259 **Smyczek-Gargya B, Krainick U, Mueller-Schimpfle M, Miele G, Mayer R, Siegmann K, Mehnert F, Vogel U, Ruck P, Wallwiener D, Fersis N.**  
Large-core needle biopsy for diagnosis and treatment of breast lesions.  
Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 198-200
- 260 **Sonnenfeld MR, Frenna TH, Weidner N, Meyer JE.**  
Lobular carcinoma in-situ: mammographic-pathologic correlation of results of needle-directed biopsy.  
Radiology 1991; 181: 363-367
- 261 **Stearns V, Singh B, Tsangaris T, Crawford JG, Novelli A, Ellis MJ, Isaacs C, Pennanen M, Tibery C, Farhard A, Slack R, Hayes DF.**  
A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer.  
Clin Cancer Resarch 2003; 9: 124-133

- 262 **Stolier A, Skinner J, Levine EA.**  
A prospective study of seeding of the skin after core biopsy of the breast.  
Am J Surg 2000; 180: 104-107
- 263 **Sullivan DC.**  
Needle core biopsy of mammographic lesions.  
Am J Roentgenol 1994; 162: 601-608
- 264 **Sun W, Li A, Abreo F, Turbat-Herrera E, Grafton WD.**  
Comparison of fine-needle aspiration cytology and core biopsy for diagnosis of breast cancer.  
Diagn Cytopathol 2001; 24: 421-425
- 265 **Swan JS, Lawrence WF, Roy J.**  
Process utility in breast biopsy.  
Med Decis Making 2006; 26: 347-359
- 266 **Tavassoli FA, Devilee P, eds.**  
World Health Organization Classification of Tumors.  
Tumors of the breast and female genital organs.  
Lyon: IARC Press, 2003: 10
- 267 **Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ, Boecker W, Heywang-Köbrunner SH, Moinfar F, Lakhani SR.**  
Intraductal proliferative lesions.  
**In: Tavassoli FA, Devilee P, eds.**  
World Health Organization Classification of Tumors.  
Tumors of the breast and female genital organs.  
Lyon: IARC Press, 2003: 63-73
- 268 **Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakhani SR.**  
Lobular neoplasia.  
**In: Tavassoli FA, Devilee P, eds.**  
World Health Organization Classification of Tumors.  
Tumors of the breast and female genital organs.  
Lyon: IARC Press, 2003: 60-62
- 269 **Tawfik O, Kimler BF, Davis M, Stasik C, Lai SM, Mayo MS, Fan F, Donahue JK, Damjanov I, Thomas P, Connor C, Jewell WR, Smith H, Fabian CJ.**  
Grading invasive ductal carcinoma of the breast: advantage of using automated proliferation index instead of mitotic count.  
Virchows Arch 2007; 450: 627-636
- 270 **Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, Coates AS, Collins J, Castiglione-Gertsch M, Gusterson BA; International Breast Cancer Study Group.**  
Ki-67 expression in breast carcinoma: Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors – a surrogate marker?  
Cancer 2003; 97: 1321-1331

- 271 **Usami S, Moriva T, Kasajima A, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, Ohuchi N.**  
Pathological aspects of core needle biopsy of non-palpable breast lesions.  
Breast Cancer 2005; 12: 272-278
- 272 **Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez KD, Venegas R, Canet M, Buria M, El-drageelev K, Khalkhali I.**  
Diagnosis of palpable breast masses: Ultrasound-guided large core biopsy in a multidisciplinary setting.  
Am Surg 2004; 70: 867-871
- 273 **Vega A, Garijo F, Ortega E.**  
Core needle aspiration biopsy of palpable breast masses.  
Acta oncol 1995; 34: 31-34
- 274 **Verkooijen HM, Peterse JL, Schipper ME, Buskens E, Hendriks JH, Pijnappel RM, Peeters PH, Borel Rinkes IH, Mali WP, Holland R; COBRA Study Group.**  
Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions.  
Eur J Cancer 2003; 39: 2187-2191
- 275 **Voisine A.**  
Core biopsy vs. fine needle aspiration.  
Radiol Technol 1995; 66: 191-192
- 276 **v. Wasielewski R, Klöpper K, Lück HJ, Kreipe H.**  
Mammakarzinomgraduierung an Gewebestanzten  
Pathologie 2006; 27: 337-345
- 277 **Wallis M, Tarvidon A, Helbich T, Schreer I.**  
Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures.  
Eur Radiol 2007; 17: 581-588
- 278 **Wang J, Simsir A, Mercado C, Cangiarella J.**  
Can core biopsy reliably diagnose mucinous lesions of the breast?  
Am J Clin Pathol 2007; 127: 124-127
- 279 **Weining-Klemm O.**  
Vergleich verschiedener Biopsiearten in der Mammadiagnostik: Feinnadelaspirationszytologie (FNA), Feinnadelbiopsie (FNB) und Vakuumbiopsie (VB); Möglichkeiten, Grenzen, Kosten.  
Inaugural-Dissertation Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen 2004

- 280 **Wells CA, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP.**  
Quality assurance guidelines for pathology.  
**In: Perry N, Broders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, v.Karsa L, eds.**  
EC working group on breast screening pathology: Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening – open biopsy and resection specimens  
European guidelines for quality assurance in mammography screening, 4<sup>th</sup> ed.  
Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006:  
219-256
- 281 **Wernecke K, Mertens G, v. Bassewitz DB, Peters PE.**  
The potentials and limits of percutaneous needle biopsy in the histological classification of malignant tumors.  
RoeFo 1991; 155: 538-544
- 282 **Westenend PJ, Seyer AR, Beekman-De Volder HJ, Liem SJ.**  
A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions.  
Cancer 2001; 93: 146-150
- 283 **White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF.**  
Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities.  
Ann Surg 2001; 233: 769-777
- 284 **Wilson R, Evans A.**  
Percutaneous breast biopsy.  
**In: Boecker W, ed.**  
Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease.  
Munich: Elsevier GmbH, 2006: 65-80
- 285 **Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM, Nicholson MH, Hahn EA, Goldschmidt RA, Watkin WG, Sener SF, Bilimoria MB, Barrera E Jr, Winchester DP.**  
Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy.  
Arch Surg 2003; 138: 619-622
- 286 **Wittekind CH, Greene LF, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds.**  
TNM Supplement 3th edition. A commentary of uniform use.  
Hoboken: Wiley-Liss, 2003: 17-18
- 287 **Woodcock NP, Glaves I, Morgan DR, MacFie J.**  
Ultrasound-guided Tru-cut biopsy of the breast.  
Ann R Coll Surg Engl 1998; 80: 253-256
- 288 **Wong JA, Wright JR.**  
Breast cancer: A review of risk factors, screening and treatment.  
MUMJ 2006; 3: 4-14

- 289 **Wu YC, Chen DR, Huo SJ.**  
Personal experience of ultrasound-guided 14-gauge core biopsy of breast tumor.  
Eur J Surg Oncol 2006; 32: 715-718
- 290 **Yeow KM, Lo Yf, Wang CS, Chang HK, Tsai CS, Hsueh C.**  
Ultrasound-guided core needle biopsy as an initial diagnostic test for palpable masses.  
J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 1313-1317
- 291 **Youk JH, Kim EK, Oh KK.**  
Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long term follow up.  
AJR Am J Roentgenolo. 2008; 190: 202-207
- 292 **Youngson BJ, Liberman L, Rosen PP.**  
Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy.  
Am J Clin Pathol 1995; 103: 598-602
- 293 **Zonderland HM, van de Velde CJ, van de Vijver MJ, Hermans J.**  
Preoperative needle biopsy: An Improvement in palpable breast tumors with strong indications for malignancy.  
Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 1952-1956
- 294 **Zuiani C, Londero V, Bestagno A, Puglisi F, Di Loreto C, Bazzochi M.**  
Proliferative high-risk lesions of the breast: Contribution and limits of US-guided core biopsy.  
Radiol Med (Torino) 2005; 110: 589-602

## **10. Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Vogel, für die freundliche Überlassung des Themas, die hilfreiche Unterstützung und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Institutes für Pathologie Troisdorf, die mich bei der Datenbankrecherche unterstützt haben.