

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel-

**HISTOLOGISCHE DIAGNOSESTELLUNG DES  
MAMMAKARZINOMS AUS SONOGRAPHISCH  
GESTEUERTEN STANZBIOPSATEN**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

Der Medizinischen Fakultät  
Der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**Vorgelegt von  
Ghadeer Omar  
aus Taiz/Jemen  
2008**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. Bürger

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. H. Bürger

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **HISTOLOGISCHE DIAGNOSESTELLUNG DES MAMMAKARZINOMS AUS SONOGRAPHISCH GESTEUERTEN STANZBIOPSATEN**

von Ghadeer Omar

Die präoperative histologische Diagnosestellung von unklaren Befunden der weiblichen Brust ist ein entscheidender Parameter in der effizienten und patientinnenorientierten Versorgung von betroffenen Frauen. Dies wurde vor allem durch die Entwicklung der minimal-invasiven diagnostischen Methoden sowie die ständigen Verbesserung der Sonographie möglich.

Durch den zunehmenden Einsatz von Mammasonographie und Mammographie werden vermehrt nicht tastbare abklärungsbedürftige Befunde gefunden.

Mit der sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie steht eine minimal-invasive Untersuchungsmethode zur Verfügung, um Läsionen der Mamma histologisch abzuklären. Sie ist kostengünstiger, zeitsparender und mit geringer Morbidität belastet als ein operativer Eingriff.

In der vorliegenden Studie wird anhand von 148 Malignomfällen die Fähigkeit der sonographisch gesteuerten Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie eine Mammakarzinomdiagnose festzustellen sowie eine weitere Differenzierung in Subtyp, Grading und Hormonrezeptorstatus zu ermöglichen untersucht. Diese sind für eine Therapieplanung unverzichtbar. Dabei wurden die verschiedenen Bearbeitungstechniken der Stanzbiopsate berücksichtigt. Die Schnelleinbettungsuntersuchung war mit einer Sensitivität von 93% die bessere Methode als die Schnellschnittuntersuchung mit einer Sensitivität von 85%.

Damit ist die sonographisch gesteuerte Mammastanzbiopsie mit nachfolgender Schnelleinbettung als sicheres Verfahren zur Abklärung von sonographisch sichtbaren Malignomverdächtigen Tumoren der weiblichen Brust zu werten.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2008

Meinen lieben Eltern, Brüdern und Familie gewidmet

# INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	1
TABELLENVERZEICHNIS.....	2
1. Einleitung.....	4
2. Methodik.....	7
3. Material.....	17
3.1. Schnellschnittuntersuchung am Kryotom.....	20
3.2. Schnelleinbettungsuntersuchung am Mikrotom.....	22
4. Ergebnisse.....	25
4.1. Alter der Patientinnen.....	25
4.2. Erkrankte Seite der Brust.....	26
4.3. Anzahl entnommener Stanzzyylinder.....	26
4.4. Länge entnommener Stanzzyylinder.....	27
4.5. Die Dignität im Vergleich.....	27
4.6. Der Subtyp im Vergleich.....	29
4.7. Das Grading im Vergleich.....	33
4.8. Rezeptorstatus im Vergleich.....	36
5. Diskussion.....	40
LITERATURVERZEICHNIS.....	48
Anhang : Checkliste zur präoperativen Diagnostik von Mammatumoren.....	I

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: a) Suspekter Mammatumor.....	9
b) Abstand Tumor zur Haut .....	9
c) Koaxialnadel vor dem Tumor.....	10
d) Stanznadel im Tumor.....	10
Abbildung 2: Ultraschallgerät.....	17
Abbildung 3: Material.....	18
Abbildung 4: Das Core-cut-System mit der Stanznadel.....	19
Abbildung 5: Eingriff.....	19
Abbildung 6: Entnahme des Gewebszylinders.....	20
Abbildung 7: Das Kryotom.....	21
Abbildung 8: Das Mikrotom.....	23
Abbildung 9: Lobuläres invasives Karzinom .....	33
Abbildung 10: Duktales mäßigdifferenziertes invasives Karzinom .....	36
Abbildung 11: Bestimmung des Östrogenrezeptors durch Immunhistochemie.....	39
Abbildung 12: Bestimmung des C-erb-B2-Rezeptors durch Immunhistochemie .....	39
Abbildung 13: Wellenmuster am Schnellschnitt.....	45
Abbildung 14: Gefrierartefakte am Schnellschnitt.....	46

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: BI-RADS-Befundungskategorien.....	8
Tabelle 2: Grading bei invasiven Karzinomen.....	14
Tabelle 3: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner.....	15
Tabelle 4: Erkrankte Seite der Brust.....	26
Tabelle 5: Anzahl entnommener Stanzzyylinder (Schnellschnittuntersuchung).....	26
Tabelle 6: Anzahl entnommener Stanzzyylinder (Schnelleinbettungsuntersuchung).....	26
Tabelle 7: Länge entnommener Stanzzyylinder (Schnellschnitt).....	27
Tabelle 8: Länge entnommener Stanzzyylinder (Schnelleinbettung).....	27
Tabelle 9: Vergleich der Dignität: Schnellschnitt / Schnelleinbettung.....	28
Tabelle 10: Vergleich der Dignität: Schnellschnitt / Endhistologie.....	28
Tabelle 11: Vergleich der Dignität: Schnelleinbettung / Endhistologie.....	29
Tabelle 12: Vergleich der Subtypen: Schnellschnitt / Schnelleinbettung.....	30
Tabelle 13: Vergleich der Subtypen: Schnelleinbettung / Endhistologie.....	30
Tabelle 14: Vergleich der Subtypen: Schnellschnitt / Endhistologie.....	31
Tabelle 15: Verteilung der Subtypen der Endhistologie.....	32

Tabelle 16: Vergleich des Gradings: Schnellschnitt / Schnelleinbettung.....	34
Tabelle 17: Vergleich des Gradings: Schnelleinbettung / Endhistologie.....	35
Tabelle 18: Vergleich des Gradings: Schnellschnitt / Endhistologie.....	35
Tabelle 19: Vergleich des Östrogenrezeptorstatus.....	37
Tabelle 20: Vergleich des Progesteronrezeptorstatus.....	38
Tabelle 21: Vergleich des C-erb-B2-Rezeptorstatus.....	38

## **HISTOGRAMME**

Histogramm 1: Alter der Patientinnen.....	25
---	----

## 1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist mit einem Anteil von knapp 25% mit Abstand die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen. Jede 8. bis 10. Frau ist im Laufe ihres Lebens betroffen. In 20 Jahren zwischen 1970 und 1990 hat die Inzidenz der Erkrankung etwa um ein Fünftel zugenommen. Dies hat zu einer zunehmenden Bedeutung sowohl von Früherkennungsmaßnahmen als auch von präoperativer Diagnosestellung zur verbesserten Versorgung der betroffenen Frauen geführt(26).

Durch den zunehmenden Einsatz von Mammasonographie und Mammographie werden heute vermehrt nicht tastbare abklärungsbedürftige Befunde gefunden. Dies hat zu einer Zunahme an diagnostischen Exzisionsbiopsien geführt, die nur zu einem kleinen Teil (25%) einen malignen Befund ergeben (25).

In der Vergangenheit war es nur mit der Feinnadelbiopsie möglich Zellen von sonographisch erkennbaren Tumoren minimal invasiv zu gewinnen. Laut aktuellen Studien ist die Sensitivität der Feinnadelaspiration mit der der Stanzbiopsie vergleichbar. Wegen der niedrigeren Spezifität kann ein negatives Ergebnis der Aspirationszytologie den Verdacht eines malignen Prozesses nicht definitiv verwerfen (16, 26, 28). Die Feinnadelaspiration und die anschließende zytologische Untersuchung sind sehr von der Erfahrung des Durchführers und Untersuchers abhängig und müssen in Spezialzentren durchgeführt werden (3, 9, 28). Die Feinnadelbiopsie ist außerdem bei kleinen, oberflächlichen und fibrotischen Läsionen nur begrenzt durchzuführen (19). Sie kann den histologischen Charakter eines Tumors nicht darstellen und ist nicht in der Lage eine Aussage über die Invasivität eines Karzinoms zu machen (3, 28).

Der Apparat zur Stanzbiopsie wurde zuerst bei Lindgren 1982 zur Anwendung bei der sonographisch gesteuerten Nierenbiopsie entwickelt. Danach kam es zur raschen Erweiterung des Anwendungsgebietes und zur rasanten Entwicklung des Apparates bis zur heutigen Hochgeschwindigkeitsstanzpistole (9).

Mit den sonographisch gesteuerten transkutanen Stanzbiopsien stehen neue, minimal invasive Untersuchungsmethoden zur Verfügung um Läsionen der Mamma histologisch abzuklären. Dabei erreicht man eine hohe Treffgenauigkeit bei einer Sensitivität von 85-99% und einer Spezifität von 100% (17). Die Stanzbiopsie ist von der Erfahrung des Durchführers und Untersuchers weniger abhängig (9, 12). Der Eingriff ist in Lokalanästhesie ambulant durchführbar und erspart somit eine stationäre Behandlung. Nach einer kleinen Hautinzision und Positionierung der Koaxialnadel können mehrere Gewebezyylinder entnommen werden.

Bei histologisch gesicherten benignen Herdbefunden kann auf eine offene chirurgische Exzision verzichtet werden. Auf diese Weise werden unnötige Operationen und Kosten vermieden bei gleichzeitig höher diagnostische Sicherheit für die Patientin (1, 6, 8).

Im Falle des Nachweises des Malignoms kann auf der Basis des Ergebnisses der Stanzbiopsie die weitere Therapie detailliert besprochen und eingeleitet werden, wie z.B. eine präoperative Chemotherapie oder eine primäre endokrine Therapie bei älteren inoperablen Patientinnen oder ein primäres onkologisch operatives Vorgehen. Eine Segmentresektion kann ohne vorherige Exzisionsbiopsie mit intraoperativem Schnellschnitt durchgeführt werden, was den Vorteil hat, dass im histologischen Großflächenschnitt der Tumor mit seiner Umgebung wesentlich besser hinsichtlich einer möglicherweise bestehenden Multifokalität bzw. Multizentrität beurteilt werden kann. Zum anderen kann der Herd mit größerer Sicherheit in sano entfernt werden, da gleich mit einem angemessenen Sicherheitsabstand operiert werden

kann. Ein solches Vorgehen gewinnt im Rahmen der brusterhaltenden Therapie, besonders im Hinblick auf die Vermeidung von Lokalrezidiven, an Bedeutung (3, 5).

Das Konzept der Vakuumbiopsie bzw. der erweiterten Stanzbiopsie, die das Ziel hat, auch größere Befunde durch einen Stanzkanal hindurch zu reseziieren, hat sich bei malignen Veränderungen nicht bewährt. Gerade die Beurteilbarkeit von Größe, räumliche Absetzungssicherheit und Gewebebeurteilbarkeit sind nach einer solchen Resektion nicht mehr ausreichend gegeben. Eine adäquate Therapieplanung wird damit erschwert (26).

Im Rahmen der Dissertation wurden folgende Fragen bearbeitet:

1. Ob und inwieweit ist die sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie zur histologischen Abklärung von malignen Befunden geeignet?
2. Ob und inwieweit ist sie zur Bestimmung von Subtyp, Grading und Hormonrezeptorstatus geeignet?
3. Wie ist dabei der Vergleich zwischen Schnellschnitt- und Schnelleinbettungsbearbeitung der Stanzen?

Zur Beantwortung dieser Fragen werden die Ergebnisse von insgesamt 148 Stanzbiopsien ausgewertet. Die Histologien der Stanzzyylinder werden mit der Histologie der offenen chirurgischen Exstirpation verglichen.

## 2. METHODIK

In der Frauenklinik der Universität Münster wurden im Zeitraum vom Januar 2001 bis Juli 2004 insgesamt 155 Patientinnen untersucht, bei denen mittels ultraschallgesteuerter highspeed Stanzbiopsie 160 Malignome der Mamma punktiert wurden (bei 5 Patientinnen lag ein beidseitiges Karzinom vor). In der Arbeit konnten von den 160 Läsionen 148 Fälle (143 Patientinnen) analysiert werden. Da nur bei diesen Läsionen eine offene Tumorexzision vorgenommen wurde. Von diesen 148 Fällen waren bei 100 Fällen sowohl Schnellschnitt- als auch Schnelleinbettungsuntersuchung der Stenzen durchgeführt worden.

Bei allen Patientinnen wurde bei der Aufnahmeuntersuchung eine Ultraschalluntersuchung an einem Hitachi EUB 6000 mit einer Sonde von 7,5 MHz durchgeführt. Mammographiebefund, Tastbefund und Anamnese der Patientinnen flossen mit in die Entscheidung zur Stanzbiopsie ein. Die Beurteilung der Ultraschallbefunde erfolgte nach dem in der Literatur üblichen Dignitätskriterien wie Größe, Form, Randkontur, Echodensität und Schallfortleitung. Dabei gelten unscharfer Rand, irreguläre Kontur, vertikale Hauptausdehnung, inhomogene Echostruktur, Hyporeflektivität und verminderte Schallfortleitung als Malignitätskriterien (25).

Jeder Befund wurde standardisiert dokumentiert (Siehe Anhang).

Die sonographische Verdachtsdiagnose und die Indikation zur Stanzbiopsie wurden von einem erfahrenen Facharzt gestellt. Es wurden die als Maligne oder suspekt imponierten Läsionen für die Stanzbiopsie ausgewählt.

Tabelle 1 zeigt die Befundbeurteilung nach BIRADS gemäß American College of Radiology.

**Tabelle 1: BI-RADS-Befundungskategorien**

(Malignitätsrisiko in %)

Kategorie	Beschreibung	Empfehlung	Risiko
BI-RADS 0	Bildgebung unvollständig	Zusätzliche Bildgebung	?
BI-RADS 1	Negativ	Kommentarlos	0
BI-RADS 2	Sicher gutartig	Kommentarlos	0
BI-RADS 3	Wahrscheinlich gutartig	Kurzfristige Kontrolle	<3
BI-RADS 4	Malignomverdächtig	Biopsie erwägen	≥3-90
BI-RADS 5	Malignitätstypisch	Therapieeinleitung	>90

Die Indikationen zur Stanzbiopsie sind nachfolgend angegeben:

1. Zur histologischen Abklärung suspekter sonographisch abgrenzbarer Herdbefunde.
2. Zur präoperativen histologischen Abklärung, um eine nachfolgende onkoplastische Mammaoperation besser planen zu können.
3. Zur histologischen Abklärung bei multimorbiden Patientinnen mit hohem Operationsrisiko.
4. Vor neoadjuvanter Chemotherapie.

Die Abbildungen 1a und 1b stellen als Beispiel einen  $4,4 \times 5,3 \times 4,7$  mm großen suspekten Mammatumor mit unregelmäßiger Wandkontur und unscharfer Wandbegrenzung sowie inhomogener Binnenstruktur dar, der von uns sonographisch als BI-RADS IV beurteilt wurde, mit der Indikation zur Durchführung der Stanzbiopsie.

**Abbildung 1:**

**a) Suspekter Mammatumor**



**b) Tumor Abstand zur Haut 5,8 mm**

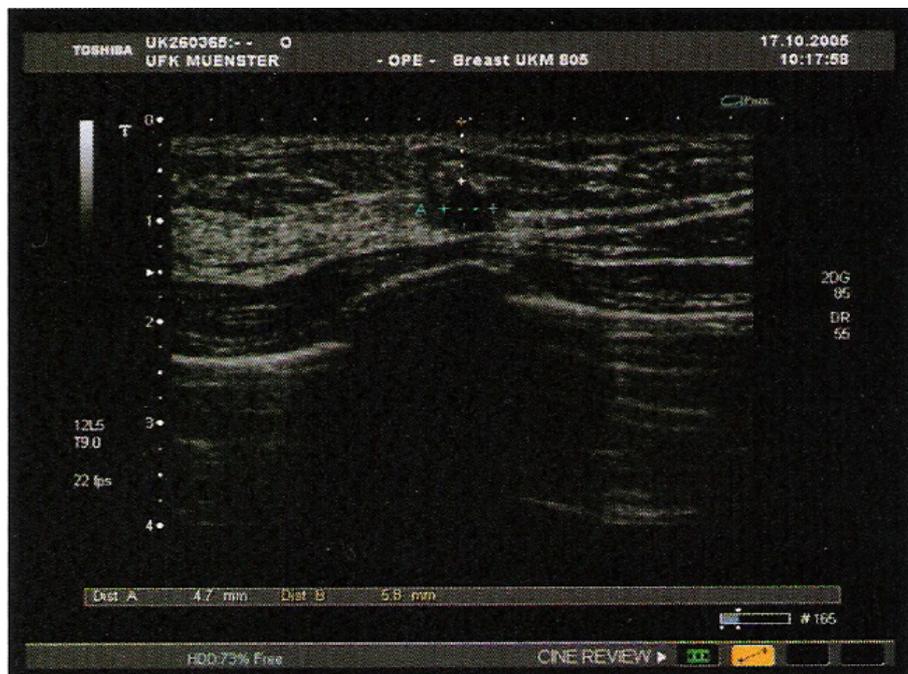
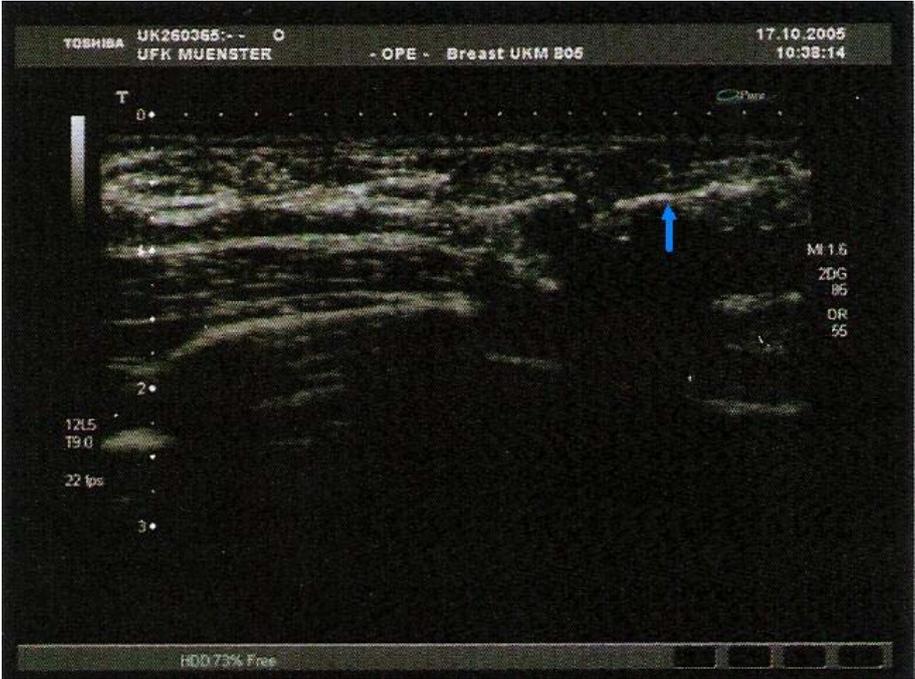


Abbildung 1c zeigt der Tumor nach Einführen der Koaxialnadel, die sich vor dem Tumor befindet. In der Abbildung 1d befindet sich die Stanznadel im Tumor.

**c) Koaxialnadel vor dem Tumor**



**d) Stanznadel im Tumor**



Die Stanzbiopsie wurde stets von erfahrenen Fachärzten durchgeführt. Die Stanzbiopsate wurden sowohl nativ zum Schnellschnitt als auch fixiert zur Schnelleinbettung zur pathologischen Institut der Universität Münster zur histologischen Beurteilung geschickt.

Neben der Routine Histologie wird noch die Kryotom-Technik zur Schnittherstellung am frischen unfixierten Gewebe durchgeführt.

Während die Schnellschnittdiagnose nach Bearbeitungszeit von 5 bis 10 Minuten ermittelt werden kann, ist die Schnelleinbettungsdiagnose erst am nächsten Tag nach aufwendiger Bearbeitung möglich.

Parallel dazu wurde die Stanznadel in Thin Prep Lösung zur Herstellung von Thin Prep Abstrichen zur zytologischen Beurteilung gespült.

Sämtliche prämaligen und malignen stanzhistologischen Ergebnisse erfordern eine operative Exzision des Tumors. Dabei wird die endgültige Histologie ermittelt.

Damit sind die gebrauchten Methoden der Reihenfolge nach wie folgt:

- Schnellschnitt.
- Schnelleinbettung.
- Endgültige Histologie.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Präparate von Schnellschnitt, Schnelleinbettung sowie Endhistologie erneut stets von demselben erfahrenen Pathologen beurteilt. Dabei wurden Dignität, Subtyp, Grading sowie Rezeptorstatus berücksichtigt.

Bei der Dignitätsbestimmung sind für die Malignität bestimmte morphologische Zellkern- und Zellveränderungen entscheidend. Die Zellkerne sind unterschiedlich groß, polymorph, polychromatisch, mitotisch aktiv und enthalten plumpe Nukleonen. Die Tumorzellen verlieren mit zunehmender Entdifferenzierung die Fähigkeit denjenigen Gewebsverband aufzubauen, der für sie aus histogenetischer Sicht typisch wäre. Die meisten Tumoren produzieren Faktoren wie Angiogenin, der die Bildung von neuen Blutgefäßen anregt. Mit diesen Faktoren sorgt der Tumor selbst für den Ausbau seines Gefäßsystems. Außerdem haben Maligne Tumoren die Eigenschaft, in das umgebende Gewebe einzuwandern (Infiltration) und in Lymph- oder Blutgefäße durchzubrechen (Invasion). Damit ist meist auch eine Zerstörung des umgebenden Gewebes verbunden.

Bei der Subtypbestimmung sind die wesentlichen Gruppen, die von den Milchgängen ausgehenden duktales Karzinome und die aus den Lobuli entstehenden lobulären Karzinome. Mit diesem Einteilungsprinzip werden nahezu 90% aller Mammakarzinome erfasst. Prinzipiell ist eine Unterscheidung in nicht invasive In-situ-Karzinome und invasive Karzinome möglich. Ein Mischtyp ergibt sich durch das invasive duktales Karzinom, bei dem eine größere intraduktales Komponente gefunden werden kann.

Das duktales In-situ-Karzinom wächst innerhalb der Lichtung der Milchgänge und überschreitet deren anatomischen Grenzen nicht. Das invasive duktales Karzinom ist mit 80% der häufigste Karzinomtyp der Brustdrüse. Dabei können die Tumorzellen entweder Drüsenschläuche nachahmen oder nur noch solide Zellbalken bilden mit unterschiedlicher Stromabildung.

Beim lobulären In-situ-Karzinom konzentriert sich das neoplastische Geschehen auf die lobulären Drüsenendstücke (Azini). Das invasive lobuläre Karzinom ist durch folgende histologische Merkmale charakterisiert:

- Gänsemarschartige Tumorzellreihen, die von einem reichlichen Stroma umgeben sind und Diffus ins umliegende Gewebe infiltrieren.
- Die Tumorzellen umschließen oft die Milchgänge (Schießscheibenmuster).
- Intra- und Interzelluläre Lumenbildungen in Form von Siegelringzellen oder tubulären Formationen.

Wesentlich seltenere Sonderformen des Mammakarzinoms mit wesentlich besserer Prognose als die bisher genannten invasiven Karzinome sind: das tubuläre Karzinom, das papilläre Karzinom, das muzinöse Karzinom und das medulläre Karzinom.

Die Bestimmung des Gradings erfolgt nach dem Schema von Elston und Ellis oder modifiziert nach Bloom und Richardson. Dabei werden die Merkmale Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate berücksichtigt. Siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Grading bei invasiven Karzinomen**

<b>Merkmale</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Scorewerte</b>
Tubulusbildung	> 75 %	1
	10 – 75 %	2
	< 10 %	3
Kernpolymorphie	Gering	1
	Mittel	2
	Stark	3
Mitoserate	In 10 HPF (Grenzwerte angepasst für verschiedene Gesichtsfeldgrößen)	1-3

Grading: G1= Score 3-5, G2= Score 6-7, G3= Score 8-9

Die weitere Charakterisierung molekulargenetischer Eigenschaften des Mammakarzinoms hat eine differenzierte Sicht auf die Beeinflussbarkeit des Tumorwachstums ermöglicht.

Die immunhistochemische Bestimmung der Steroidhormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) hat sich etabliert. Der Nachweis der entsprechenden Rezeptoren Korreliert mit dem Krankheitsfreienüberleben und ist ein wesentlicher Prognosefaktor. Die Wirksamkeit einer hormonellen Behandlung wird sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation nur noch dem positiven Hormonrezeptorstatus zugeordnet.

Mit der Bestimmung der HER-2/neu-Onkogenüberexpression wurde in der Zwischenzeit ein weiterer relevanter Marker für die Prognose- und Therapieprädiktion etabliert. Dieser Faktor korreliert zur schlechten Prognose und zur früheren Metastasierung. Durch die Möglichkeit der Herstellung des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Herceptin) gegen das transmembranäre Onkoprotein HER-2/neu ist auch eine gezielte therapeutische

Beeinflussbarkeit gegeben. Insbesondere zeigt sich, dass die Kombination einer Therapie mittels des entsprechenden monoklonalen Antikörpers mit Taxanen zu günstigeren Resultaten führt. Die Bestimmung der Überexpression des Onkogens HER-2/neu gelingt immunhistochemisch oder mit Hybridisierungsmethoden (FISH-Technik). Relevant ist die 5fache Amplifikation des HER-2/neu-Onkogens im Hybridisierungsverfahren oder der 3fache Nachweis des Onkoproteins mit der immunhistochemischen Methode.

Tabelle 3 zeigt der immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner bei der immunhistochemischen Rezeptoranalyse.

**Tabelle 3: Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele und Stegner**

Prozentsatz positiver Kerne × Färbeintensität = IRS (0-12 Punkte)			
keine positiven Kerne	= 0 Punkte	keine Färbung	= 0 Punkte
< 10% positive Kerne	= 1 Punkt	schwache Färbeintensität	= 1 Punkt
10 – 50%	= 2 Punkte	mäßige Färbeintensität	= 2 Punkte
51 – 80%	= 3 Punkte	starke Färbeintensität	= 3 Punkte
>80%	= 4 Punkte		

Beim IRS sollte der Anteil der positiven Zellen in % gesondert ausgewiesen werden.

Die Befunde von Schnellschnitt, Schnelleinbettung und Endhistologie wurden miteinander verglichen und statistisch ausgewertet um die Aussagekraft der verschiedenen Methoden zu beurteilen.

In dieser Arbeit kamen die folgenden statistischen Berechnungsmodelle zum Einsatz:

1. Bewertung der Übereinstimmung nach dem McNemar-Test:

Wenn der McNemar-Test Signifikanz ergibt ( $p < 0,05$ ) ist die Abweichung der beiden Verfahren signifikant unterschiedlich.

2. Übereinstimmungsgrad Kappa:

Dabei wird Kappa so bewertet; in der Nähe von einem Maximum von 1 zeigt Kappa eine perfekte Übereinstimmung. Werte höher als 0,4 werden akzeptiert und Werte höher als 0,75 werden als ausgezeichnet bewertet.

### 3. MATERIAL

Der Eingriff zur Entnahme der Stanzbiopsie stellt sich in der Praxis als unkompliziert dar. Die Materialkosten sind im Vergleich zum operativen Eingriff minimal (Biopsiegerät ca. 1500 €, Biopsienadel 369,81 €). Die Kosten betragen beispielsweise in den USA nur ein Viertel bis zur Hälfte der Kosten von Chirurgischen Biopsien (4, 23).

**Abbildung 2: Ultraschallgerät**



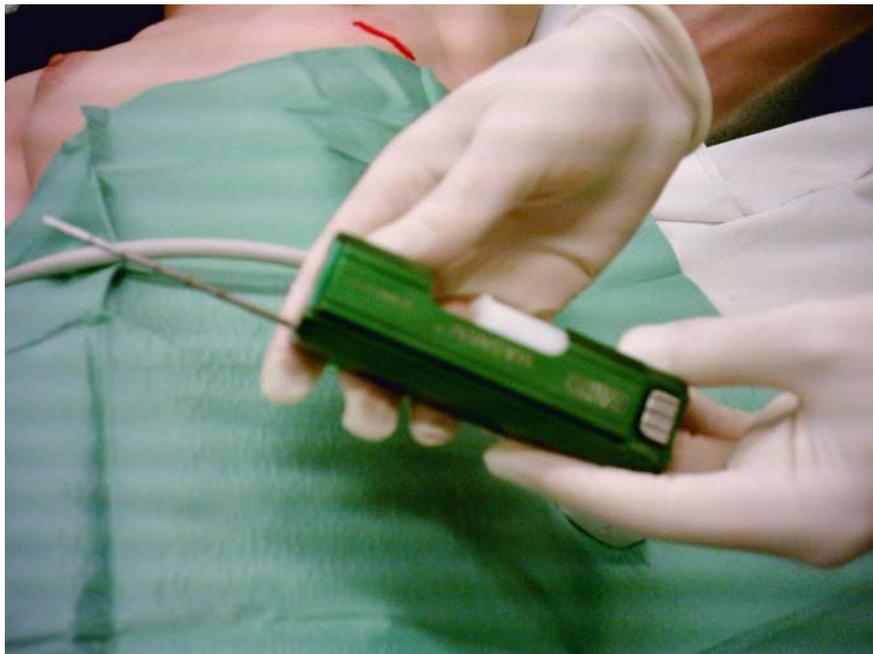
Vor dem Eingriff wird ein Steriler Tisch vorbereitet auf dem sich der Stanzapparat (Firma Bard Angiomed), eine 14-G-Stanznadel, eine Koaxialnadel, eine Nadel zur Infiltration der Haut, ein Skalpell, Sterile Handschuhe, Sterile Tupfer, eine Sterile Spritze mit Xylonest 2% und ein Steriler Pflasterverband befinden. (Siehe Abbildung 3)

**Abbildung 3: Material**



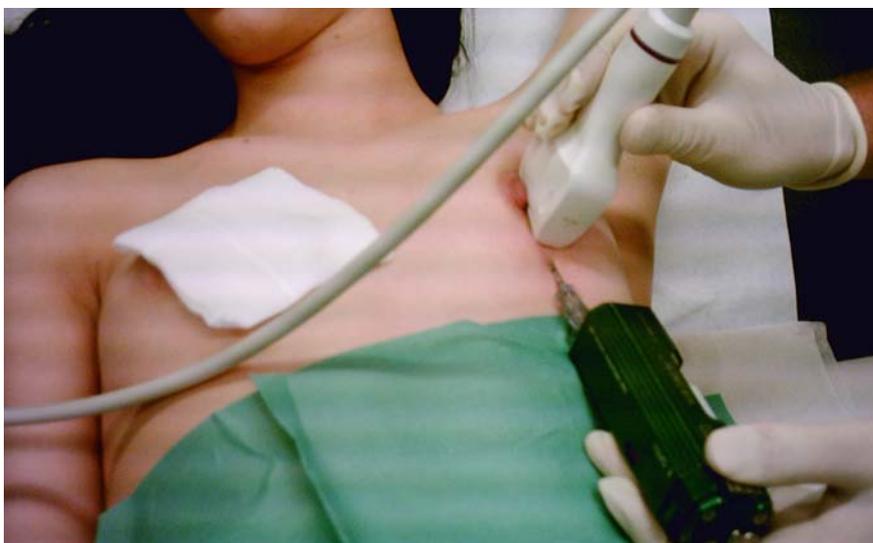
Vor dem Eingriff wird die Patientin auf den Rücken gelagert. Der Arm kommt hinter dem Kopf der Patientin zu liegen. Zur Desinfektion der Brust wird ein Desinfektionshautspray eingesetzt, welches zudem als Kontaktmedium zwischen Ultraschallkopf und Haut wie auch als Gleitmittel für den Ultraschallkopf fungiert. Zur sterilen Abdeckung wird ein steriles Tuch unter die Brust gelegt.

**Abbildung 4: Der Stanzapparat mit der Stanznadel**



In Lokalanästhesie und nach Schlitzinzision der Haut mit dem Skalpell wird der Herd über eine Koaxialkanüle anvisiert. Die Stanzbiopsie selbst erfolgt sonographisch geführt mit einer Stanznadel tangential zum linearen 7,5-MHz-Schallkopf. Die Nadellage wird vor und nach der Intervention bilddokumentiert. Nach der Punktion wird die Stichinzision mit Pflasterverband abgedeckt und durch die Patientin über 30 Minuten fest komprimiert.

**Abbildung 5: Eingriff**



Die Gewebezylinder gelangen nativ auf Eis zum Schnellschnitt sowie in Formalin fixiert zur Schnelleinbettung.

**Abbildung 6: Entnahme des Gewebszylinders**



### **3.1. SCHNELLSCHNITTUNTERSUCHUNG AM KRYOTOM**

Beim Kryotom handelt es sich um ein Rotationsmikrotom, das in einem Kühlgehäuse untergebracht ist. Dabei werden Innentemperaturen von -20 bis -40 °C erreicht.

**Abbildung 7: Das Kryotom**



Das unfixierte Gewebe wird außerhalb des Kryostaten mittels Stickstoff vereist. Das Kryotom besitzt ein Streckplättchen am Messerhalter. Dieses verhindert das Zusammenschieben und Aufrollen des Schnittes.

Der Schnitt lässt sich auf den Objektträger aufbringen indem man den normal warmen Objektträger vorsichtig auf den kalten Schnitt drückt. Der Schnitt taut sofort auf und klebt dadurch am Objektträger fest.

Anschließend wird der Schnitt mit Methanol fixiert und kann dann gefärbt werden. In der Regel wird eine HE (Hämatoxylin-Eosin) Übersichtsfärbung gemacht.

Die Zeit der Schnellschnittuntersuchung sollte nicht mehr als 5 bis 10 Minuten betragen, gerechnet vom Eingang im Labor bis zur Abgabe des Befundes.

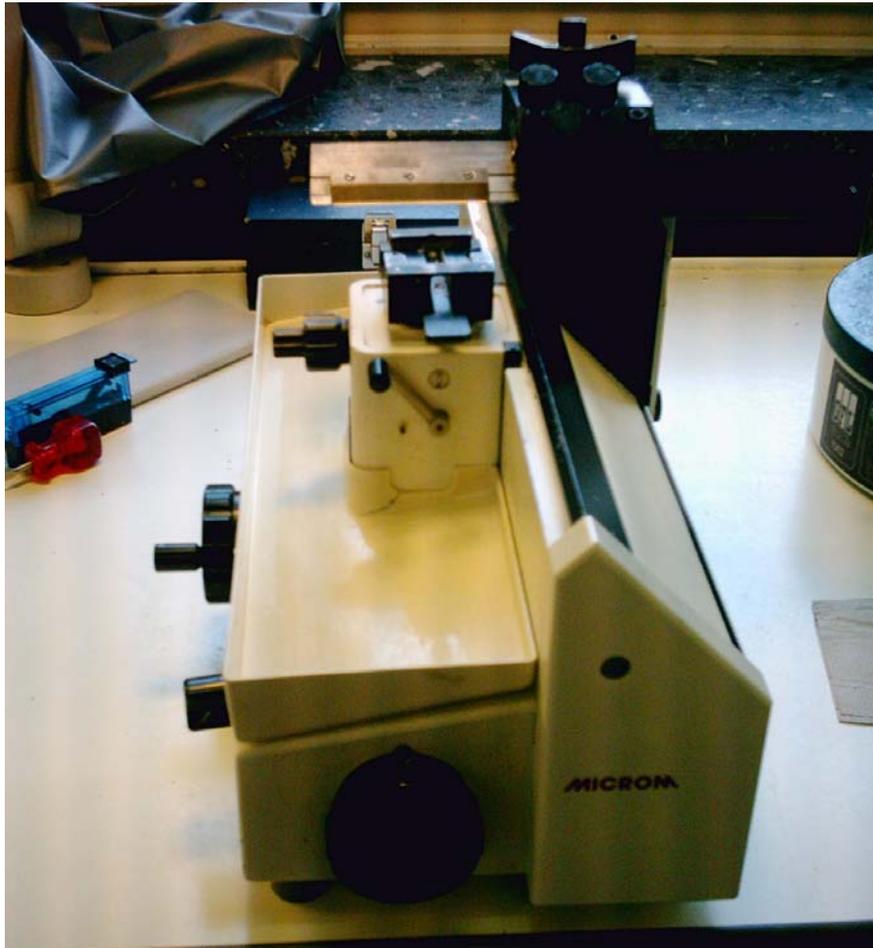
### **3.2. SCHNELLEINBETTUNGSUNTERSUCHUNG AM MIKROTOM**

Das Gewebe wird mit Formalin fixiert. Es bewirkt schonende Entwässerung, Vernetzung der Eiweiße (wobei deren chemischer Charakter erhalten bleibt), die Autolyse wird verhindert, Enzyme gehemmt, Fette und fettähnliche Substanzen bleiben erhalten. Formalin diffundiert etwa 1 mm pro Stunde.

Nach Fixierung wird es am Einbettautomaten in Paraffin eingebettet. Paraffin durchdringt das Gewebe schonend und ermöglicht so eine gute Konsistenz und Zusammenhalt der Probe.

Das Gewebe wird in Blöckchenform gegossen und kann dann nach dem Erkalten gut am Mikrotom geschnitten werden. Durch die vorausgegangene Fixierung ist die Konsistenz des Gewebes erheblich verstärkt worden, dies begünstigt das Schneiden bei besonders niedrigen Schnittstärken.

**Abbildung 8: Das Mikrotom**



Der Schnitt legt sich beim Schneiden auf die Messeroberfläche. Er wird mit Hilfe eines Pinsels vom Messer abgenommen und auf die Oberfläche eines auf 40°C erwärmten Wasserbades gelegt. Die Schnitte schwimmen und strecken sich durch die Erwärmung.

Anschließend können die Schnitte auf Objektträger aufgezogen werden. Diese kommen dann bei 60°C in den Brutschrank, hier wird durch Eiweißkoagulation das Gewebe auf den Objektträger angeklebt.

Das Paraffin wird mit Hilfe von Xylol abgespült. Dies muss geschehen, weil das Wachs die Farbstoffaufnahme behindern würde.

Anschließend werden die Schnitte in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert (gewässert). Dies geschieht als Vorbereitung auf die nachfolgenden Färbungen, deren Farbstoffe auf Wasser oder Alkoholbasis hergestellt sind. Eine HE Übersichtsfärbung wird gemacht.

Nachdem die Präparate gefärbt sind, werden sie durch eine aufsteigende Alkoholreihe wieder dehydriert (entwässert), Anschließend mit einem Einschlußmittel und einem Deckglas eingedeckt und mikroskopischen begutachtet.

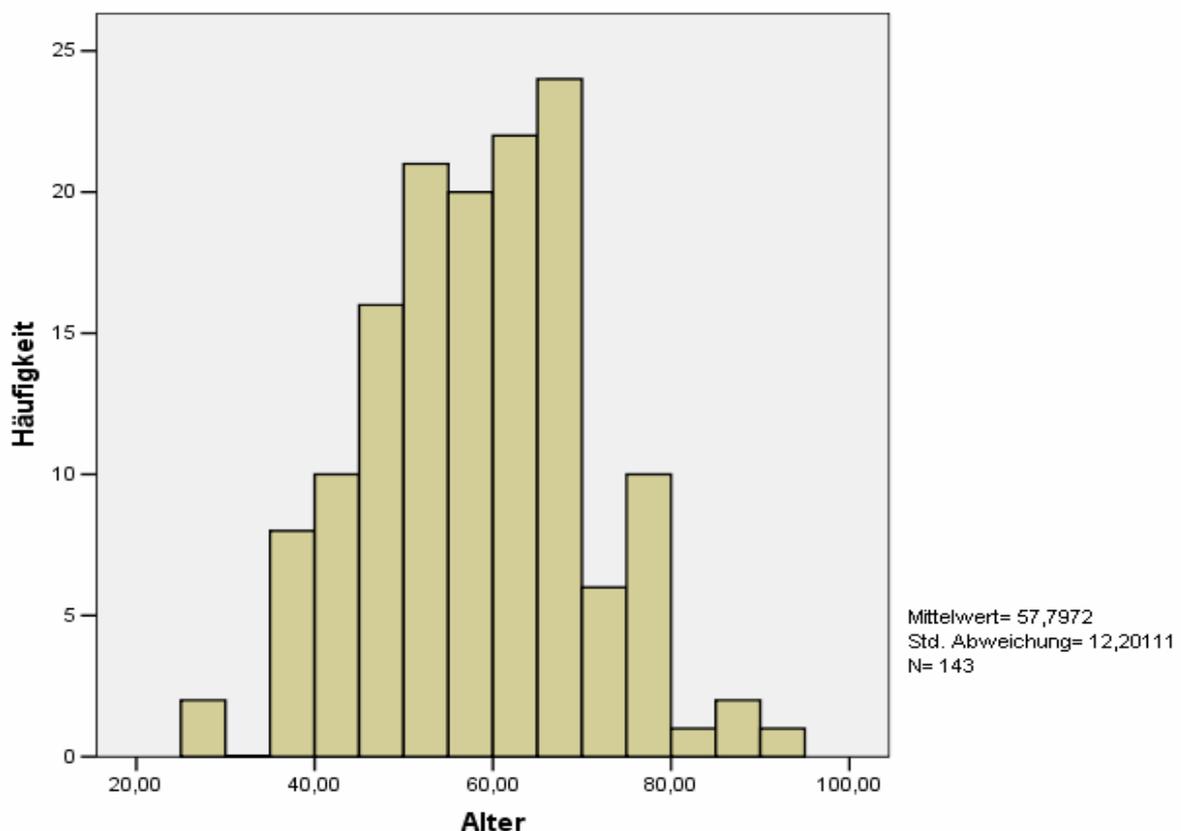
## 4. ERGEBNISSE

In einem Zeitraum von Januar 2001 bis Juli 2004 wurden 155 Patientinnen untersucht, bei denen 160 Malignome der Mamma mit einer highspeed-Stanze biopsiert wurden. Die Malignomdiagnose wurde aufgrund der Histologie der Stanzbiopsie und/ oder der Endhistologie gestellt. Bei 148 Fällen (143 Patientinnen) folgte eine operative Sanierung der Läsionen. Bei 100 Fällen (96 Patientinnen) wurden die Stanzen sowohl per Schnellschnitt als auch per Schnelleinbettung untersucht.

### 4.1. ALTER DER PATIENTINNEN

Das arithmetische Mittel des Alters der Patientinnen (Mittelwert) lag bei 57,8 Jahren (26 bis 94 Jahren). Siehe Histogramm 1.

**Histogramm 1: Alter der Patientinnen**



## 4.2. ERKRANKTE SEITE DER BRUST

Die Läsionen waren in 52,7% der Fälle im Bereich der linken Brust und in 47,3% der Fälle im Bereich der rechten Brust. Dabei hatten 5 Patientinnen die Läsionen beidseits.

Siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4: Erkrankte Seite der Brust**

		Häufigkeit	Prozent
<b>Gültig</b>	<b>Linke Mamma</b>	78	52,7
	<b>Rechte Mamma</b>	70	47,3
	<b>Gesamt</b>	148	100,0

## 4.3. ANZAHL ENTNOMMENER STANZZYLINDER

Bei den insgesamt 100 Läsionen wurde zwischen 1 und 10 Stanzzyylinder entnommen, die durchschnittliche Zahl der entnommenen Stanzzyylinder lag bei 2,7 für die Schnellschnitt- und bei 3,2 für die Schnelleinbettungsuntersuchung. Siehe Tabelle 5 und 6.

**Tabelle 5: Anzahl entnommener Stanzzyylinder (Schnellschnittuntersuchung)**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Stanzen SS</b>	100	1,00	10,00	2,7	1,60315

**Tabelle 6: Anzahl entnommener Stanzzyylinder (Schnelleinbettungsuntersuchung)**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Stanzen SE</b>	100	1,00	10,00	3,2	1,62912

#### 4.4. LÄNGE ENTNOMMENER STANZZYLINDER

Bei den 100 Läsionen lag die gesamte Länge der Stanzen (Summe der einzelnen Stanzen) zwischen 0,3 und 10cm, die durchschnittliche Gesamtstanzenlänge bei 1,7cm für die Schnellschnitt- und bei 1,9cm für die Schnelleinbettungsuntersuchung. Siehe Tabelle 7 und 8.

**Tabelle 7: Länge entnommener Stanzzylinder (Schnellschnittuntersuchung)**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Stanzenlänge</b>	100	0,30	10,00	1,77	1,36095
<b>SS</b>					

**Tabelle 8: Länge entnommener Stanzzylinder (Schnelleinbettungsuntersuchung)**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Stanzenlänge</b>	100	0,30	10,00	1,96	1,42219
<b>SE</b>					

#### 4.5. DIE DIGNITÄT IM VERGLEICH

In Tabelle 9 Vergleich der Aussagen über Dignität nach Schnellschnitt- und nach Schnelleinbettungsuntersuchung der Stanzen. Der Test nach McNemar für die Übereinstimmung ergab in dem Fall  $p < 0,039$ , was auf einen signifikanten Unterschied in der Güte der Wirkung der beiden Methoden hinweist, da  $p$  deutlich unter die Grenze von  $\alpha = 0,05$  liegt.

**Tabelle 9: Vergleich der Dignität: Schnellschnitt / Schnelleinbettung**

		Dignität SS		Gesamt
		Benigne	Maligne	
Dignität	Benigne	6	1	7
SE	Maligne	8	83	91
Gesamt		14	84	98

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		0,0390
Anzahl der gültigen Fälle	98	

2 Schnellschnittfälle bei wenig Material und schlechter Präparatqualität nicht auswertbar

In Tabelle 10 ist der Vergleich Schnellschnittdiagnose der Stanze mit der Diagnose der Endhistologie dargestellt. Der Wert des McNemar-Tests betrug hier  $p < 0,001$ . Die Sensitivität war bei 85% bei einem positiven prädiktiven Wert von 98%.

**Tabelle 10: Vergleich der Dignität: Schnellschnitt / Endhistologie**

		Dignität SS		Gesamt
		Benigne	Maligne	
Dignität	Benigne	0	1	1
EH	Maligne	14	83	97
Gesamt		14	84	98

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		0,001
Anzahl der gültigen Fälle	98	

In Tabelle 11 ist der Vergleich der Schnelleinbettungsdiagnose der Stanze mit der Diagnose der Endhistologie dargestellt. Der Wert des McNemar-Tests betrug  $p < 0,039$ . Die Sensitivität war bei 93% deutlich besser als bei der Schnellschnittuntersuchung der Stanze. Der positive prädiktive Wert war mit 98% gleich.

**Tabelle 11: Vergleich der Dignität: Schnelleinbettung / Endhistologie**

		Dignität SE		Gesamt
		Benigne	Maligne	
Dignität EH	Benigne	0	2	2
	Maligne	10	136	146
Gesamt		10	138	148

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		0,039
Anzahl der gültigen Fälle	148	

Die Spezifität und der negative prädiktive Wert der beiden Methoden (Schnellschnitt und Schnelleinbettung) betrug formal 0 ist aber statistisch nicht aussagekräftig wegen der geringen Anzahl der benignen Befunden aufgrund der Stichprobenauswahl.

#### 4.6. DER SUBTYP IM VERGLEICH

Bei der Schnellschnittuntersuchung war in 22% der Fälle keine Beurteilung des Subtypen möglich, bei der Schnelleinbettung nur in 7% der Fälle. Es kam zu einer Übereinstimmung von 89,6% der Fälle zwischen Schnellschnitt und Schnelleinbettung, von 92,4% der Fälle zwischen Schnelleinbettung und Endhistologie und von 87,1% der Fälle zwischen Schnellschnitt und Endhistologie bei der Subtypbestimmung. Das Maß Kappa für die

Übereinstimmung in der Klassifikation von Subtypen beträgt für Schnellschnitt- / Schnelleinbettungsuntersuchung der Stanze 0,691 (Siehe Tabelle 12) für Schnelleinbettungsuntersuchung / Endhistologie 0,774 (Siehe Tabelle 13) und wie erwartet für Schnellschnittuntersuchung / Endhistologie nur 0,606 (Siehe Tabelle 14). Auch hier ergab sich, dass die Schnelleinbettung der Stanzen am besten mit der Endhistologie übereinstimmt.

**Tabelle 12: Vergleich der Subtypen: Schnellschnitt / Schnelleinbettung**

		Subtyp SS				Gesamt
		Duktal	Lobulär	Dcis	Andere	
Subtyp SE	Duktal	59	1	0	4	64
	Lobulär	1	7	0	0	8
	Dcis	0	2	1	0	3
	Andere	0	0	0	2	2
Gesamt		60	10	1	6	77

		Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweise T	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	0,691	0,094	8,484	0,000
Anzahl der gültigen Fälle		77			

**Tabelle 13: Vergleich der Subtypen: Schnelleinbettung / Endhistologie**

		Subtyp SE				Gesamt
		Duktal	Lobulär	Dcis	Andere	
Subtyp EH	Duktal	71	2	1	1	75
	Lobulär	2	8	0	0	10
	Dcis	0	1	4	0	5
	Andere	0	0	0	2	2
Gesamt		73	11	5	3	92

		Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweise T	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	0,774	0,080	10,210	0,000
Anzahl der gültigen Fälle		92			

**Tabelle 14: Vergleich der Subtypen: Schnellschnitt / Endhistologie**

		Subtyp SS				Gesamt
		Duktal	Lobulär	Dcis	Andere	
Subtyp EH	Duktal	60	1	0	5	66
	Lobulär	1	6	0	0	7
	Dcis	0	3	1	0	4
	Andere	0	0	0	1	1
Gesamt		61	10	1	6	78

		Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweise T	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	0,606	0,099	7,756	0,000
Anzahl der gültigen Fälle		78			

Ein duktales Mammakarzinom ergab sich in 78,2% der Fälle beim Schnellschnitt, in 79,3% der Fälle bei der Schnelleinbettung und in 78,5% der Fälle bei der Endhistologie. Ein lobuläres Mammakarzinom ergab sich in 12,8% der Fälle beim Schnellschnitt, in 11,9% der Fälle bei der Schnelleinbettung und in 11,2% der Fälle bei der Endhistologie. Ein duktales In-situ-Karzinom lag in 1,2% der Fälle beim Schnellschnitt, in 5,4% der Fälle bei der Schnelleinbettung und in 3% der Fälle bei der Endhistologie vor. Eine andere

Subtyppdifferenzierung wurde in 7,6% der Fälle beim Schnellschnitt, in 3,2% der Fälle bei der Schnelleinbettung und in 6,1% der Fälle bei der Endhistologie festgestellt.

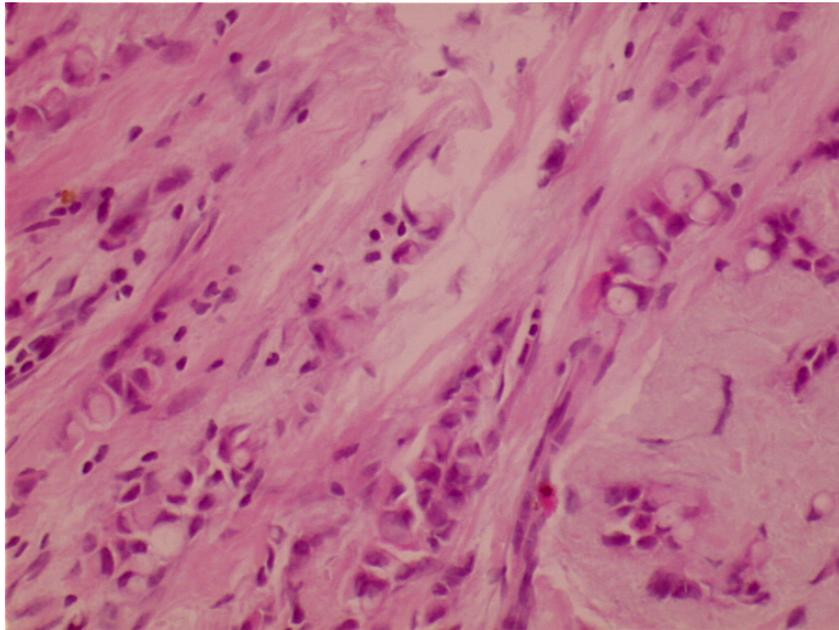
Die Subtypen der Endhistologie aller 148 Fälle waren wie auf der Tabelle 15 zu sehen verteilt.

Abbildung 9 zeigt ein Beispiel zur Subtypbestimmung aus der von uns entnommenen Stanzbiopsie.

**Tabelle 15: Verteilung der Subtypen der Endhistologie**

Duktal-invasiv	75,8%
Lobulär-invasiv	11,4%
Gemischt-invasiv	8,7%
Duktales Carcinoma In Situ (Dcis)	2,7%
Carcinoma Lobuläre In Situ (Clis)	0,7%
Cystosarkoma phylloides	0,7%

### **Abbildung 9: Lobuläres invasives Karzinom**



Vergrößerung 40-fach

Quelle: Pathologisches Institut der Universität Münster

#### **4.7. DAS GRADING IM VERGLEICH**

In 42% der Fälle konnte bei der Schnellschnittuntersuchung keine Aussage zum Grading gemacht werden, bei der Schnelleinbettungsuntersuchung nur in 11% der Fälle. Es kam zu einer Übereinstimmung von 76,8% der Fälle zwischen Schnellschnitt und Schnelleinbettung, von 71,6% der Fälle zwischen Schnelleinbettung und Endhistologie und von 50,9% der Fälle zwischen Schnellschnitt und Endhistologie bei der Bestimmung des Gradings.

Das Maß Kappa für die Übereinstimmung in der Klassifikation des Gradings beträgt für Schnellschnitt- / Schnelleinbettungsuntersuchung der Stanze 0,568 (Siehe Tabelle 16) für die Schnelleinbettungsuntersuchung / Endhistologie 0,514 (Siehe Tabelle 17) und wie erwartet für Schnellschnittuntersuchung / Endhistologie nur 0,240 (Siehe Tabelle 18).

Allerdings stimmen die Methoden Schnellschnitt / Schnelleinbettung stärker überein als Schnelleinbettung / Endhistologie. Wenn man die Endhistologie als Standard nimmt, ergibt die Schnellschnittuntersuchung hinsichtlich des Gradings schlechtere Ergebnisse als die Schnelleinbettungsuntersuchung.

Ein hochdifferenziertes Mammakarzinom (G1) ergab sich in 3,5% der Fälle beim Schnellschnitt, in 4,5% der Fälle bei der Schnelleinbettung und in 12,2% der Fälle bei der Endhistologie. Ein mäßigdifferenziertes Mammakarzinom (G2) ergab sich in 66,7% der Fälle beim Schnellschnitt, in 62,5% der Fälle bei der Schnelleinbettung und in 50% der Fälle bei der Endhistologie. Ein entdifferenziertes Mammakarzinom (G3) lag in 15,7% der Fälle beim Schnellschnitt, in 28,4% der Fälle bei der Schnelleinbettung und in 34,6% der Fälle bei der Endhistologie vor. Eine ungenaue Angabe zum Grading (G1-2, G2-3) wurde in 14% der Fälle beim Schnellschnitt, in 4,5% der Fälle bei der Schnelleinbettung und nur in 2% der Fälle bei der Endhistologie festgestellt.

Abbildung 10 zeigt ein Beispiel zur Bestimmung des Gradings aus der von uns entnommenen Stanzbiopsie.

**Tabelle 16: Vergleich des Gradings: Schnellschnitt / Schnelleinbettung**

		Grading SS					Gesamt
		G1	G1-2	G2	G2-3	G3	
Grading SE	G1	1	0	2	0	0	3
	G1-2	0	1	1	0	0	2
	G2	1	0	31	2	0	34
	G2-3	0	0	0	1	0	1
	G3	0	0	4	3	9	16
Gesamt		2	1	38	6	9	56

		Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweise T	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b>	<b>Kappa</b>	,568	0,095	6,453	0,000
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>		56			

**Tabelle 17: Vergleich des Gradings: Schnelleinbettung / Endhistologie**

		Grading SE					Gesamt
		G1	G1-2	G2	G2-3	G3	
<b>Grading EH</b>	<b>G1</b>	4	2	4	0	1	11
	<b>G1-2</b>	0	0	1	0	0	1
	<b>G2</b>	0	1	38	1	3	43
	<b>G2-3</b>	0	0	1	0	0	1
	<b>G3</b>	0	0	11	0	21	32
<b>Gesamt</b>		4	3	55	1	25	88

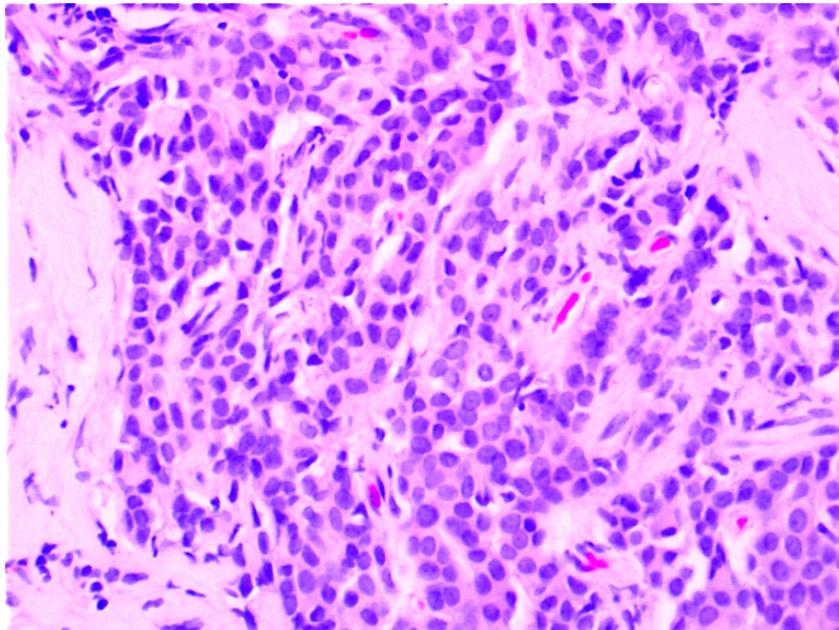
		Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweise T	Näherungsweise Signifikanz
<b>Maß der Übereinstimmung</b>	<b>Kappa</b>	0,514	0,076	6,673	0,000
<b>Anzahl der gültigen Fälle</b>		88			

**Tabelle 18: Vergleich des Gradings: Schnellschnitt / Endhistologie**

		Grading SS					Gesamt
		G1	G1-2	G2	G2-3	G3	
<b>Grading EH</b>	<b>G1</b>	1	1	5	0	0	7
	<b>G1-2</b>	0	0	1	0	0	1
	<b>G2</b>	1	0	20	2	1	24
	<b>G2-3</b>	0	0	1	0	0	1
	<b>G3</b>	0	0	11	5	8	24
<b>Gesamt</b>		2	1	38	7	9	57

		Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweise T	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	0,240	0,079	3,188	0,001
Anzahl der gültigen Fälle		57			

**Abbildung 10: Duktales mäßigdifferenziertes invasives Karzinom (G2)**



Vergrößerung 40-fach

Quelle: Pathologisches Institut der Universität Münster

#### **4.8. REZEPTORSTATUS IM VERGLEICH**

Der Rezeptorstatus wurde bei 45 Fällen sowohl aus der Stanze nach Schnelleinbettung als auch aus der Endhistologie bestimmt. In 5 Fällen fehlte die Eingabe der C-erb-B2-Rezeptor.

Bei der Östrogenrezeptorbestimmung kam es in 70,9% der Fälle zu einer Übereinstimmung zwischen Schnelleinbettung und Endhistologie. Bei der Progesteronrezeptorbestimmung war die Übereinstimmung bei 87,1%. Bei C-erb-B2-Rezeptorbestimmung lag die Übereinstimmung bei 89,7%.

Im Bezug auf die Rezeptoren wirken die Schnelleinbettungsuntersuchung der Stanze und die Endhistologie nicht signifikant verschieden, so dass eher von einer gleichen Wirkung auszugehen ist. Optisch sieht man, dass keine signifikanten Abweichungen bei der Beurteilung vorhanden sind.

Eine Zusammenfassung der Ausprägungen stark und mäßig positiv bzw. schwach positiv und negativ erlaubt die Anwendung des McNemar Tests und ergibt in allen 3 Fällen wie erwartet keine signifikante Abweichung.

Östrogenrezeptor:  $p \approx 1,00$  (Siehe Tabelle 19)

Progesteronrezeptor:  $p = 0,68$  (Siehe Tabelle 20)

C-erb-B2-Rezeptor:  $p \approx 1,00$  (Siehe Tabelle 21)

Abbildung 11 und 12 zeigen Beispiele zur immunhistochemischen Bestimmung von Östrogen- und C-erb-B2-Rezeptor aus der von uns entnommenen Stanzen.

**Tabelle 19: Vergleich des Östrogenrezeptorstatus**

		Rezeptor SE.ER		Gesamt
		Positiv	Negativ	
Rezeptor EH.ER	Positiv	18	5	23
	Negativ	5	17	22
Gesamt		23	22	45

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		1,000
Anzahl der gültigen Fälle	45	

**Tabelle 20: Vergleich des Progesteronrezeptorstatus**

		Rezeptor SE.PR		Gesamt
		Positiv	Negativ	
Rezeptor EH.PR	Positiv	28	4	32
	Negativ	2	11	13
Gesamt		30	15	45

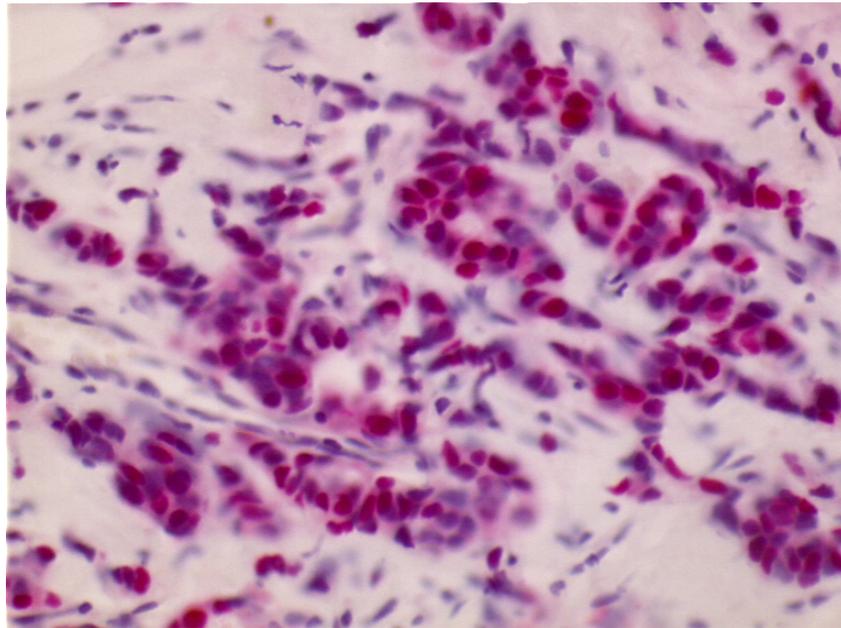
	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		0,688
Anzahl der gültigen Fälle	45	

**Tabelle 21: Vergleich des C-erb-B2-Rezeptorstatus**

		Rezeptor SE.C		Gesamt
		Positiv	Negativ	
Rezeptor EH.C	Positiv	25	3	28
	Negativ	3	9	12
Gesamt		28	12	40

	Wert	Exakte Signifikanz (2-seitig)
McNemar-Test		1,000
Anzahl der gültigen Fälle	40	

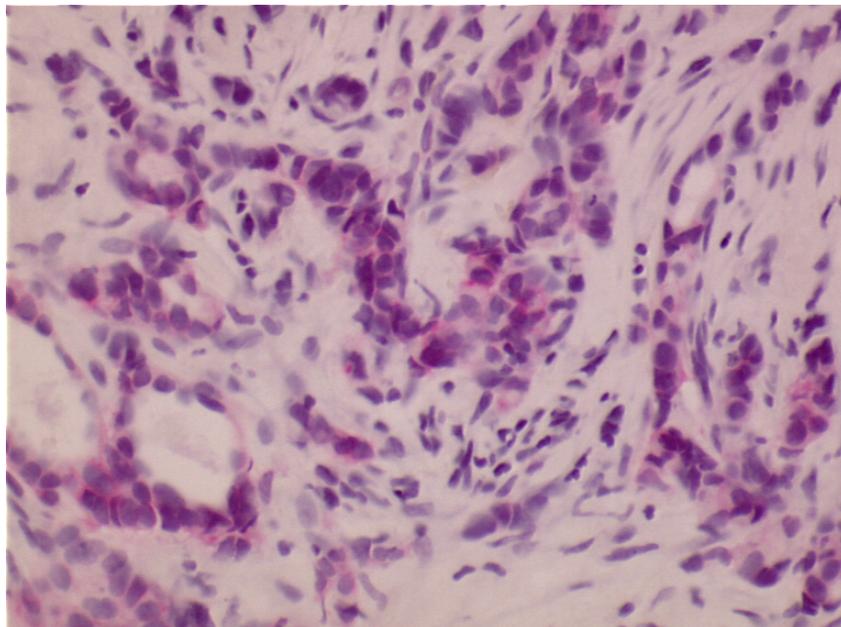
**Abbildung 11: Bestimmung des Östrogenrezeptors durch Immunhistochemie**



Vergrößerung 40-fach

Quelle: Pathologisches Institut der Universität Münster

**Abbildung 12: Bestimmung des C-erb-B2-Rezeptors durch Immunhistochemie**



Vergrößerung 40-fach

Quelle: Pathologisches Institut der Universität Münster

## 5. DISKUSSION

Die präoperative histologische Diagnosestellung von unklaren Befunden der weiblichen Brust ist ein entscheidender Parameter in der effizienten und patientinnenorientierten Versorgung von betroffenen Frauen. Dies wurde vor allem durch die Entwicklung der minimal-invasiven diagnostischen Methoden sowie die ständigen Verbesserung der Sonographie möglich.

Die Sonographie hat heute einen wichtigen Platz in der Mammadiagnostik. Sie ist die wichtigste Ergänzungsuntersuchung zur Palpation und Mammographie und hat diesen Platz erobert dank großartiger technologischer Innovationen und Weiterentwicklungen. In erster Linie sind dies Breitband Schallköpfe mit elektronischer Fokussierung, erhöhte Frequenzen mit verbesserter Auflösung im Nahbereich und eine gleichzeitige Aufrechterhaltung einer guten Penetration in der Tiefe sowie eine ausgeklügelte Steuerungssoftware zur besseren Fokussierung, Amplifikation und Signalverarbeitung. Sie erlaubt die Charakterisierung von Tastbefunden, die mit der Mammographie allein nicht ausreichend abklärbar sind und bei asymptomatischen Patientinnen die weitere Differenzierung von mammographischen Auffälligkeiten (Herdbefunde, fokalen Parenchymasymmetrien, Strukturveränderung) (24). Dabei werden die Patientinnen nicht strahlenbelastet. Die Untersuchung ist außerdem bequem und erfordert keine Kompression der Brust (1, 18).

Die Größe des Befundes spielt dabei eine nachrangige Rolle was das Verfahren selbst betrifft. Hier sind besonders bei kleineren Befunden eher die Leistungsfähigkeit des Ultraschallgerätes und die Erfahrung des Untersuchers limitierend (25). Unregelmäßige Form, unscharf begrenzte Kontur und unverändertes Schallverhalten/Schallschattenbildung erwiesen sich als signifikant prädiktiv für Malignität.

Mit zunehmend verbesserter Ultraschalltechnik und dem zunehmenden Einsatz der Mammographie als Früherkennungsmaßnahme werden immer mehr nicht tastbare abklärungsbedürftige Befunde entdeckt.

Die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie in Koaxialtechnik mit 14 G-Nadel ist heute die am besten erprobte Methode zur perkutanen Histologie Gewinnung. Die Benutzung von 14-gauge Nadel ist einfach und ergibt einen guten Biopsieerfolg bei hoher Sensitivität durch Lieferung von genug Material von guter Qualität. Dabei wird das Risiko von Komplikationen minimiert (7, 9, 11, 15).

Die Stanzbiopsie über eine Koaxialkanüle minimiert die Traumatisierung des angrenzenden Gewebes und reduziert dadurch die Bildung von Hämatomen. Sie verhindert die Verschleppung von tumörosem Material und ermöglicht ohne weiteren Eingriff die eventuell nötige Drahtmarkierung.

Eine hohe Punktionsgeschwindigkeit (ca. 100 km/h) garantiert ausreichend Material für die histologische Begutachtung und verhindert das Ausweichen des Herdes, dabei garantiert sie scharf herausgestanzte Gewebszylinder für eine repräsentative histologische Bewertung.

Die variable Punktionstiefe kann die Herdgröße berücksichtigen und umliegende Gewebeabschnitte wie Thoraxwand oder Gefäße schonen (6).

Die 3D-Bildgebung kann zu einer Steigerung der Punktionsgenauigkeit besonders kleiner solider Läsionen führen, so dass weniger Stanzbiopsien zur Diagnosestellung benötigt werden (17, 24).

Zur repräsentativen Materialgewinnung bei der Konventionellen Sonographie sollten 5 Stanzzyylinder aus einem soliden Befund entnommen werden, was zu einer korrekten Diagnose in 99% der Fälle führt (11, 15, 19). Ein Minimum von 3 Stanzen wurde von einigen Autoren empfohlen, was zu einer histologischen Analyse in 96% der Fälle führt (1, 8, 18). Mit nur einer Stanze kann die Diagnose in nur 70% der Fälle erzielt werden (15).

Bei Sicherung der Benignität erübrigt sich die offene Biopsie, was zu einer Kostenersparnis von bis zu 50% der mittleren Kosten zur Entdeckung von Mammakarzinom führt (4, 23). Voraussetzung ist jedoch, dass Durchführungsstandards eingehalten werden und eine konsequente Korrelation von Bildgebung, histologischem Punctionsergebnis und Punctionsgenauigkeit (Dokumentation) erfolgt. Eine weitere Beobachtung von 24 Monaten wird empfohlen, klinisch und sonographisch nach 3, 6, 12 und 24 Monaten und mammographisch nach 12 und 24 Monaten. Bei Progredienz des Befundes erfolgt die operativ histologische Abklärung (1, 5, 18).

Im Falle der Malignität kann präoperativ das Behandlungskonzept mit der Patientin besprochen und geplant werden. Im Vergleich zur offenen diagnostischen Biopsie wird dadurch häufiger einzeitiges brusterhaltendes Vorgehen einschließlich Axilladisektion möglich, die kosmetischen Ergebnisse sind besser, die Morbidität geringer bei gleichzeitig verbesserter Kosteneffektivität (24).

Sollte die Stanzbiopsie eines malignitätsverdächtigen Befundes eine benigne Histologie ergeben, ist die offene biopsische Abklärung indiziert (24, 28).

Eine offene Exzisionsbiopsie wird außerdem empfohlen bei fraglich pathologischen Befunden, die eine Untersuchung der gesamten Läsion erfordern um Malignität auszuschließen, wie bei

atypischer ductaler und lobulärer Hyperplasie, lobulärer carcinoma in situ, phylloidem Tumor und benigner papillärer Läsion (13, 18, 21, 22).

Kombiniert man die Aussagen der komplementären Mammadiagnostik einschließlich der Stanzhistologie, so erreichen Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert 100% (1, 6).

Die Kostenersparnis durch die Anwendung interventioneller Methoden wie der sonographisch gezielten Stanzbiopsie wird sicher eine große Rolle für die Realisierbarkeit von Screening-Projekten spielen. Auch die für den Erfolg eines Brustkrebsscreening-Projektes entscheidende Akzeptanz der Frauen kann durch die Vermeidung unnötiger Operationen gefördert werden (3).

Komplikationen der Stanzbiopsie sind selten. Leichte Hämatome waren in 3-6,5% der Fälle beschrieben. Keine Infektionen wurden beobachtet (1, 4, 7, 8). Die Stanzbiopsie wurde sogar unter Antikoagulantientherapie durchgeführt ohne Unterbrechung der Medikation (18).

In unserer vorliegenden Untersuchung von 148 sonographischen Stanzbiopsien erreicht die sonographisch gesteuerte hochgeschwindigkeitsbiopsie eine Sensitivität von 93% nach Schnelleinbettung und 85% nach Schnellschnitt, was mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar war (17).

Das Maß Kappa für den Grad der Übereinstimmung zeigt in der Nähe von einem Maximum von 1 eine perfekte Übereinstimmung. Werte höher als 0,4 werden akzeptiert und Werte höher als 0,75 werden als ausgezeichnet bewertet (12).

Bei der Sybtypbestimmung war die Übereinstimmung mit der Endhistologie nach Schnelleinbettung ausgezeichnet (Kappa 0,77) und deutlich besser als nach Schnellschnitt (Kappa 0,6).

Bei der Bestimmung des Gradings war die Übereinstimmung mit der Endhistologie nach Schnelleinbettung (Kappa 0,514) ebenfalls deutlich besser als nach Schnellschnitt (Kappa 0,24).

Die im Allgemeinen schlechteren Übereinstimmungswerte mit der Endhistologie bei der Bestimmung des Gradings sind darauf zurückzuführen, dass die Bestimmung des Gradings aus dem Exzisionspräparat im Auffinden der schlechtesten Bereiche, um die Merkmale des Gradings (Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate) zu zählen, beruht. Daher wird im Allgemeinen das Grading der Endhistologie höher bestimmt als das der Stanzbiopsie, die einen sehr kleinen Anteil eines heterogenen Tumors darstellt (2).

Bei der Östrogenrezeptorbestimmung kam es in 70,9% der Fälle zu einer Übereinstimmung zwischen Schnelleinbettung und Endhistologie. Bei der Progesteronrezeptorbestimmung war die Übereinstimmung bei 87,1%. Bei der C-erb-B2-Rezeptorbestimmung war die Übereinstimmung bei 89,7%. Im Bezug auf die Rezeptoren wirken die Schnelleinbettungsuntersuchung der Stanze und die Endhistologie nicht signifikant verschieden, so dass eher von einer gleichen Wirkung auszugehen ist.

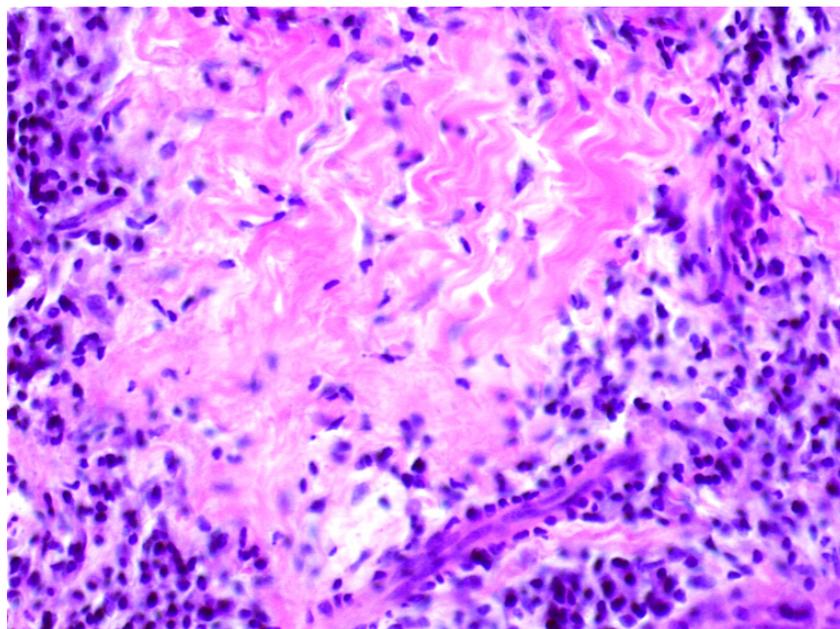
Die Hauptursachen für Diskrepanz zwischen Stanzbiopsie und Exzisionbiopsie bei der Rezeptorbestimmung sind Intratumorale Heterogenität und bessere Fixierung der Stanzbiopsate im Vergleich zu den Exzisionsbiopsaten, die Zentral eine schlechtere Fixierung im Gegensatz zum Randbereich aufweisen können (29).

Das zur Verfügung stehende Material zur Schnellschnittuntersuchung war mit einer durchschnittlichen Gesamtlänge entnommener Stanzen von 1,7cm etwas weniger als das Material zur Schnelleinbettungsuntersuchung mit einer durchschnittlichen Gesamtlänge von 1,9cm.

Die besseren Ergebnisse der Schnelleinbettung im Vergleich zum Schnellschnitt liegen in der besseren Qualität der Schnitte, die eine bessere Möglichkeit zur Auswertung bieten. Bedingt durch die kurze Bearbeitungszeit der Stanzen beim Schnellschnitt von ca. 5-10 Minuten ist die Bearbeitung der Schnitte entsprechend schlechter als bei der Schnelleinbettung.

Die Gefriertechnik führt zum Erscheinen des typischen Wellenmusters beim Schnellschnitt bedingt durch erschwertes Herausschneiden von gleichmäßigen Schnittebenen aus dem eingefrorenen Stanzenblock (siehe Abbildung 13).

**Abbildung 13: Wellenmuster am Schnellschnitt**

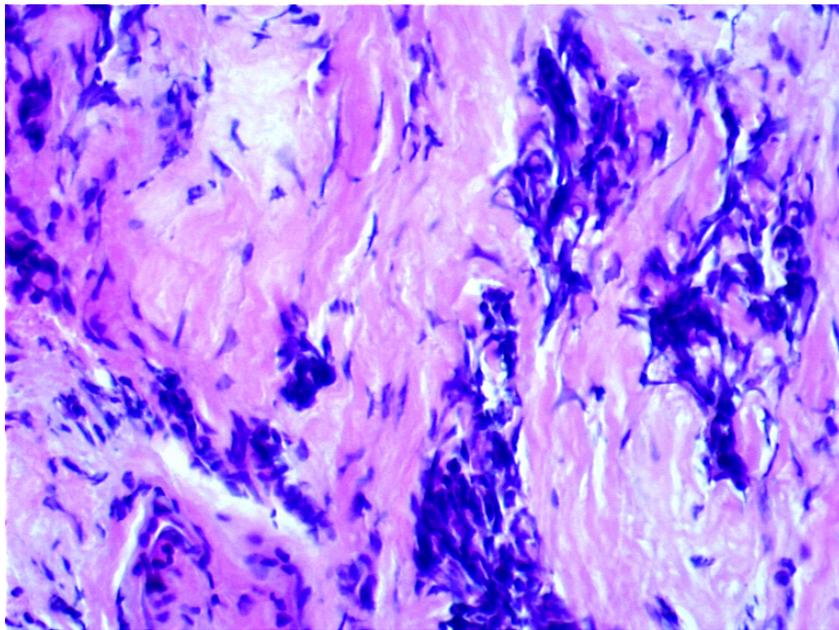


Vergrößerung 40-fach

Quelle: Pathologisches Institut der Universität Münster

Ebenfalls typisch und benachteiligend für den Schnellschnitt sind Gefrierartefakte, die durch Einströmen von flüssigem Stickstoff in den Zellen entstehen, dadurch kommt es zum Wassereintritt in den Zellen, die Zellen platzen und Farbstoff tritt in das Zytoplasma ein (siehe Abbildung 14)

**Abbildung 14: Gefrierartefakte am Schnellschnitt**



Vergrößerung 40-fach

Quelle: Pathologisches Institut der Universität Münster

Weitere Fehlerquellen, die die Ergebnisse von Stanzbiopsien beeinflussen können sind erstens Fehler beim Zielen wie beim unerfahrenen Operator, bei schlechter Darstellbarkeit der Läsion oder bei Bewegung der Patientin während der Untersuchung. Zweitens können Fehler bei der Materialgewinnung entstehen wie der Erhalt von wenigem nicht ausreichendem Material oder das Vorhandensein von zwei histopathologischen Befunden von denen aber nur einen biopsiert wird (15). Drittens können auch Fehler bei der Materialbearbeitung entstehen wie eine falsche Fixierung der Schnittpräparate.

Zusammenfassend ist die sonographische Stanzbiopsie ein sicheres Verfahren um malignomverdächtigen Mammaläsionen minimal-invasiv abzuklären und eine histopathologischen Diagnose zuzuführen. Es ergänzt in der Diagnostik die offen-chirurgische Biopsie. Voraussetzung ist eine ausreichende Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik von Mammaläsionen, um Sicherheit in der Diagnostik zu gewährleisten.

Die Schnellschnittuntersuchung von Mammastanzen bietet die Möglichkeit zur schnellen orientierenden Diagnosestellung, die in manchen Situationen sehr hilfreich sein kann, wenn der Zeitfaktor vorrangig mitberücksichtigt werden muss.

Bei Weiterentwicklung und Verbesserung der Technik würde sie in Zukunft sogar die Schnelleinbettungsuntersuchung ersetzen können.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. R. Schulz-Wendtland, S. Krämer, N. Lang und W. Bautz (1998) Ultrasonic Guided Microbiopsy in Mammary Diagnosis: Indications, Technique and Results. *Anticancer Research* 18: 2145-2146
2. R O'Leary, K Hawkins, J C S Beazley, MRJ Lansdown, AM Hanby (2004) Agreement between preoperative invasive breast cancer histopathology is not dependent on the amount of clinical material obtained. *JClin Pathol* 57: 193-195
3. K. Hagedorn, S. Krämer, M. Mitze, C. Breuel, R. Schulz-Sendtland, W. Bautz, N. Lang (1998) Interventionelle Techniken in der Mammadiagnostik. *Akt. Radiol.* 8: 278-282
4. Takayuki Osanai, Naoya Gomi, Tochihiro Wakita, Toshiki Yamashita, Wataru Ichikawa, Zenro Nihei und Keniche Sugihara (1999) Ultrasound-guided Core Needle Biopsy Cancer: Preliminary Report. *Jpn J Clin Oncol* 30(2): 65-67
5. Andrew A. Renshaw, MD (2001) Adequate Histologic Sampling of Breast Core Needle Biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 125: 1055-1057
6. R. Schulz-Wendtland, S. Krämer, K. Döinghaus, M. Mitze, N. Lang (1997) Interventionelle Techniken in der Mammadiagnostik: sonographisch gezielte Stanzbiopsie. *Akt. Radiol.* 7: 30-34
7. H. Cerwenka, M. Hoff, G. Rosanelli, H. Hauser, M. Thalhammer, M. G. Smola und M. Klimpfinger (1997) Experience with a high speed biopsy gun in breast cancer diagnosis.
8. P. Götzinger, Barbara Gebhard, M. Gnant, Margaretha Rudas, Angelika Reiner und R. Jakesz (1998) Die Wertigkeit der Stanzbiopsie in der Diagnostik palpabler Brusttumoren. *Chirurg* 69: 1068-1071
9. A. J. McMahon, A. M. Lutfy, A. Matthew, A. D. F. Walls, J. StC. McCormick, M. A. Henderson und C. D. Auld (1992) Needle core biopsy of the breast with a spring-loaded device. *Br. J. Surg.* 79: 1042-1045
10. A. Agaiy, M. Lindner, P. H. Wuensch (2005) Lymphocytic lobulitis in breast core biopsy: a peritumoral phenomenon. *Histopathology* 48: 200-219

11. Thorsten L. Krebs, Wendie A. Berg, Marlene J. Secerson, Laurence S. Magder, Paul A. Goldberg, Cristina Campassi, Chen-Chih J. Sun (1996) Large-Core Biopsy Guns: Comparison for Yield of Breast Tissue. *Radiology* 200: 365-368
  
12. H.M. Verkooijen, J.L. Peterse, M.E.I. Schipper, E. Buskens, J.H.C.L. Hendriks, R.M. Pijnappel, P.H.M. Peeters, I.H.M. Borel Rinkes, W.P.Th.M. Mali, R. Holland (2003) Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assesment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *European Journal of Cancer* 39: 2187-2191
  
13. Michael A. Cohen, MD (2004) Cancer Upgrades at Excisional Biopsy after Diagnosis of Atypical Lobular Hyperplasia or Lobular Carcinoma in Situ at Core-Needle Biopsy: Some Reasons Why. *Radiology* 231: 617-621
  
14. Laura Liberman, D. David Dershaw, Paul Peter Rosen, Elizabeth A. Morris, Mchael A. Cohen, Andrea F. Abramson (1995) Core Needle Biopsy of Synchronous Ipsilateral Breast Lesions: Impact on Treatment. *AJR* 166: 1429-1432
  
15. Wendie A. Berg, Thorsten L. Krebs, Cristina Campassi, Laurence S. Magder, Chen-Chih J. Sun (1997) Evaluation of 14- and 11-gauge Directional, Vacuum-assisted Biopsy Probes and 14-gauge Biopsy Guns in a Breast Parenchymal Model. *Radiology* 205: 203-208
  
16. Takuji Iwase, Kaoru Takahashi, Naoya Gomi, Rie Horii und Furoshi Akiyama (2006) Present State of and Problems with Core Needle Biopsy for Non-Palpable Breast Lesions. *Breast Cancer* 13: 32-37
  
17. C. F. Weismann, R. Forstner, E. Prokop und T. Rettenbacher (1999) Three-dimensional targeting: a new three-dimensional ultrasound technique to evaluate needle position during breast biopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 359-364
  
18. A. Vega Bolivar, P. Alonso-Bartolome, E. Ortega Garcia und F. Garijo Ayensa (2005) Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy of Non-Palpable Breast Lesions: a Prospective Analysis in 204 Cases. *Acta Radiologica* 7: 690-695
  
19. Hyung Ju C. Shin, Nour Sneige, Gregg A. Staerke (1998) Utility of Punch Biopsy for Lesions That Are Hard to Aspirate by Conventional Fine-Needle Aspiration. *Cancer Cytopathology* 87(3): 149-154
  
20. Julie S. Mitinick, Rosamond Gianutsos, Abraham H. Pollack, Marcy Susman, Barbara L. Baskin, William D. Ko, Peter I. Pressman, Helen D. Feiner, Daniel F. Roses (1998) Tubular Carcinoma of the Breast: Sensitivity of Diagnostic Techniques and Correlation with Histopathology. *AJR* 172: 319-323

21. Michelle C. Foster, Mark A. Helvie, Nancy E. Gregory, Murray Rebner, Alexis V. Nees, Chintana Paramagul (2004) Lobular Carcinoma in Situ or Atypical Lobular Hyperplasia at Core-Needle Biopsy: Is Excisional Biopsy Necessary? *Radiology* 231(3): 813-819
  
22. Cecilia L. Mercado, Diane Hamele-Bena, Shara M. Oken, Cory I. Singer, Joan Cangearella (2006) Papillary Lesions of the Breast at Percutaneous Core-Needle Biopsy. *Radiology* 238(3): 801-808
  
23. Eva Rubin, Stephan T. Mennemeyer, Renee A. Desmond, Marshall M. Urist, John Waterbor, Martin J. Heslin, Wanda K. Bernreuter, Peter J. Dempsey, Nancy S. Pile, William H. Rodgers (2000) Reducing the Cost of Diagnosis of Breast Carcinoma: Impact of Ultrasound and Imaging-Guided Biopsies on a Clinical Breast Practice. *Cancer* 91(2): 324-332
  
24. Ingrid Scheer (2003) Sonographie in der Mammadiagnostik. *Radiologie up2date* 2: 161-174
  
25. Duda Schulz-Wendtland (2004) Mammadiagnostik – Komplementärer Einsatz aller Verfahren. ISBN 3-540-41926-8: 81-129
  
26. A. Feige, A. Rempen, W. Würfel, J. Jawny, A. Rohde (2005) Frauenheilkunde – Mamma. ISBN 3-437-21871-9: 617-729
  
27. R. Schulz-Wendtland, E. Wenkel, K. Imhoff, M. Bani, K. Bock und W. Bautz (2004) Diagnostik von Brusterkrankungen. *Gynäkologische Praxis* 4 Quartal 2004: 607-625
  
28. K. Prechtel, J. C. de Waal, A. Nerlich, D. Hölzel und Weitz (2005) Perkutane Brustdrüsenstanzbiopsie – Evaluation in der ambulanten Diagnostik. *Der Pathologe* Nov. 2005
  
29. Zsolt Hodi, Jayeta Chakrabarti, Andrew H S Lee, John D Ronan, Christopher W Elston, Kwok Leung Cheung, John F R Robertson, Ian O Ellis (2007) The reliability of Assessment of oestrogen receptor expression on needle core biopsy specimens of invasive carcinomas of the breast. *J Clin Pathol* 2007 60:299-302
  
30. Ursus-Nikolaus Riede, Hans-Eckart Schaefer (1993) Allgemeine und spezielle Pathologie – Brustdrüse ISBN 3-13-683303-9: 950-961

## **DANKSAGUNG**

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. R. J. Lellé für die Überlassung des Themas danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. H. Bürger, Herrn Dr. med. K. Rensing und Herrn PD Dr. Dr. R.-J. Fischer, für die sorgfältige Betreuung und Beratung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Danken möchte ich auch dem Personal der Klinik und allen, die mich während der Zeit der Datensuche und der Fertigstellung der Arbeit aufmunternd und hilfreich begleitet haben.



**Interdisziplinäres MAMMA-Team**



**Checkliste**

**Präoperative Diagnostik und interdisziplinäre Therapieempfehlung Teil I**

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Pat.-Nr.: \_\_\_\_\_ Überweiser: \_\_\_\_\_

**I. Anamnese:**

<p><b>1. Alter der Patientin in Jahren:</b>  <b>2. Körpergewicht in kg: ?</b>  <b>3. Größe in cm: ?</b>  <b>4. Menarche mit ..... Jahren</b>  <b>5. Klimakterium</b>  <input type="radio"/> 1 nein  <input type="radio"/> 2 Praemenopause  <input type="radio"/> 3 Postmenopause, Menopause mit ..... Jahren  <input type="radio"/> 4 Senium  <b>6. derzeit Einnahme eines Hormonpräparates</b>  <input type="radio"/> 1 nein  <input type="radio"/> 2 ja,              o 2.1. HET: .....              o 2.2. HAK: .....              o 2.3. Einnahmezeitraum: .....  <b>7. Parität</b>  <input type="radio"/> 1 nein  <input type="radio"/> 2 ja, Anzahl: .....  <input type="radio"/> 3 Alter bei Erstparität:  <b>8. Laktation</b>  <input type="radio"/> 1 nein  <input type="radio"/> 2 ja, Gesamtdauer in Monaten: .....</p>	<p><b>9. Mammakarzinom in der Familie, Alter bei Erkrankungsbeginn:</b>  <input type="radio"/> 1 nein  <input type="radio"/> 2 ja, Mutter: .....  <input type="radio"/> 3 ja Schwester: .....  <input type="radio"/> 4 ja Großmutter (mütterlicherseits): .....  <input type="radio"/> 5 ja andere,: .....  <b>10. Frühere andere maligne Tumoren:</b>  <input type="radio"/> 1 keine  <input type="radio"/> 2 ja, Mamma, gleichseitig E-Nr.:  <input type="radio"/> 3 ja, Mamma, gegenseitig E-Nr.:  <input type="radio"/> 4 ja, in anderen Organen: E-Nr.:              Untersuchendes Institut:  <b>11. Synchronere andere maligne Tumoren</b>  <input type="radio"/> 1 keine  <input type="radio"/> 2, ja, Mamma der Gegenseite E-Nr.:  <input type="radio"/> 3, ja, in anderen Organen: E-Nr.:              .....  <input type="radio"/> 4, ja, 2 und 3 E-Nr.:              Untersuchendes Institut:</p>
--	---

**II. Lokalbefund des Tumors**

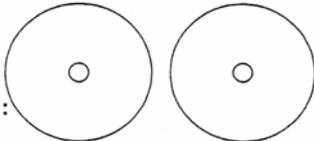
<p><b>1. betroffene Brust:</b>  <input type="radio"/> 1 rechts  <input type="radio"/> 2 links  <b>2. Anzahl der Tumoren:</b>  <input type="radio"/> 1 solitär  <input type="radio"/> 2 multiple: ..... (Zahl)  <b>3. Tastbefund:</b>  <input type="radio"/> 1 kein  <input type="radio"/> 2 ja, Durchmesser: ..... cm  <input type="radio"/> 2a klinisch suspekt  <input type="radio"/> 2b klinisch nicht suspekt  <b>4. Topografie des Tastbefundes:</b>  <input type="radio"/> 1 Mamille  <input type="radio"/> 2 zentraler Anteil  <input type="radio"/> 3 innerer oberer Quadrant  <input type="radio"/> 4 innerer unterer Quadrant  <input type="radio"/> 5 äußerer oberer Quadrant  <input type="radio"/> 6 äußerer unterer Quadrant  <input type="radio"/> 7 axillärer Anteil</p>	<p><b>5. Brustgröße</b>  <input type="radio"/> 1 A    <input type="radio"/> 2 B    <input type="radio"/> 3 C    <input type="radio"/> 4 D  <b>5. Ausdehnung auf Brustwand oder Haut</b>  <input type="radio"/> 1 keine (im Sinne der TNM-Klassifikation!)  <input type="radio"/> 2 Brustwand  <input type="radio"/> 3 o Hautödem, o Ulzeration, o Hautsatelliten  <input type="radio"/> 4 2 und 3  <input type="radio"/> 5 entzündliches (inflammatorisches) Karzinom  <b>6. Axilläre Lymphknotenmetastasen</b>  <input type="radio"/> 1 klinisch keine  <input type="radio"/> 2 klinisch ja, verschieblich  <input type="radio"/> 3 klinisch ja, fixiert  <b>7. Fernmetastasen</b>  <input type="radio"/> 1 präoperativ keine Angabe  <input type="radio"/> 2 keine  <input type="radio"/> 3 ja, Lokalisation: .....              Methode der Diagnostik: .....              ggf. E-Nr. der histologischen Untersuchung:              .....</p>
--	--

Dokumentation der klinischen Angaben durch: \_\_\_\_\_

am: \_\_\_\_\_

## II Bildgebende Diagnostik

<p><b>1. Mammografie:</b></p> <p><b>1.1. Herd</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 nein</li> <li><input type="radio"/> 2 ja, Größe in mm: .....</li> <li><input type="radio"/> 3 seitendiff. Verdichtung bzw. Gefügestörung</li> <li><input type="radio"/> 4 nicht beurteilbar (Überlagerung)</li> </ul> <p><b>1.1.1. Begrenzung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 glatt</li> <li><input type="radio"/> 2 lobuliert</li> <li><input type="radio"/> 3 unregelmäßig</li> <li><input type="radio"/> 4 strahlige Ausläufer</li> <li><input type="radio"/> 5 sternförmige Gefügestörung</li> <li><input type="radio"/> 6 nicht beurteilbar (Überlagerung)</li> </ul>	<p><b>1.2. Mikrokalk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 nein</li> <li><input type="radio"/> 2 ja, Areal in mm: .....</li> </ul> <p><b>1.2.1. Form</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 rundlich</li> <li><input type="radio"/> 2 überwiegend rundlich</li> <li><input type="radio"/> 3 polymorph</li> <li><input type="radio"/> 4 strichförmig</li> </ul> <p><b>1.2.2. Anordnung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 gruppiert</li> <li><input type="radio"/> 2 straßenförmig</li> <li><input type="radio"/> 3 segmental</li> <li><input type="radio"/> 4 diffus</li> </ul> <p><b>1.2.3. Größe der Verkalkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 fein</li> <li><input type="radio"/> 2 grob</li> <li><input type="radio"/> 3 fein und grob</li> </ul>	<p><b>1.3. Verlauf</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 neu aufgetreten</li> <li><input type="radio"/> 2 progredient</li> <li><input type="radio"/> 3 unverändert zu VU</li> <li><input type="radio"/> 4 keine Voruntersuchungen</li> </ul> <p><b>1.4. Mammographischer Dignitätsscore</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 0 BI-RADS 0 unauffällig</li> <li><input type="radio"/> 1 BI-RADS 1 unauffällig</li> <li><input type="radio"/> 2 BI-RADS 2 benigne</li> <li><input type="radio"/> 3 BI-RADS 3 wahrsch. benigne</li> <li><input type="radio"/> 4 BI-RADS 4 verdächtig             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 4A</li> <li><input type="radio"/> 4B</li> <li><input type="radio"/> 4C</li> </ul> </li> <li><input type="radio"/> 5 BI-RADS 5 maligne</li> </ul>
--	--	---

<p><b>2. Sonografie</b></p> <p><b>2.1. Herd</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 ja, Größe in mm: .....</li> <li><input type="radio"/> 2 nein</li> <li><input type="radio"/> 3 fraglich</li> <li><input type="radio"/> 4 Areal mit Schallauslöschung</li> </ul> <p><b>2.1.1. Echogenität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 solide</li> <li><input type="radio"/> 2 zystisch</li> <li><input type="radio"/> 3 solide m. zyst. Ant.</li> </ul> <p><b>2.1.2. Abgrenzung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 scharf begrenzt</li> <li><input type="radio"/> 2 unscharf begrenzt</li> </ul> <p><b>2.1.3. Form</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 rund / oval</li> <li><input type="radio"/> 2 unregelmäßig</li> </ul> <p><b>2.1.5. Sono-Dignität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 0 BI-RADS 0</li> <li><input type="radio"/> 1 BI-RADS I Unauffällig</li> <li><input type="radio"/> 2 BI-RADS II benigne</li> <li><input type="radio"/> 3 BI-RADS III wahrsch. benigne</li> <li><input type="radio"/> 4 BI-RADS IV verdächtig</li> <li><input type="radio"/> 5 BI-RADS V maligne</li> </ul> <p><b>2.1.4. sonographisch suspekte axilläre Lk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 ja</li> <li><input type="radio"/> 2 nein</li> </ul>	<p><b>3. Gesamt-radiologischer Dignitätsscore: Handlungskategorien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 AK I – retromamillär ohne Befund</li> <li><input type="radio"/> 2 AK II – benigne</li> <li><input type="radio"/> 3 AK III – wahrscheinlich benigne</li> <li><input type="radio"/> 4 AK IV – verdächtig</li> <li><input type="radio"/> 5 AK V – maligne (invasiv / DCIS)</li> </ul> <p><b>4. Radiologische Verdachtsdiagnose</b></p> <p><b>5. Skizze zur Lokalisation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 links</li> <li><input type="radio"/> 2 rechts</li> </ul>  <p><b>6. Topographie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 Mamille</li> <li><input type="radio"/> 2 zentraler Drüsenkörper</li> <li><input type="radio"/> 3 innerer oberer Quadrant</li> <li><input type="radio"/> 4 innerer unterer Quadrant</li> <li><input type="radio"/> 5 äußerer oberer Quadrant</li> <li><input type="radio"/> 6 äußerer unterer Quadrant</li> <li><input type="radio"/> 7 axillärer Anteil</li> </ul>
---	---

## III. Biopsie

<p><b>1. Art der Biopsie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 noch keine</li> <li><input type="radio"/> 2 Stanzbiopsie mammographisch.</li> <li><input type="radio"/> 3 Stanzbiopsie sonographisch</li> <li><input type="radio"/> 4 Stanzbiopsie klinisch</li> <li><input type="radio"/> 5 Mammotome</li> </ul>	<p><b>2. biopierte Areale + Zahl d. Zylinder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 1 abklärungsbedürftige Läsion:</li> <li><input type="radio"/> 2 Retromamillärregion:</li> <li><input type="radio"/> 3 mamillenwärts orientierte Biopsie:</li> <li><input type="radio"/> 4 Distanz zwischen den Biopsien: ____</li> <li><input type="radio"/> 5 Mammotome: Kalk enthalten in:</li> </ul>	<table border="1"> <tr> <th>Mika</th> <th>Herd</th> <th>Zahl</th> </tr> <tr> <td>j / n</td> <td>j / n</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>j / n</td> <td>j / n</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>j / n</td> <td>j / n</td> <td>—</td> </tr> </table>	Mika	Herd	Zahl	j / n	j / n	—	j / n	j / n	—	j / n	j / n	—
Mika	Herd	Zahl												
j / n	j / n	—												
j / n	j / n	—												
j / n	j / n	—												

Dokumentation der bildgebenden Diagnostik durch:

am: