

Aus der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. Tanja Fehm

**Untersuchung über die Malignitätsrate von Brustläsionen mit
unsicherem biologischen Potenzial (B3) im Rahmen eines
retrospektiven Erhebungsverfahrens des interdisziplinären
Brustzentrums des Universitätsklinikums Düsseldorf**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Katharina Maier-Bode

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med Gerald Antoch

Eigene Publikationen

Mohrmann S. · Maier-Bode A. · Dietzel F. · Reinecke P. · Krawczyk N. · Kaleta T. · Kreimer U. · Antoch G. · Fehm T.N. · Roth K.S. Malignancy Rate and Malignancy Risk Assessment in Different Lesions of Uncertain Malignant Potential in the Breast (B3 Lesions): An Analysis of 192 Cases from a Single Institution, Breast Care, Published online July 1, 2021, published by S. Karger AG Basel, DOI: 10.1159/000517109

I Zusammenfassung

B3-Läsionen treten in der Mamma-Diagnostik relativ selten auf. Aufgrund ihres heterogenen Erscheinungsbildes, der Komplexität ihres biologischen Verhaltens und ihrem nicht zu unterschätzenden Entartungsrisiko wird in der Literatur immer wieder die Frage aufgeworfen, wie mit diesen Befunden umgegangen werden muss.

Unsere Studie geht der Frage nach, wie hoch die Malignitätsrate der einzelnen B3-Subgruppen ist und welche Risikofaktoren eine Rolle spielen einen malignen Befund zu erhalten.

Wir untersuchten 192 B3-Läsionen und fanden folgende prozentuale Verteilung nach minimalinvasivem Eingriff: ADH 7,3 %, FEA 7,8 %, LIN 7,8 %, Pa 49,5 %, PT 8,9 %, RSL 3,1 %, gemischte Befunde 10,4 %, andere B3-Läsionen 5,2 %.

Nach offener Exzision erfolgte in 14,1 % der Fälle eine Höherstufung zu einem malignen Befund, in 9,4 % zu einem DCIS, in 4,7 % zu einem invasiven Karzinom. Bezogen auf die einzelnen B3-Läsionen ergaben sich folgende Malignitätsraten: ADH 28,6 %, FEA 13,3 %, LIN 33,3 %, Pa 12,6 %, PT 5,9 %, RSL 0 %.

Der wichtigste Risikofaktor, welcher einen signifikanten Einfluss auf die Höherstufung aller B3-Läsionen hatte, war zunehmendes Alter. Wir konnten auch zeigen, dass ein postmenopausaler Status ein erhöhtes Risiko für eine Höherstufung darstellte ($p = 0,015$). In der Gruppe der Patienten mit malignen Vorerkrankungen der Mamma erwies sich die Lokalisation derselben als signifikanter Risikofaktor ($p = 0,003$). Eine ipsilaterale Erkrankung führte in 42,9 % der Fälle zu einem Upgrade, eine beidseitige Lokalisation in 50 %. Bezogen auf die verschiedenen Subgruppen ergaben sich noch weitere Parameter, welche einen signifikanten Einfluss auf die Höherstufungsrate der einzelnen B3-Befunde zeigten. So war bei einer ADH die stereotaktische Biopsiemethode ein signifikanter Einflussfaktor. In der sonographisch gesteuerten Jetnadelbiopsiegruppe stellte sowohl Mikrokalk einen signifikanten Risikofaktor dar für das Vorhandensein eines DCIS oder Karzinoms dar als auch die Anwesenheit von > 1 B3-Läsion.

In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Empfehlungen, wie bei B3-Befund weiter vorgegangen werden sollte. Wir halten grundsätzlich eine offene Exzision nach bioptisch gesicherter B3-Läsion für empfehlenswert, so lange nicht weitere Studien mit größerer Fallzahl diese Empfehlung widerlegen.

II Summary

B3 lesions in breast cancer diagnostics occur relatively rarely. The question that frequently arises in the literature is how to manage these lesions due to their heterogeneous appearance, the complexity of their biological behaviours, and their malignant potential, which should not be underestimated.

In our study, we examined the malignancy rate in individual B3 subgroups as well as which factors play a role in the risk of a malignant diagnosis.

We examined 192 B3 lesions and discovered the following proportions after a minimally invasive intervention: ADH 7.3 %, FEA 7.8 %, LIN 7.8 %, Pa 49.5 %, PT 8.9 %, RSL 3.1 %, mixed results 10.4 %, and other B3 lesions 5.2 %.

After open excision, the diagnosis was upgraded to malignant in 14.1 % of cases, to DCIS in 9.4 % of cases, and to invasive carcinoma in 4.7 % of cases.

The following malignancy rates were discovered from the different B3 lesions: ADH 28.6 %, FEA 13.3 %, LIN 33.3 %, Pa 12.6 %, PT 5.9 %, and RSL 0 %.

The most important risk factor that significantly impacted the upgrade of all B3 lesions was older age. We also showed that women had in a higher risk of an upgrade after menopause ($p = 0.015$). Regarding malignant pre-existing conditions of the breast, the localisation of these diseases was found to be a significant risk factor ($p = 0.003$). Ipsilateral disease resulted in an upgrade in 42.9 % of cases and a bilateral localisation in 50 % of cases. Regarding the different subgroups, there were additional parameters which significantly affected the upgrade rate of the different B3 diagnoses. The stereotactic biopsy method played a significant role in ADH. Both microcalcifications and the presence of > 1 B3 lesions represented a significant risk of developing a DCIS or carcinoma in the sonographic large core needle biopsy group.

There are many recommendations in the literature on how to proceed with a B3 diagnosis. We generally recommend an open excision after a B3 lesion has been verified through a biopsy, as long as future studies with larger case numbers do not contradict this recommendation.

III Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	atypische duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
Aqua dest.	Destilliertes Wasser
BG	Bindegewebe
BET	Brusterhaltende Therapie
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
B-Klassifikation	Beurteilungsschema von Brustgewebeproben
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2 (Brustkrebsgene)
CC-Aufnahme	kraniokaudale Aufnahme
CLIS	Carcinoma Lobulare in Situ
CSL	Komplexe Sklerosierende Läsion
CUP-Syndrom	Carcinoma of Unknown Primary-Syndrom
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EVG	Elastika-van-Gieson Färbung
FaA	Familienanamnese
FA	Fibroadenom
FEA	Flache epitheliale Atypie
G/g	Gauge (Maßeinheit für Aussendurchmesser einer Kanüle)
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HER2neu	Human epidermal growth factor receptor 2
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
kV	Kilo-Volt
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
LK	Lymphknoten
Mamma-PE	Mamma-Probeexzision
MK	Mikrokalk
MLO-Aufnahme	medio-lateral-oblique Aufnahme
MRM	Magnetresonanzmammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PAS-Färbung	Periodic Acid Schiff Färbung
Pa	Papillom

PLa	Papilläre Läsion ohne Atypien
PLb	Papilläre Läsion mit Atypien
PPV	Positiv prädiktiver Wert
PT	Phylloides tumor
RN	Radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion
R0	Resektion des Tumors im Gesunden
RSL	Radiäre Sklerosierende Läsion
Sign.	Signifikanz
SNL	Sentinel Lymph Node (Wächterlymphknotenbiopsie)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIR	Short-Tau Inversion Recovery (spezielle Aufnahmetechnik im MRT mit Fettunterdrückung)
T	Tumor (aus der TNM-Klassifikation)
T1/2-gewichtete	Kontrastdarstellung von MRT-Bildern Sequenz
TB	Tastbefund
TDLU	Terminale duktulo-lobuläre Einheiten
TNM	Einteilung von malignen Tumoren (Tumor, Lymphknotenbefall, Metastasen) (Klassifikation)

IV Inhaltsverzeichnis

I Zusammenfassung	I
II Summary	II
III Abkürzungsverzeichnis	III
IV Inhaltsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Diagnostik der Mammatumore	1
1.1.1 Mammographie.....	2
1.1.2 Mammasonographie	3
1.1.3 MRT-Mammographie.....	4
1.2 Minimalinvasive Diagnostik.....	4
1.2.1 Mammographisch gesteuerte Vakuumbiopsie/Stereotaxie	4
1.2.2 Die sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanze.....	5
1.2.3 Die MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie.....	6
1.3 B-Klassifikation	6
1.4 B3-Läsionen	7
1.4.1 Atypische duktale Hyperplasie.....	7
1.4.2 Flache epitheliale Atypie.....	8
1.4.3 Lobuläre intraepitheliale Neoplasie.....	9
1.4.4 Papillom	10
1.4.5 Phylloides tumor	11
1.4.6 Radiäre sklerosierende Läsion	12
1.5 Vorgehen bei histologisch gesicherter B3-Läsion.....	13
1.5.1 Mamma-Probeexzision	14
1.5.2 Pathologie.....	14
1.6 Ziel der Arbeit	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Art der Studie	16
2.2 Patientenkollektiv	16
2.3 Datenmanagement/ Statistik	16
2.3.1 Erhobene Parameter	17
2.3.2 Statistik	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Allgemeine Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs.....	21

3.1.1	Alter der Patienten	22
3.1.2	Geschlecht der Patienten	22
3.1.3	Menopausal-Status der Patientinnen.....	23
3.1.4	Hochrisikogruppe nach den Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums <i>Familiärer Brust- und Eierstockkrebs</i>	23
3.1.5	Maligne Vorerkrankungen der Mamma	24
3.2	Klinische Daten	24
3.2.1	Seitenvergleich der B3-Läsionen.....	24
3.2.2	Lokalisation der B3-Läsionen	24
3.2.3	Tastbefund der Mammae.....	25
3.2.4	Mamillensekretion.....	25
3.3	Bildgebende Diagnostik	25
3.3.1	Art der Diagnostik	25
3.3.2	Ort der Diagnostik.....	25
3.3.3	BI-RADS-Einteilung der verschiedenen diagnostischen Methoden	26
3.3.4	Auftreten von Mikrokalk in Bildgebung oder Histologie	27
3.4	Minimalinvasive Diagnostik	27
3.4.1	Biopsiemethoden	27
3.4.2	Histologie nach minimalinvasivem Verfahren.....	29
3.5	Auswertung der offenen Resektion	35
3.5.1	Zeitraum zwischen Biopsie und offener Resektion.....	35
3.5.2	Operationsmethode	36
3.5.3	Histologie nach offener Resektion (Gesamtgruppe).....	37
3.5.4	Vollständige Entfernung der B3-Läsion durch die minimal-invasive Diagnostik.....	38
3.5.5	B3-Verteilung nach offener Resektion	40
3.5.6	Malignitätsrate der B3-Läsionen nach offener Resektion	41
3.5.7	Zusammenhang zwischen Biopsiemethode und möglichem Upgrade nach offener Resektion	43
3.5.8	Histologie nach offener Resektion (Stereotaxiegruppe).....	44
3.5.9	Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen (Stereotaxiegruppe).....	44
3.5.10	Histologie nach offener Resektion (Jetnadelbiopsiegruppe)	47
3.5.11	Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen (Jetnadelbiopsiegruppe).....	48
3.5.12	Histologie nach offener Resektion (MRT-Vakuumbiopsiegruppe).....	50
3.5.13	Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen (MRT-Vakuumbiopsiegruppe)	51
3.5.14	Analyse weiterer möglicher Faktoren eines Upgrades (Gesamtgruppe).....	53
3.5.15	Charakteristika der Fälle mit einem Upgrade	61
3.6	Follow-Up-Untersuchungen	65

4	Diskussion	67
4.1	Malignitätsrate der B3-Läsionen	67
4.2	B3-Läsionen	68
4.2.1	ADH	68
4.2.2	FEA.....	71
4.2.3	LIN	73
4.2.4	Papillom	77
4.2.5	Phylloides tumor	80
4.2.6	Radiär sklerosierende Läsion	83
4.3	Risikofaktoren für Upgrade	86
4.3.1	Alter	86
4.3.2	Menopausalstatus.....	86
4.3.3	Hochrisikogruppe.....	87
4.3.4	Maligne Vorerkrankung.....	87
4.3.5	Mikrokalk.....	87
4.3.6	Diskordanz zwischen radiologischem und histopathologischem Befund	88
4.3.7	Gemischte Läsionen	88
4.4	Mögliche Einschränkungen der Ergebnisse.....	89
	Quellenverzeichnis	91
	Danksagung.....	104

1 Einleitung

Das Mammakarzinom stellt die häufigste Krebserkrankung für Frauen dar (2, 3). Eine von acht Frauen wird im Laufe ihres Lebens diese Diagnose erhalten (2), meist im fortgeschrittenen Alter; aber auch jüngere Frauen sind immer wieder von dem einschneidenden Ereignis, das diese Diagnose darstellt, betroffen. Im Jahr 2012 verstarben in Deutschland 17 748 Menschen am Mammakarzinom (2). Seit der Einführung des Screenings 2005 sowie durch eine optimierte Diagnostik und Therapie konnte die Prognose der Erkrankung (3) und die Mortalitätsrate verringert werden (4).

Die Entstehung des Mammakarzinoms wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Manche davon sind beeinflussbar, andere wiederum nicht. Wichtige Faktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind gewisse Veränderungen des Brustgewebes, die sich im Laufe der Zeit zu einer bösartigen Zellansammlung umwandeln können. Hierzu zählen sowohl proliferative und nicht proliferative Läsionen als auch die Hochrisikoläsionen ADH (atypische duktale Hyperplasie), LIN (lobuläre intraepitheliale Neoplasie) und FEA (flache epitheliale Atypie) (4, 5). Diese Läsionen besitzen ein unklares biologisches Potenzial. Sie können jahrelang unverändert und unbemerkt bleiben– sie können aber auch weiterwachsen und sich in ein Mammakarzinom umwandeln. Um diese Risikoläsionen wird es in dieser Dissertation maßgeblich gehen.

1.1 Diagnostik der Mammatumore

Oft steht am Beginn der Diagnostik ein auffälliger klinischer Befund. Dies mag zum Beispiel eine Sekretion aus der Mamille oder ein auffälliger Tastbefund sein. Bei einem solchen Befund wird eine bildgebende Diagnostik in Form einer Mammographie, einer Sonographie und gegebenenfalls einer Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust eingeleitet.

Ein wesentlicher Teil der Diagnostik ist die Screening-Mammographie. Diese wird zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr angeboten und alle zwei Jahre in einem spezialisierten Mammographie-Zentrum durchgeführt (6). Ihr Ziel ist es, bei asymptomatischen Frauen schon frühzeitig mögliche Krebsvorstufen oder Tumore zu entdecken, solange diese eine Größe von <2cm aufweisen und gut therapierbar sind. Durch die Teilnahme am Screening kann die Mortalitätsrate bei einem Mammakarzinom der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren um bis zu 23% reduziert werden (7). Bei diesem Screening kann ein auffälliger Befund das Vorhandensein von Mikrokalk darstellen. Dieser bedarf immer einer weiteren Abklärung, da Mikrokalk oft mit DCIS oder einem invasiven Karzinom assoziiert ist (3, 8).

Eine weitere Gruppe stellen die Frauen dar, die unter besonderer Überwachung stehen. Diese Frauen gehören zur Hochrisikogruppe ein Mammakarzinom zu entwickeln. Die Einschlusskriterien wurden durch das Deutsche Konsortium *Familiärer Brust- und Eierstockkrebs* definiert (6).

Unabhängig davon, auf welchem Weg eine Frau in ein interdisziplinäres Brustzentrum gelangt ist, greift bei einem abklärungswürdigen Ergebnis immer der gleiche Algorithmus in der Abfolge des weiteren Vorgehens gemäß den S3-Leitlinien (6). Es erfolgt eine Bildgebung, um den Befund zu evaluieren. Bei bereits stattgefundenen Voruntersuchungen, zum Beispiel Screening-Mammographien, werden diese auch in das weitere Verfahren einbezogen und von einem Radiologen erneut ausgewertet.

1.1.1 Mammographie

Die Mammographie ist die Methode der Wahl zur Früherkennung eines Mammakarzinoms (6). Sie wird immer verwendet, wenn eine Veränderung an der weiblichen Brust festgestellt wurde, wie zum Beispiel ein auffälliger Tastbefund (9). Sie ist besonders bei zunehmendem Alter geeignet, da hier die Dichte der Strukturen aufgrund der Involution des Drüsengewebes abnimmt. Auch für die Detektion von Mikrokalk ist die Mammographie das Mittel der Wahl (9). Gruppierte Mikroverkalkungen oder solche die linear oder segmental angeordnet sind, sind immer als suspekt einzustufen und können auf ein DCIS hinweisen (9). Dem Nutzen der Mammographie ist gegenüberzustellen, dass die Röntgenstrahlung eine Strahlenbelastung von 4–5 mG aufweist. Um eine gute Qualität zu gewährleisten, werden die Ergebnisse doppelt befundet. Die Beurteilung erfolgt hierbei von zwei speziell geschulten unabhängigen Radiologen. Dadurch erhöht sich die Sensitivität der Untersuchung um 7,8 % (Medianwert) (6). Das Ergebnis der Befundung wird durch eine Klassifizierung nach dem ACR-BI-RADS-Katalog wiedergegeben (10).

Die ACR-Kriterien (American College of Radiology) definieren die Parenchym-Dichte und Beschaffenheit der Brust und die BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System) schätzt die Karzinomwahrscheinlichkeit ein. Besitzt das Brustparenchym eine hohe mammographische Dichte (ACR 3 und 4), so ist die Sensitivität der Untersuchung eingeschränkt und eine zusätzliche Screening-Sonographie ist erforderlich (6, 11).

Die BI-RADS-Klassifikation gliedert sich wie folgt auf: Der Befund BI-RADS 0 bedeutet, dass die Diagnostik unvollständig ist und noch weitere diagnostische Methoden als Ergänzung notwendig sind. BI-RADS 1 wird ausgesprochen, wenn kein Befund vorliegt, der näher beschrieben werden sollte. Im Gegensatz dazu besagt BI-RADS 2, dass eine Struktur vorliegt, die vom Auswerter eindeutig als gutartig eingestuft wird. BI-RADS 3 beschreibt einen Befund, der wahrscheinlich als gutartig einzustufen ist. Hier wird zu einer Verlaufskontrolle innerhalb von sechs Monaten geraten. BI-RADS 4 beinhaltet Läsionen, die eine gewisse

Wahrscheinlichkeit für die Entstehung oder das Vorhandensein eines Malignoms zeigen ohne dessen typische Charakteristika aufzuweisen. Die Gruppe dieser Läsionen ist sehr groß, so dass optional noch eine weitere Unterteilung durchgeführt werden kann (4A: geringes Malignomrisiko, 4B: mittelgradiger Verdacht auf Malignität, 4C: mäßig suspekta Läsionen, jedoch ohne die klassischen Malignom-Charakteristika (10). Bei BI-RADS 5 handelt es sich mit einer Wahrscheinlichkeit von > 95% um ein Mammakarzinom. BI-RADS 6 ist eine Sonderkategorie, die eingeführt wurde für bioptisch gesicherte Mammakarzinome, die bisher unbehandelt sind. Sie wird verwendet, wenn eine Zweitmeinung nach bereits erfolgter Biopsie oder zur Überwachung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie vor chirurgischer Exzision eingeholt werden soll (10). Wird bei der Mammographie der Befund BI-RADS 0, IV oder V erhoben, so sollte innerhalb von fünf Arbeitstagen eine weitere Diagnostik erfolgen, bei einem BIRADS von III sollte die Mammographie nach einem halben Jahr erneut stattfinden (10).

1.1.2 Mammasonographie

Die Sonographie gilt als ergänzende Methode zur Mammographie. Sie wird vor allem eingesetzt bei symptomatischen Befunden, die bei Frauen < 40 Jahren aufgetreten sind (6). Sie ist der Mammographie bei dichtem Drüsengewebe (ACR III und IV) überlegen und wird zur Früherkennung im Hochrisikokollektiv verwendet (11, 12). Die Sonographie kommt bei klinisch oder mammographisch unklaren Befunden als Zusatzuntersuchung zum Einsatz (6). Darüber hinaus wird sie bei klinisch nicht tastbaren mammographisch detektierten Befunden mit einem BIRADS von 0, III, IV und V (6) und zur Abklärung suspekter Läsionen im MRT eingesetzt (11). Allerdings ist die Sonographie weniger geeignet Mikrokalk außerhalb von Herdbefunden nachzuweisen, wie er beispielsweise bei einem DCIS vorkommt (13). Per Sonographie ist es möglich Veränderungen aufzuspüren, die sich nahe der Brustwand oder in der Axilla befinden und mammographisch nicht detektiert werden können (14). Sie ist Bildgebung erster Wahl bei Frauen in der Schwangerschaft und Stillzeit, da sie im Gegensatz zur Mammographie keine schädliche Strahlung aufweist. Deshalb sind mit der Sonographie auch Kontrollen in kürzeren Intervallen möglich (14).

Für ein zuverlässiges und reproduzierbares Ergebnis sind sowohl eine gute Schulung des Untersuchers bezüglich der Untersuchungstechnik und der Interpretation der Befunde als auch die technische Qualität des Ultraschall-Geräts wichtig. Um die Interpretation möglichst untersucherunabhängig zu gestalten, wurde 2005 von dem Arbeitskreis der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM) eine BI-RADS-Klassifikation ausgearbeitet, die der Röntgen-Klassifizierung angepasst ist (13) und über die weitere Behandlung bestimmt.

1.1.3 MRT-Mammographie

Die Magnetresonanztomographie der Mamma ist ein ergänzendes bildgebendes Verfahren bei unklaren mammographischen oder sonographischen Befunden (9, 15). Trotz der höheren Sensitivität für die Detektion eines Mammakarzinoms, verglichen mit der Mammographie (11), kommt die MRT-Mammographie als Screening-Methode nur ergänzend bei familiär erhöhtem Risiko zur Anwendung (6, 16). Grund ist einerseits der deutlich höhere Zeit- und Kostenaufwand, andererseits muss bei auffälligen Veränderungen im MRT oft zusätzlich eine Biopsie durchgeführt werden, da die Bildgebung oft nicht sicher zuzuordnen ist (9). Zu bedenken ist zudem eine erhöhte Rate an falsch positiven Befunden: 3–30 % (6). Die MRT-Mammographie findet ihren Einsatz auch bei Frauen mit dichterem Drüsengewebe in der Mamma (6). Des Weiteren wird die MRT-Untersuchung sowohl der Mammographie als auch der Sonographie vorgezogen, bzw. ergänzt diese Untersuchungen, bei Patienten mit einem invasiv-lobulären Tumor, zum präoperativen Staging und bei Verdacht auf eine multifokal/ -zentrische Tumorausbreitung (11) und einigen weiteren Indikationen.

Die Beurteilung der Befunde erfolgt ebenfalls anhand der BI-RADS-Klassifikation. Mit ihrer Hilfe kann der behandelnde Arzt das weitere Vorgehen planen und die Notwendigkeit einer weiteren Diagnostik in Form einer Biopsie abwägen.

1.2 Minimalinvasive Diagnostik

Bei einem abklärungswürdigen Ergebnis (BIRADS 4 und 5) in der Bildgebung erfolgt eine Gewebeentnahme in Form einer Biopsie, um die Histopathologie zu bestimmen. Diese wird unter Kontrolle der Bildgebung durchgeführt, die zuvor den auffälligen Befund erbracht hat (6). So folgt auf eine Mammographie eine stereotaktisch geführte Vakuumbiopsie, eine Sonographie zieht eine sonographisch gesteuerte Jetnadelbiopsie nach sich und einem MRT folgt eine MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie. Diese transkutanen Biopsie-Methoden sind weniger invasiv als eine offene Exzisionsbiopsie und sie können bei benignem Befund eine unnötige Operation vermeiden (6). Außerdem helfen sie schon prätherapeutisch therapierelevante tumormorphologische und biologische Faktoren wie Tumortyp, Grading und Hormonrezeptorstatus abzuklären (6). Am interventionellen Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf wird bei jeder B3-Läsion eine offene Resektion durchgeführt.

1.2.1 Mammographisch gesteuerte Vakuumbiopsie/Stereotaxie

Die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie wird von einer Fachärztin oder einem Facharzt der Radiologie durchgeführt. Als Indikationen gelten einerseits das Vorhandensein von Mikrokalk ohne zugehörigen Herdbefund (6), andererseits ein in der Mammographie entdeckter, sonographisch nicht sichtbarer und nicht tastbarer Herdbefund (17). Diese Befunde entsprechen normalerweise den BI-RADS-Befunden 4 und 5. Die Sensitivität dieser Methode liegt

bei 98% (17); das heißt, in 98 von 100 Fällen wird ein als verdächtig aufgefallener Befund auch in der sich anschließenden Gewebeentnahme getroffen.

Als Standardverfahren gibt es die Stanz- und die Vakuumbiopsie- am Brustzentrum wird allerdings fast nur die Vakuumbiopsie eingesetzt. Diese kann bei standardisierter Technik eine Sensitivität von 98 % erreichen (2). Die Biopsie wird auf einem speziellen Interventionstisch, der mit einem Stereotaxieaufbau versehen ist, durchgeführt. Nach Anfertigung verschiedener Voraufnahmen der Mamma zur Berechnung der Koordinaten des Biopsiegebietes, wird die Nadel direkt in das Zielgewebe eingebracht. Durch Unterdruck gelangt das Material in die Biopsiekammer (die Größe dieser Kammer beträgt entweder 12 oder 20 mm) und wird durch eine rotierende Klinge vom Restgewebe abgetrennt. Die Biopsate können aus dem Auffangbehälter der Nadel entnommen werden, während die Nadel an der Zielposition im Gewebe verbleibt. Der Radiologe rotiert das Biopsiegerät und entnimmt bei jeder Uhrzeit jeweils eine Probe. Es sollten mindestens zwölf Stanzen erfolgen (6, 17). Nach erfolgter Probeentnahme, aber vor Entfernung der Nadel, werden die Stanzen einer Präparateradiographie unterzogen. Das Gewebe wird in Vergrößerungstechnik geröntgt und auf das Vorhandensein von Mikrokalk überprüft. Bei fehlendem Kalknachweis erfolgt eine erneute Probeentnahme. Die Biopsate werden unterteilt in Gewebe mit und ohne Mikrokalk, in zwei Formalin-Behälter gelegt und in die Pathologie übersandt. Nach erfolgter Biopsie wird das Areal durch einen Clip markiert.

1.2.2 Die sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanze

Die sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanze ist die häufigste Methode der Gewebeentnahme, da sie sehr kostengünstig, komplikationslos und schnell durchführbar ist. Sie wird durchgeführt von Fach- und Oberärzten/-ärztinnen der senologischen Sprechstunde mit Fachkompetenz in der Mammasonographie (DEGUM Stufe I und Stufe II) und in transkutanen Biopsiemethoden. Im hiesigen Brustzentrum wird sie als Hochgeschwindigkeitsstanze, als sogenannte Jetnadelbiopsie, durchgeführt. Vor Gewebeentnahme erfolgt eine beidseitige Mammasonographie einschließlich der Axillasonographie. Anhand gegebenenfalls vorhandener bildgebender Vorbefunde wird erneut die Indikation überprüft.

Indikationen sind primär sonographisch gesicherte Befunde, eingestuft als BI-RADS 3, abklärungsbedürftige Befunde in der Mammographie, die auch sonographisch korreliert werden können (BI-RADS 4 und 5), sowie kontrollbedürftige Befunde im MRT, die auch sonographisch korreliert werden können (BI-RADS 4 und 5) (17). Voraussetzung für eine Biopsie ist eine sichere Darstellbarkeit in zwei Ebenen sowie ein ausreichender Abstand zu Blutgefäßen und Thoraxwand (17).

Die Gewebeentnahme findet in Rückenlage unter ständiger sonographischer Kontrolle mit einem vollautomatischen Biopsiesystem statt. Die Stanznadel besteht aus einer inneren und einer äußeren Nadel. Die innere Nadel hat eine scharfe Spitze und in ihr befindet sich eine Kerbe, in die das Gewebe aufgenommen werden kann. Die äußere Hohl-nadel wird bis vor die Läsion eingeführt. Das Biopsiegerät wird geladen und das System wird nach Spannen eines Federmechanismus durch den Knopfdruck ausgelöst. Die Nadel schießt mit einer Geschwindigkeit von bis zu 100 km/h in das Gewebe, nimmt das Gewebe auf und die Hohl-nadel trennt das Gewebe heraus. Hierauf hat eine erneute Bilddokumentation (Postfire-Dokumentation) zu erfolgen. Nach erneutem Spannen des Biopsiegerätes können weitere Proben entnommen werden. Um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten sind ≥ 4 Proben bei ≤ 14 G Nadeldicke erforderlich (6).

1.2.3 Die MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie

Die MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie wird von Fachärzten/-ärztinnen der Radiologie durchgeführt. Biopsiert wird ausschließlich bei Befunden, die im MRT detektiert worden sind und sowohl sonographisch als auch mammographisch nicht korreliert werden können. Sie eignet sich nicht bei Befunden, die thoraxwandnah, subkutan oder in den axillären Ausläufern lokalisiert sind sowie bei Kontraindikationen für eine MRT-Diagnostik (metallische Fremdkörper, Allergie gegen gadoliniumhaltige Kontrastmittel). Die Brust muss zudem eine ausreichende Breite aufweisen, damit in der Kammer des Biopsiegerätes ein Vakuum entstehen kann.

Es wird zunächst nach Punktion des zu untersuchenden Areals ein sogenannter Platzhalter eingeführt. Dessen Lage wird über eine T1-Messung überprüft. Bei korrekter Platzierung werden daraufhin außerhalb des MRT-Gerätes mit dem Biopsiegerät zehn bis zwölf Proben unter Rotation des Biopsiegerätes entnommen. Das Gewebe gelangt durch das Vakuum in die Kammer und wird durch eine rotierende Klinge aus dem Zellverband herausgetrennt. Im Anschluss wird die Biopsienadel erneut durch den Platzhalter ersetzt und dessen Position überprüft. Bei richtiger Lage wird zur Markierung des Gebietes ein Clip eingebracht.

1.3 B-Klassifikation

Das gewonnene Gewebematerial wird vom Pathologen nach der B-Klassifikation befundet (5). Diese Klassifikation ermöglicht eine erste Einschätzung über das Malignitätspotenzial des entnommenen Gewebes und bestimmt maßgeblich den weiteren Behandlungsalgorithmus gemäß den S3-Leitlinien (6). Sie reicht von *nicht verwertbar* oder *normalen* Befunden (B1) über *benigne* (B2, zum Beispiel eine gutartige Zyste), *benigne mit unsicherem biologischem Potenzial* (B3), *auf Malignität verdächtige* (B4) bis zu *eindeutig malignen* Befunden (B5), die wiederum eingeteilt werden können in *intraduktal* (B5a), *invasiv* (B5b), *möglicherweise invasiv oder in situ* (B5c) oder *nicht epithelial und metastatisch* (B5d) (6).

Die B3-Läsion nimmt eine Sonderstellung ein, da hierbei ein Gewebe mit unsicherem biologischem Potenzial vorliegt und dieser Befund weiter abgeklärt oder engmaschig beobachtet werden sollte (5). In der Second International Consensus Conference 2019 wurde beschlossen, dass das weitere Vorgehen nach einem B3-Fund sich daran orientieren sollte, wie hoch bei der jeweiligen B3-Läsion das Risiko eines Upgrades bei weiterer Diagnostik sei. Einstimmig wurde folgende Grenze beschlossen: Bei einer Unterschätzungsrate von über 5 % für ein invasives Karzinom oder über 10 % für ein DCIS könne nicht abgewartet und beobachtet werden. Stattdessen müsse eine erneute Biopsie in Form einer Vakuumbiopsie oder eine offene chirurgische Probeexzision (PE) erfolgen (18). Die hier gewonnene größere Gewebemenge sollte erneut auf seine Malignität hin überprüft werden.

1.4 B3-Läsionen

B3-Läsionen vertreten nur eine sehr kleine Gruppe der Brustkrankungen. Die Second International Consensus Conference, die in einem Review 6020 B3-Fälle auswertet, kommt auf eine Inzidenz von 19,1 % (18). B3-Läsionen sind eine Gruppe heterogener Läsionen, die alle eine sehr spezifische Histologie aufweisen, sich teilweise jedoch nur durch die Größe von anderen Entitäten unterscheiden. Dementsprechend ist eine Entscheidungsfindung bezüglich eines weiteren Vorgehens bei einer B3-Läsion höchst komplex und sollte immer in einem multidisziplinären Team individuell getroffen werden.

Wird eine Gewebeprobe vom Pathologen als B3-Läsion eingestuft, so hat diese Diagnose einen PPV (positiv prädiktiven Wert) für eine Malignität im späteren Resektat von bis zu 10 %; bei der Atypischen Duktalen Hyperplasie (ADH) sogar von bis zu 30 % (5). Der PPV gibt Auskunft darüber, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für die Patienten mit einem B3-Befund in der Biopsie ist, im Anschluss nach der offenen Resektion eine Diagnose über einen malignen Befund zu erhalten.

Bei den B3-Läsionen treten bevorzugt die nachfolgenden Untergruppen auf

1.4.1 Atypische duktale Hyperplasie

ADH weist genauso wie ein gut differenziertes DCIS die Ausbildung von Brücken oder Mikropapillen auf, besitzt aber höchstens zwei Gänge, die ganz von atypischen Epithelproliferationen ausgefüllt sind. Diese Gewebeveränderung darf als Abgrenzung zum DCIS nicht größer als 2mm sein (5). Sie entsteht in den terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLU) der Brustdrüse (siehe Abbildungen 1 und 2). ADH fällt seltener durch einen palpablen Tumor (4 %) als durch Mikrokalk auf: 31 % der durch Mikrokalk auffälligen Befunde sind auf ADH zurückzuführen (19). Wird bei einem Patienten ADH festgestellt, so ist sein Risiko nach zehn Jahren an ipsilateralem oder auch kontralateralem Brustkrebs zu erkranken um das 3- bis 5-

fache erhöht (3, 5, 6, 19-21). So sollte nach der Diagnose ADH unbedingt eine offene Biopsie erfolgen (5, 6).

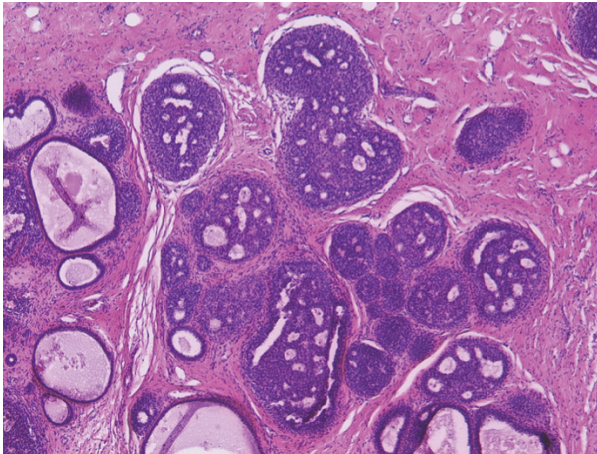


Abb. 1: ADH mit progredientem Kalk, HE-Färbung (1)

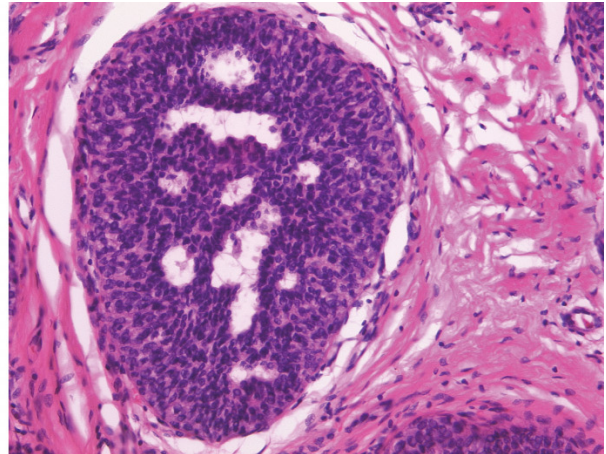


Abb. 2: ADH mit progredientem Kalk, HE-Färbung (1)

1.4.2 Flache epitheliale Atypie

FEA wird auch als Kolumnarzell-Hyperplasie mit Atypien bezeichnet. Während ADH durch in das Ganglumen hineinreichende oder es ausfüllende Epithelproliferate auffällt (5), so tritt FEA mit ein- oder mehrreihigen Epithelzellen unterschiedlicher Größe und Form in den TDLU in Erscheinung (siehe Abbildungen 3 und 4). FEA ist eine Markerläsion; d. h., sie ist oft mit Mikrokalk, LIN, ADH und DCIS assoziiert (3, 5). Studien haben gezeigt, dass bei einem Viertel bis zu einem Drittel aller Patienten mit einem FEA-Befund in der minimalinvasiven Biopsie, in der darauf folgenden Operation ein DCIS oder invasives Karzinom entdeckt wird (19). Deshalb ist eine offene Biopsie zur Entfernung der Läsion unbedingt erforderlich. Eine Ausnahme kann gemacht werden, wenn die Läsion in der Bildgebung nicht mehr sichtbar ist, es sich um einen sehr kleinen Herdbefund handelt (5), und der Mikrokalk, der zur Indikation einer Biopsie geführt hat, vollständig entfernt wurde (6).

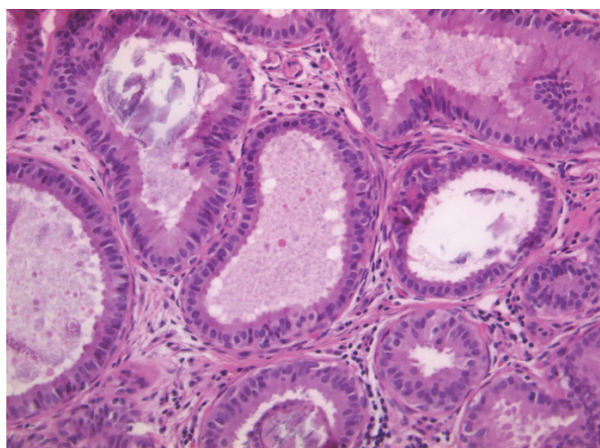


Abb. 3: FEA mit gruppiertem pleomorphem Mikrokalk, HE-Färbung (1)

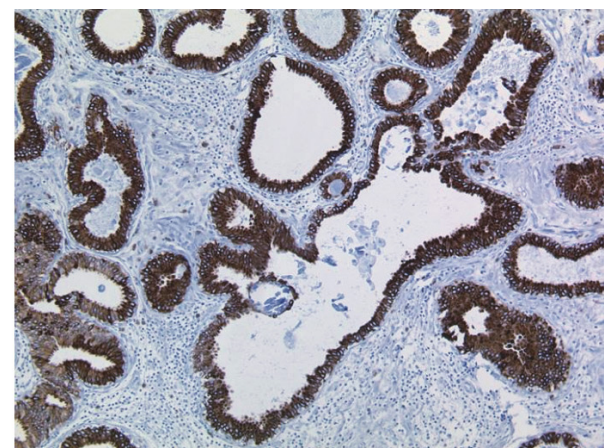


Abb. 4: FEA mit gruppiertem pleomorphem Mikrokalk, CK18 (1)

1.4.3 Lobuläre intraepitheliale Neoplasie

Meist ist die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) ein Zufallsbefund (22-25), der neben einem anderen Befund auftritt. Sie hat keine spezifische verlässliche radiologische Korrelation (24) und ist mammographisch oft unauffällig (25, 26). LIN umfasst sowohl die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) (siehe Abbildungen 5 und 6) als auch das Carcinoma lobulare in Situ (CLIS). CLIS wurde früher als eine Form des Mammakarzinoms angesehen und dementsprechend mit einer Mastektomie therapiert (27). Die LIN stellt einen Risikofaktor dar, der das relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken, im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 8- bis 10-fache steigert (18, 28). LIN zeigt sich oft multifokal und bilateral in beiden Brüsten (3, 25, 29). Patienten, bei denen bereits eine LIN gefunden wurde, haben ein erhöhtes Risiko in der ipsilateralen (30, 31) oder kontralateralen Brust (31) ein Karzinom zu entwickeln. Da sich aus der LIN im Laufe der Zeit ein Karzinom entwickeln kann, handelt es sich um eine nicht-obligate Vorläuferläsion. Diese Entwicklung erfolgt zwar erst nach mehreren Jahren, muss aber, falls keine PE erfolgt, engmaschig überwacht werden (26). Werden ALH und CLIS zusammengefasst, so ist das Risiko 7-fach erhöht nach zehn Jahren an Brustkrebs zu erkranken. Deshalb sollte eine offene Exzisionsbiopsie erfolgen (11). LIN wird in 0,5–4% aller Biopsien mit einem benignen Ergebnis gefunden und tritt bevorzugt bei prämenopausalen Frauen auf (3).

Die CLIS ist wie ein DCIS zu behandeln und dementsprechend komplett zu entfernen (19), da sie Varianten aufweist, die mit einem erhöhten Risiko für ein späteres invasives Karzinom einhergehen (6). CLIS kann als pleomorphe und floride CLIS auftreten sowie als Variante mit Komedityp-Nekrose (6). Diese Histologien sind jedoch keine B3-Läsionen mehr, sondern werden als B5a-Befund eingestuft (6). Nach der neuen AGO-Leitlinie werden die pleomorphe und floride CLIS als nicht-klassische LIN zusammengefasst (5).

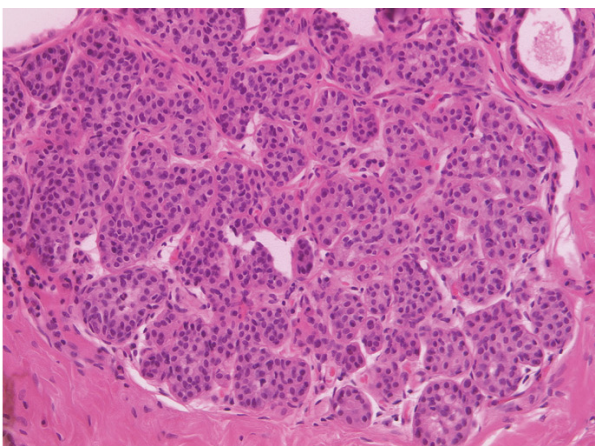


Abb. 5: Klassische LIN, HE-Färbung (1)

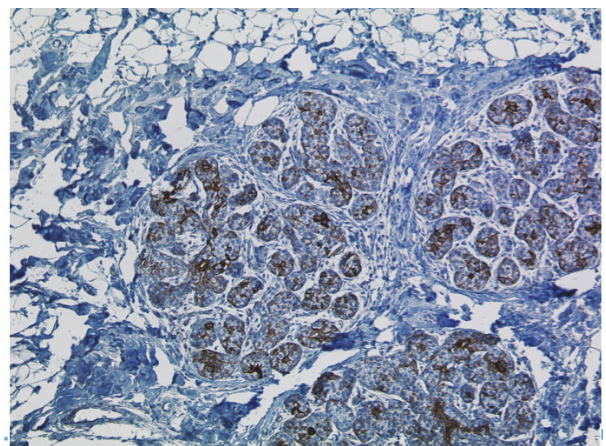


Abb. 6: Klassische LIN, CK5 (1)

1.4.4 Papillom

Das Papillom als B3-Läsion umfasst sowohl das zentrale als auch das periphere Milchgangspapillom (32). Davon abzugrenzen sind periphere, oft multiple Mikropapillome, Papillome mit DCIS, das intraduktale papilläre Karzinom und das gekapselte papilläre Karzinom. Es handelt sich bei dem Papillom um eine intraduktale Läsion. Die Milchgänge sind sowohl mit einem luminalen Epithel als auch mit einem Myoepithel ausgestattet (33) (siehe Abbildungen 7 und 8). Das Papillom erscheint meist solitär, ist oft retroareolär lokalisiert und tritt gehäuft bei Frauen nach der Menopause auf (19). Es zeigt sich im Ultraschall als Herdbefund mit oder ohne Zyste oder als dilatierter Gang und ist in der Mammographie oft nicht sichtbar. In manchen Brustzentren wird deshalb gelegentlich zusätzlich eine Duktuskopie durchgeführt. Einfache solitäre zentrale Papillome steigern das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um das Zweifache, periphere Papillome um das Dreifache (3). Multiple Befunde sind eher bei jüngeren Frauen zu finden und die Diagnose erfolgt eher inzidentell. Sie sind vermehrt peripher in der Brust zu finden und fallen im Gegensatz zu solitären Papillomen oft durch Mikrokalk auf (19). Sie können auch durch mammographische Verdichtungen und durch Tastbefunde aufgespürt werden (33). Insgesamt kann man das Papillom auch als Vorläuferläsion bezeichnen und es ist mit DCIS und dem invasiven Karzinom assoziiert. Dies gilt beim atypischen Papillom sogar in 20 % der Fälle. So wird nach den AGO-Richtlinien bei dem atypischen und dem peripheren Papillom eine offene Biopsie empfohlen (11). Diese Empfehlung wird allerdings kontrovers diskutiert, da in den Fällen, in denen sich später ein Karzinom entwickelt, das Papillom oft mit ADH oder DCIS assoziiert war und es unklar ist, welche der Läsionen der entwickelten Malignität zugrunde lag (3).

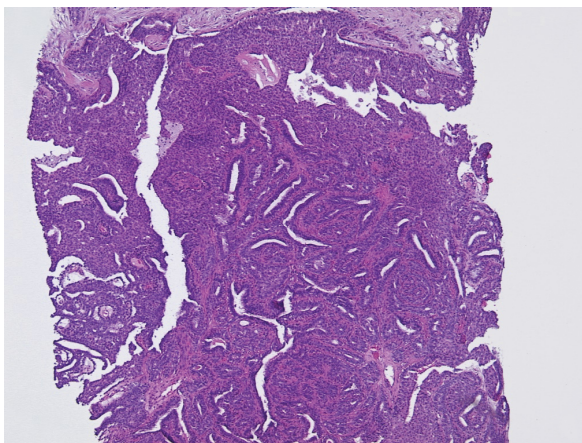


Abb. 7: Papillom, HE-Färbung (1)

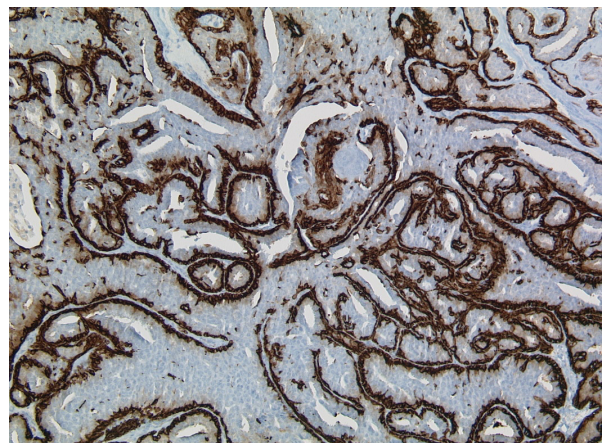


Abb. 8: Papillom, CD10 (1)

1.4.5 Phylloides tumor

Phylloides tumoren (PT) sind seltene, aber komplexe fibroepitheliale Läsionen. Sie machen 0,3–1 % aller Brusttumoren aus (34, 35). Sie kommen als benigne Tumore vor, als Borderline-Tumore und als maligne Läsionen (3). Den größten Anteil haben die benignen Tumoren mit 38 % bis 70 %, während die Borderline-Tumoren in 10 % bis 21,1 % (36-41) vorkommen und die malignen Tumoren einen prozentualen Anteil von etwa 10,4 % bis 40 % (36-41) aufweisen. Klinisch ist es wichtig zwischen den drei Subgruppen zu differenzieren. Während der benigne Tumor dazu neigt zu rezidivieren, kann die maligne Läsion zusätzlich Metastasen bilden (42). Dies ist in ungefähr 20 % der malignen PT der Fall (43). PT wachsen meist sehr schnell und sind bei Diagnose bereits groß. Oft imponieren sie als tastbarer Herdbefund der auch 10 cm überschreiten kann (3). Bei großen Tumoren sind dilatierte Venen im Tumorgebiet unter der Haut möglich (41). Histologisch bestehen sie aus Milchgängen mit epithelialen und myoepithelialen Zellen, die von Bindegewebe umgeben sind (44) und unter dem Mikroskop ein verzweigtes Aussehen aufweisen (44, 45) (siehe Abbildungen 9 und 10). Der Name Phylloides, der griechischen Ursprungs ist, bezieht sich darauf und bedeutet *blattartig* (46). Es ist eine Herausforderung histologisch zwischen den verschiedenen Entitäten zu unterscheiden, da die benignen Tumore auf der einen Seite eine große Ähnlichkeit zu den Fibroadenomen (FA) aufweisen, auf der anderen Seite der maligne PT mit dem metaplastischen Spindelzellkarzinom oder dem primären Sarkom der Brust verwechselt werden kann (42). Als mögliche Unterscheidungsmerkmale zwischen einem FA und einem PT wurde in der Literatur von verschiedenen Faktoren berichtet. Die Patienten weisen in der Regel ein höheres Alter bei Auftreten eines PT als bei einem FA auf (35, 36, 40, 47). PT sind größer (35) als FA und zeigen ein schnelleres Wachstum (35, 48). Auch von der Anwesenheit von Schmerz bei einem PT wurde berichtet (48). Allerdings sind bei PT nicht selten innerhalb der Läsion Areale zu finden, in denen Strukturen vorherrschen ähnlich denen eines FA (42, 45). Das Hauptunterscheidungsmerkmal zu einem FA ist sicherlich die erhöhte Anzahl an Bindegewebszellen, während der maligne Tumor durch eine erhöhte mitotische Aktivität auffällt (42). Eingeteilt werden die PT nach Anzahl der Bindegewebszellen, Kernatypien, mitotischer Aktivität, Bindegewebsvermehrung und Beschaffenheit der Tumorränder (3). Da das Gewebe sehr heterogen ist, kann durch eine Biopsie die Malignität nicht sicher beurteilt werden (35). Deshalb ist ein bioptisch als benigne erscheinender Phylloides tumor immer als B3-Läsion zu betrachten und sollte in der darauffolgenden Exzision im Gesunden entfernt werden (49). Dies ist auch in Anbetracht der Lokalrezidive von großer Bedeutung, die in 4 % bis 11 % der Fälle nach der Resektion auftreten (35, 50, 51). Deshalb wird der empfohlene Sicherheitsaum mit 1 (43) bis 2 cm angegeben (51).

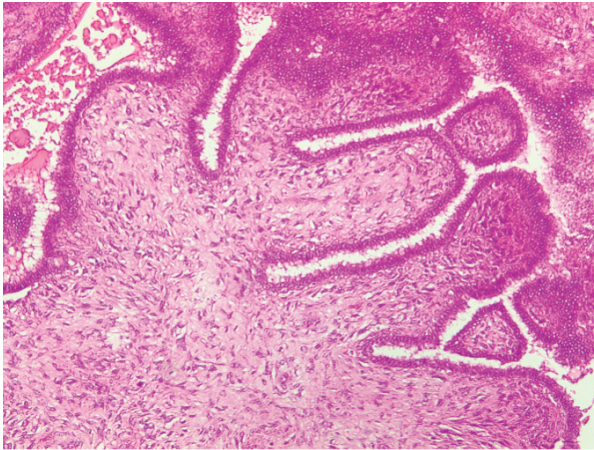


Abb. 9: Phylloides tumor, HE-Färbung (1)

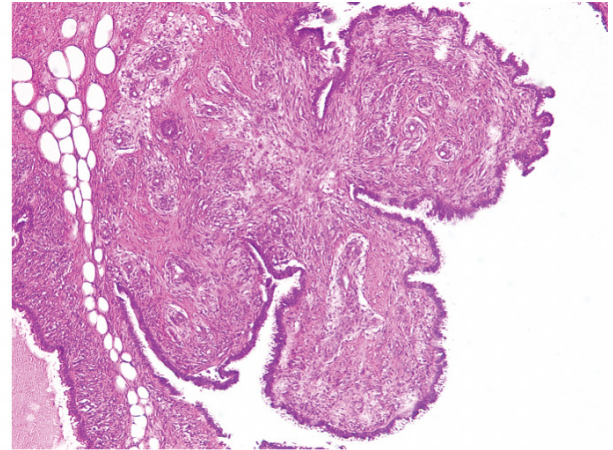


Abb. 10: Phylloides tumor, HE-Färbung (1)

1.4.6 Radiäre sklerosierende Läsion

Die radiär sklerosierende Läsion (RSL) ist eine selten auftretende B3-Entität. Sie umfasst sowohl die radiäre Narbe als auch die komplexe sklerosierende Läsion. Diese unterscheidet sich von der radiären Narbe durch eine Größe von > 1 cm. Histologisch gesehen besitzt die RSL eine zentrale Narbe mit fibroelastischem Kern, eingeschlossenen irregulären Tubuli und radiär ausstrahlenden Gängen mit Epithelproliferationen (11) (siehe Abbildungen 11 und 12). Oft tritt die radiäre sklerosierende Läsion gemeinsam mit benignen Veränderungen wie Zysten, der sklerosierenden Adenose oder der epithelialen Hyperplasie auf (19). Die RSL ist oft ein Zufallsbefund in der Bildgebung (23, 52-54). Beide Formen dieser B3-Läsion sind sonographisch oft nicht detektierbar, sondern fallen in der Mammographie (3) oder im MRT durch unterschiedlichste Erscheinungsformen auf (19). Radiologisch kann die RSL als Architekturstörung mit einer zentralen Aufhellung und Spiculae (19, 55, 56) imponieren, als Masse oder als Mikrokalk (56, 57). Wenn sie als Architekturstörung oder Masse mit fingerförmigen Ausläufern auftritt, ist sie radiologisch nicht von einem invasiven Karzinom zu unterscheiden (58).

Bei Patienten mit dieser Diagnose nach minimalinvasiver Stanze besteht ein Risiko von 8,3 % in der darauffolgenden Exzision einen malignen Befund zu erhalten (11). Gegenüber Patienten ohne eine radiär sklerosierende Läsion ist das Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln zweifach erhöht (59). Dementsprechend sollte eine offene Exzision erfolgen (3, 11). Eine Ausnahme ist möglich, wenn die Läsion sehr klein ist oder wenn sie durch die Biopsie komplett entfernt werden konnte (49).

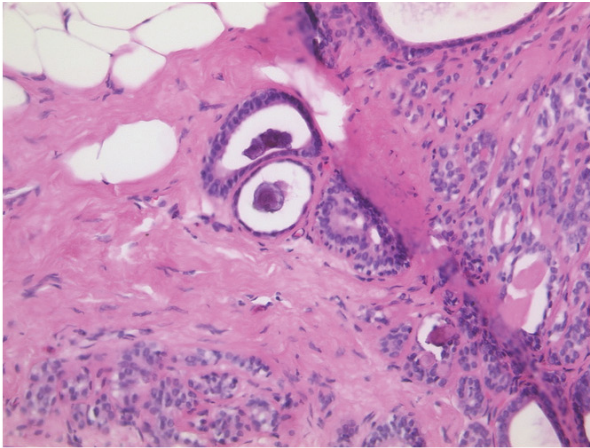


Abb. 11: Radiäre Narbe, HE-Färbung (1)

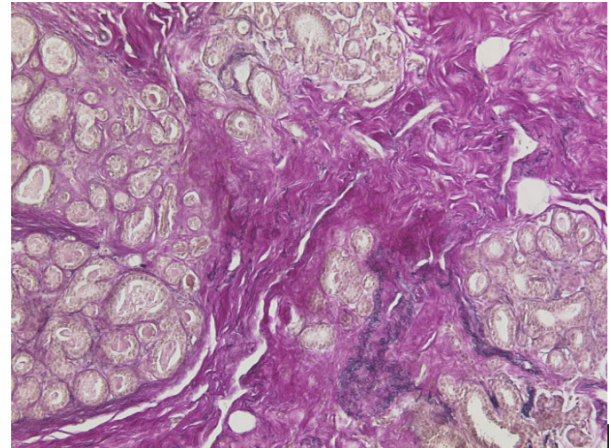


Abb. 12: Radiäre Narbe, EVG (1)

Es gibt noch weitere B3-Läsionen, die jedoch sehr selten auftreten. Hierzu zählen das Adenomyoepitheliom, das Myofibroblastom und der Granularzelltumor (3) sowie das Hämangiom, die mikroglanduläre Adenose, mukozelenartige Läsionen, eine noduläre Fasziiitis, Fibromatosen vom Desmoidtyp, unklare Spindelzellläsionen (11) und Weitere. Auf diese wird hier aufgrund ihres seltenen Auftretens nicht näher eingegangen.

1.5 Vorgehen bei histologisch gesicherter B3-Läsion

Das therapeutische weitere Vorgehen nach einem B3-Befund wird interdisziplinär mit dem Radiologen, dem Operateur und der Pathologie abgestimmt. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Korrelation zwischen der Bildgebung und dem histologischen Befund gelegt (6). Ist eine Konkordanz vorhanden, so ist das weitere Vorgehen auf den histologischen Typ abgestimmt und kann bedeuten, dass abgewartet und regelmäßig kontrolliert wird. In den meisten Fällen ist allerdings die offene Exzision die Behandlung der Wahl. Liegt keine Konkordanz vor, so hat in jedem Fall eine offene Probeexzision zu erfolgen (11).

Je nach Studie finden sich in 9,8 % (60) bis 34 % (61) der Fälle maligne Befunde. Ist bei einer Patientin in der offenen Exzision der B3-Befund weiterhin existent, so hat nach sechs Monaten eine Kontrolle zu erfolgen. Hierfür wird die Bildgebung gewählt, in der der suspektere Befund detektiert worden war (6).

In manchen Fällen wird auch bei einer B3-Läsion eine erweiterte Therapie in Form einer Segmentresektion durchgeführt. Dies ist allerdings nur der Fall, wenn in der betroffenen Brust bereits in einem anderen Areal ein DCIS oder invasives Karzinom diagnostiziert worden ist. Hier ist die operative Entfernung des B3-Befundes ein begleitender Schritt bei der Behandlung des Mammakarzinoms und wird zusammen mit einer Radiatio durchgeführt als sogenannte brusterhaltende Therapie (BET) (11).

1.5.1 Mamma-Probeexzision

Im hiesigen Brustzentrum wird bei jedem Fund einer B3-Läsion in der Biopsie vor der folgenden operativen Gewebeentnahme das suspekte Areal mit einem Clip markiert. Präoperativ wird die zu operierende Stelle zur exakteren Darstellbarkeit erneut mit einem Draht markiert. Als operatives Verfahren wird die sogenannte Mamma-Probeexzision gewählt.

Für den Eingriff wird zunächst an dem stehenden Patienten die Umschneidungsfigur angezeichnet und anschließend mit einem Foto dokumentiert. Meist eröffnet der Operateur das Operationsgebiet über einen Areolarrandschnitt, in manchen Fällen bietet sich aber auch ein Zugangsweg über den lateralen Brustrand hautlinienorientiert an. Unter elektrischer Präparation erfolgt der Zugang durch die Subkutis und es erfolgt das Freilegen der Drüsenkörperoberfläche bis zur Läsion bzw. bis zum betroffenen markierten Areal entlang des Drahtes. Der suspekte Befund wird mit schmalen Sicherheitssaum aus der Brustdrüse mit der elektrischen Schere oder dem Skalpell herauspräpariert. Das Drüsenkörpersegment wird in drei Richtungen in typischer Weise fadenmarkiert und komplett zur Pathologie übersandt. Zuvor erfolgt an ihm erneut eine Diagnostik. Bei sonographisch detektierten Läsionen wird das Vorhandensein des Befundes per Ultraschall überprüft, bei mammographischen Befunden wird das Segment in die Radiologie gebracht und dort einer Präparateradiographie unterzogen. Die Radiologen vermelden dann direkt in den OP, ob der Clip und der Führungsdraht sich in dem Präparat befinden und ob das suspekte Areal enthalten ist. Anderweitig wird der Operateur erneut Gewebe nachresezieren und überprüfen. In manchen Fällen kann es sinnvoll sein perioperativ einen Schnellschnitt anzufordern. Je nach Ergebnis kann der Operateur dann die Operation ausweiten und eventuell weitere Areale nachresezieren.

1.5.2 Pathologie

In der Pathologie werden aus den Gewebeproben zunächst Paraffinschnitte hergestellt, die histologisch durchmustert werden. Das Mikroskopieren der Mammabiopsate obliegt in der Pathologie Düsseldorf den Fachärzten und hat durch zwei verschiedene Ärzte zu erfolgen, um so die Qualität der Diagnosesicherung zu gewährleisten. Die Einteilung in die B-Klassifikation erfolgt nach den Kriterien der AGO-Leitlinien (11). Zusätzlich zur histologischen Durchmusterung sind manchmal immunhistochemische Verifizierungen zur Abgrenzung der verschiedenen B3-Läsionen erforderlich. Hierbei werden vor allem die Marker CK5/6 (Myoepithel, Plattenepithel), CK 8/18 (glanduläre Zelle), p63 (myoepitheliale Zellschicht) und E-Cadherin (bei DCIS positiv) bestimmt.

1.6 Ziel der Arbeit

Diese Dissertation beschäftigt sich damit, in welcher prozentualen Verteilung die B3-Läsionen in unserem Brustzentrum vorliegen und mit welchen Biopsiemethoden sie detektiert wurden. Des Weiteren liegt der Schwerpunkt dieser Dissertation darin, auszuwerten, wie viel Prozent der initial nach Biopsie als B3-Läsion klassifizierten Befunde auch bei weiterer operativer Abklärung B3-Befunde bleiben und wie viele nach offener Resektion zu einem malignen Befund im Sinne eines DCIS oder eines Karzinoms hochgestuft werden müssen. Welche B3-Läsionen weisen auf das synchrone Vorliegen einer höhergradigen Neoplasie hin und stellen somit eine Indikatorläsion dar? Stellen sich Pathologie und Bildgebung konkordant dar und welchen Einfluss hat eine Diskordanz auf die Malignitätsrate?

Es wird auch untersucht, in welchen Fällen eine operative Entfernung notwendig ist und in welchen eventuell eine Biopsie ausreichend gewesen wäre, da die gesamte Läsion bereits durch die Biopsie vollständig entfernt werden konnte.

Zudem wird überprüft, welche Parameter eine Risikosteigerung für die Entwicklung eines Mammakarzinoms oder eines DCIS aus den verschiedenen B3-Läsionen bedeuten.

Die Datenerhebung erfolgt hierbei retrospektiv anhand der Patientenakten des Brustzentrums.

2 Material und Methoden

2.1 Art der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Studie. Die Studiendurchführung wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft. Die Studiennummer lautet 5019.

2.2 Patientenkollektiv

Das Kollektiv besteht aus allen Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2009 und 31. Dezember 2016 die Diagnose einer B3-Läsion erhalten haben und bei welchen darauffolgend in der Frauenklinik eine operative Entfernung erfolgte. Der Befund *B3-Läsion* wurde zuvor entweder im interdisziplinären Brustzentrum der Frauenklinik oder auswärts in einem zertifizierten Zentrum im Rahmen einer Bildgebung mit anschließender Biopsie erhoben. Patienten mit B3-Läsion, bei denen keine operative Entfernung erfolgte und die ausschließlich beobachtend begleitet wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Das Gleiche galt für Patienten, die nach der Biopsie die Behandlung abbrachen oder in ein anderes Klinikum wechselten.

Waren bei einem Patienten beide Brüste betroffen, so wurde jede Seite einzeln bewertet. Trat bei einem Patienten über die Jahre mehr als eine B3-Läsion auf oder wurden in einer Brust B3-Läsionen an unterschiedlichen Lokalisationen gefunden, so wurden diese getrennt bewertet.

2.3 Datenmanagement/ Statistik

Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich retrospektiv.

Die erhobenen Daten wurden aus dem senologischen Logbuch der Mammainterventionen des Brustzentrums oder aus dem Archiv des Brustzentrums der Frauenklinik der Universitätsklinik Düsseldorf entnommen und umfassten Akten der Gynäkologie, Radiologie und Pathologie. Dokumentiert wurden die Daten in Microsoft Excel 2010. Die Daten wurden anonymisiert. Es erfolgte eine kontinuierliche Beratung durch Herrn Sebastian Ullrich von der *.05Statistikberatung*.

2.3.1 Erhobene Parameter

2.3.1.1 Allgemeine Charakteristika

- Alter des Patienten bei Gewebeentnahme
- Geschlecht: männlich/weiblich
- Menopausalstatus bei Gewebeentnahme (bei unbekanntem Status werden alle Patienten mit einem Alter > 51 Jahre als postmenopausal festgelegt; alle Patienten < 51 Jahre sind demnach als prämenopausal eingeteilt)
- Positive Familienanamnese: ja/nein
- Die Hochrisikogruppe definiert sich nach den Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums *Familiärer Brust- und Eierstockkrebs* (6)
- Tumorrisikosprechstunde (TRS): hat der Patient vor Biopsie bereits einmal die TRS aufgesucht? ja/nein
- Maligne Vorerkrankungen der Mamma: Z.n. Mamma-Ca/ Z.n. DCIS: ja/nein, Neuerkrankt an DCIS/Ca: ja/nein, ipsi-/kontralateral, beidseits

2.3.1.2 Klinische Daten

- Seite: links/rechts
- Lokalisation: oberer äußerer Quadrant, oberer innerer Quadrant, unterer innerer Quadrant, unterer äußerer Quadrant, zentral retromammillär, > 1 Quadrant betroffen
- Tastbefund ja/nein
- Sekretion ja/nein

2.3.1.3 Diagnostische Daten

- Methode: die Bildgebung, mit der der auffällige Befund erhoben wurde: Mammographie, Sonographie, MRT-Mammographie
- Ort der Diagnostik: im Interdisziplinären Brustzentrum, auswärts in einem qualifizierten Brustzentrum, im Rahmen eines Screenings
- BIRADS: Ergebnis der Diagnostik, die zur Biopsie geführt hat
- Mikrokalk ja/nein: entweder sehr kleine amorphe Kalzifikationen, die gruppiert, regional, linear oder segmental vorliegen oder feine pleomorphe Verkalkungen, die kleiner als 0,5 mm im Durchmesser sind, sowie fein-lineare oder fein-lineare verästelte Verkalkungen, ebenfalls kleiner als 0,5 mm im Durchmesser (10). Mikrokalk in der Bildgebung, Mikrokalk im Präparat, Mikrokalk sowohl in Bildgebung als auch im Präparat

2.3.1.4 Minimalinvasive Diagnostik

- Biopsie-Methoden: Stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie, sonographisch gesteuerte Jetnadelbiopsie, MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie

- Ort der Biopsie: auswärts in einem qualifizierten Brustzentrum, im Universitätsklinikum Düsseldorf
- Histologie der Biopsie: atypische duktale Hyperplasie: ja/nein, flache epitheliale Atypie: ja/nein, lobuläre intraepitheliale Neoplasie: ja/nein, Papillom; ja/nein, Phylloides tumor: ja/nein, radiäre sklerosierende Läsion: ja/nein, andere B3-Läsionen
- Zeitraum zwischen Biopsie und OP

2.3.1.5 Auswertung der offenen Resektion

- Operationsmethode: Mamma-Probeexzision: ja/nein, Segmentresektion: ja/nein, Brusterhaltende Therapie: ja/nein, Mastektomie: ja/nein, Andere: Urban-OP, Quadranten-Resektion, Resektion der Restdrüse, Mastopexie
- Histologie der OP:
 - B2: ja/nein
 - B3: ja/nein: ADH, FEA, LIN, Papillom, Phylloides tumor, sklerosierende radiäre Läsion, andere
 - Histopathologie: maligner Befund: ja/nein
 - DCIS: ja/nein
 - Van Nuys Prognostischer Indexscore: erreichbarer Summenscore (6): 4–12 Punkte. Er bewertet die Größe des DCIS, seinen Abstand vom Resektionsrand, die pathomorphologische Klassifikation und das Alter des Patienten
 - Karzinom: ja/nein. Histologie: invasiv-duktral, invasiv-lobulär, myoepithelial
 - TNM-Klassifikation (6)
 - T-Stadium: Tis, T1, T2, T3, T4, fehlend
 - N-Stadium: NX, N0, N1, N2, N3, fehlend
 - Grading (6): gut differenziert (1), mäßig differenziert (2), schlecht differenziert (3)
 - Hormon-Rezeptorstatus:
Definition: als positiv gewertet werden gemäß des Immunreaktiven Scores nach Remmele >2 Punkte (6).
 - Östrogen-Rezeptorstatus: positiv/negativ,
 - Progesteron-Rezeptorstatus: positiv/negativ
 - HER2neu-Rezeptorstatus: positiv, Überexpression(Score-Wert 3)/ negativ oder uneindeutig, keine Überexpression(Score-Wert <3) (11)
- Weitere Behandlung: Nachresektion, Radiatio, Chemotherapie, endokrine Therapie, SNL-Resektion: ja/nein, Tumorfrei/mit Tumorzellen, Rezidiv: ja/nein

2.3.1.6 Kontrolluntersuchungen

- Zeit zwischen OP und Kontrolltermin bzw. zwischen den Kontrollterminen
- Kontrollmethode: Mammographie, Sonographie, MRT-Mammographie
- BI-RADS in den Kontrollen

2.3.2 Statistik

Alle Daten wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 für Windows (2015) analysiert. Als weitere Software wurden Excel und Word für Mac 2011, Version 14.6.9 von Microsoft verwendet. Zusätzlich wurden mit Hilfe von Excel Graphiken erstellt.

2.3.2.1 Deskriptive Statistik

Es wurden die Verteilungen von stetigen und kategorialen Variablen analysiert und/oder mit Excel Diagrammen dargestellt.

Stetige Variablen: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite

Kategoriale Variablen: Häufigkeiten von einzelnen Ausprägungen, Balkendiagramme und Histogramme.

2.3.2.2 Statistische Tests

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden statistische Tests verwendet, deren Ziel es war über die Beibehaltung oder Ablehnung der Nullhypothese zu entscheiden. Bei diesen Tests gibt der so genannte p-Wert die maximale Wahrscheinlichkeit an, die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen, obwohl sie gültig ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (das Signifikanzniveau α) wurde hierfür vor Durchführung der Tests auf 5% festgelegt. α ist hierbei der Fehler 1. Art, der besagt, dass die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wurde, obwohl keinerlei Unterschiede zwischen der Null- und der Alternativhypothese vorlagen. Um die Nullhypothese zu verwerfen, muss der p-Wert kleiner 0,05 sein. Bei der Berechnung des Signifikanzniveaus wurden Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ als signifikant erachtet.

- Der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilks-Test wurden verwendet, um zu überprüfen, ob in einer Stichprobe eine Normalverteilung vorlag oder nicht.
- Die Kreuztabelle und der Chi²-Unabhängigkeitstest nach Pearson dienen der Überprüfung, ob zwei kategoriale Merkmale einer Stichprobe stochastisch unabhängig waren, das heißt, ob sich die Häufigkeitsverteilung einer kategorialen Variablen von einer theoretisch angenommenen Verteilung unterscheidet. Allerdings darf der Erwartungswert bei höchstens 20% der Kategorien < 5 betragen. Bei einem Erwartungswert < 5 in > 20 % der Felder wurde der Exakte Fisher Test verwendet.

- Binär-logistische Regressionsanalyse: Sie wurde angewendet, um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen, binären Variablen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen bestand. Binär bedeutet, dass nur zwei Ausprägungen (hier: Malignität ja/nein, kodiert als 1/0) vorhanden sind. Untersucht wird hierbei der Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit, dass der Wert 1 eintritt, und den unabhängigen Variablen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs

In dieser Studie wurden im Zeitraum zwischen dem 1.1.2009 und dem 31.12.2016 175 Patienten untersucht. Unter ihnen befanden sich drei Männer. Bei den Patienten wurden 192 Biopsien untersucht. In einem Fall (0,4%) vereinte ein Patient drei Biopsien auf sich, bei 15 Patienten (7,8%) lagen jeweils zwei Biopsien vor (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Biopsiezahl pro Patient

Biopsiezahl pro Patient

	Absolut	Prozent
Patientenzahl gesamt	175	100 %
Patienten mit 1 Biopsie	159	90,8 %
Patienten mit 2 Biopsien	15	8,6 %
Patienten mit 3 Biopsien	1	0,6 %

Waren bei einem Patienten beide Brüste betroffen, so wurde jede Seite einzeln gezählt und gewertet. Dies war bei acht Patienten der Fall (4,2 %). Bei fünf von ihnen traten die Befunde zeitgleich auf, bei dreien in zeitlichem Abstand – einmal nach acht Monaten, einmal nach zwei und einmal nach drei Jahren.

Fanden sich in einer Brust B3-Läsionen an unterschiedlicher Lokalisation, so wurden diese auch getrennt bewertet. Dies betraf drei Frauen (1,6 %).

Bei vier Frauen (2,1 %) traten im zeitlichen Ablauf mehr als eine B3-Läsion in derselben Brust auf– auch hier wurde jede Läsion getrennt bewertet.

Bei der Patientin mit drei Biopsien waren beide Brüste betroffen und in einer Brust waren zusätzlich zwei Befunde an unterschiedlicher Lokalisation zeitlich nacheinander.

3.1.1 Alter der Patienten

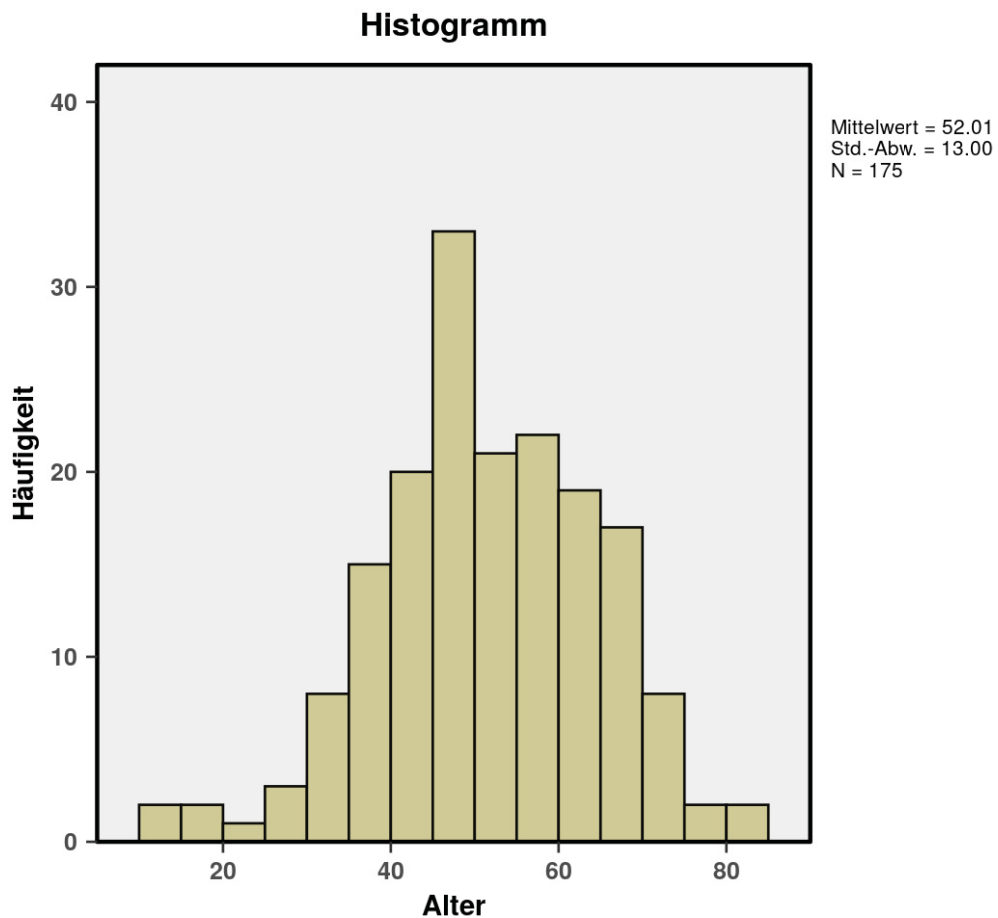


Abb. 13: Altersverteilung

Einen Überblick über die Altersverteilung der Patienten zeigt Abbildung 13. Das mittlere Alter lag bei 52 Jahren (SD = 13,83) mit einer Spannweite von 13–83 Jahren. Bei der Überprüfung auf Normalverteilung des Alters ergab sich keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p > 0,05$.

3.1.2 Geschlecht der Patienten

189 Biopsien (98,4 %) wurden bei Frauen entnommen, drei Biopsien (1,6 %) bei Männern. Die Charakteristika dieser drei Fälle zeigt Tabelle 2:

Tabelle 2: Charakteristika der männlichen Betroffenen mit einer B3-Läsion

		Fall 1	Fall 2	Fall 3
Anamnese	Alter	65	64	60
	Hochrisikogruppe	nein	nein	ja
Klinik	Tastbefund	nein	ja	ja
	Sekretion	ja	nein	ja
Diagnostik	Methode	Sono	Sono	Sono
	BI-RADS	-	5	4
	Mikrokalk	nein	nein	ja
Biopsie	Methode	Jetnadel	Jetnadel	Jetnadel
	Histologie	Papillom	Granularzelltumor	Papillom
Offene Resektion	Methode	Mamma-PE	Segmentresektion	Ablatio
	Histologie	Papillom	Granularzelltumor	Papillom

3.1.3 Menopausal-Status der Patientinnen

Bei 90 Biopsien (47,6%) war die Patientin zum Zeitpunkt der Biopsie prämenopausal, bei 99 Biopsien (52,4%) postmenopausal. Bei einem in den Akten nicht näher definierten Menopausal-Status wurde die Trennlinie gemäß der Untersuchung zum durchschnittlichen Alter der Frauen in der westlichen Gesellschaft beim Eintritt in die Menopause von AM. Cheung et al. 2004 beim 51. Lebensjahr gezogen (62).

Drei Patienten waren aus dieser Einteilung ausgeschlossen, da sie als Mann keinen Menopausal-Status hatten.

3.1.4 Hochrisikogruppe nach den Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums *Familiärer Brust- und Eierstockkrebs*

Die Hochrisikogruppe definiert sich nach den Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums *Familiärer Brust- und Eierstockkrebs* (6).

Bei 148 Fällen (77,1 %) trafen diese Kriterien nicht zu.

Laut Recherche der Daten waren 44 (22,9 %) Biopsien von Patienten, die laut Einschlusskriterien der Hochrisikogruppe angehörten. Allerdings waren nicht alle diesbezüglich getestet worden. 21 (47,7 %) Biopsien stammten von Patienten, welche regelmäßig die Tumorrisikostunde der Frauenklinik besuchten, 23 Biopsien (52,3%) waren von Patienten, die sich dort nicht vorgestellt hatten.

3.1.5 Maligne Vorerkrankungen der Mamma

In 143 Fällen (74,5 %) war die Eigenanamnese blande bezüglich des Auftretens eines malignen Befundes. In 49 Fällen (25,5 %) waren bereits maligne Befunde aufgetreten. Ihre Gliederung ist Abbildung 14 zu entnehmen.

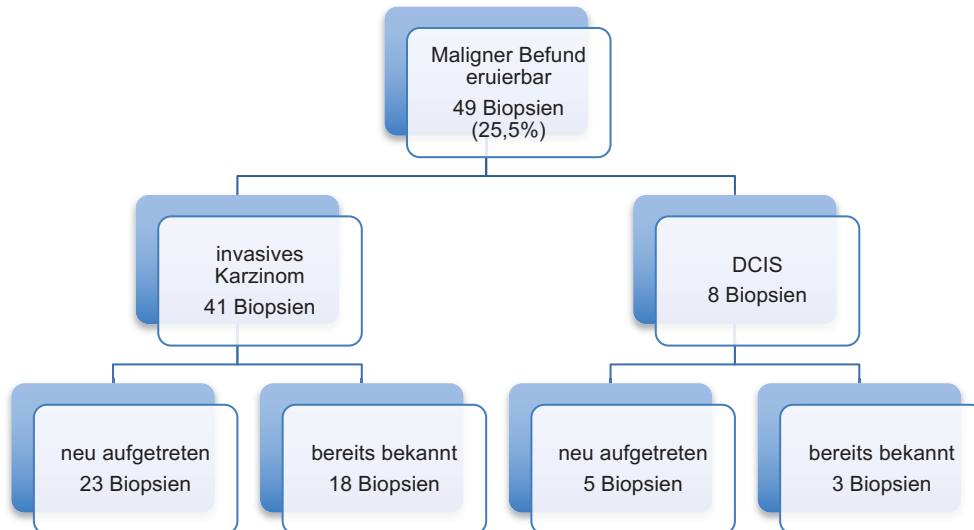


Abb. 14: Maligne Vorbefunde in der Kohorte

3.2 Klinische Daten

3.2.1 Seitenvergleich der B3-Läsionen

Von den 192 B3-Läsionen befanden sich 100 (52,1 %) in der linken Brust und 92 (47,9 %) in der rechten Brust.

3.2.2 Lokalisation der B3-Läsionen

Um die Lokalisation innerhalb der Brust genauer festzulegen, wurde die Brust in Quadranten unterteilt sowie in ein zentrales, retromamilläres Areal. Es zeigte sich, dass mit 74 Fällen (38,5 %) die meisten Befunde im oberen äußeren Quadranten zu finden waren. Im unteren äußeren Quadranten fanden sich 39 (20,3 %) Fälle, im unteren inneren Quadranten 25 (13 %) Fälle und im oberen inneren Quadranten waren 31 (16,1 %) B3-Läsionen aufgetreten. Bei 16 (8,3 %) war der Befund zentral/retromamillär. Bei sieben Fällen (3,6 %) war mehr als ein Quadrant betroffen (siehe Abbildung 15).

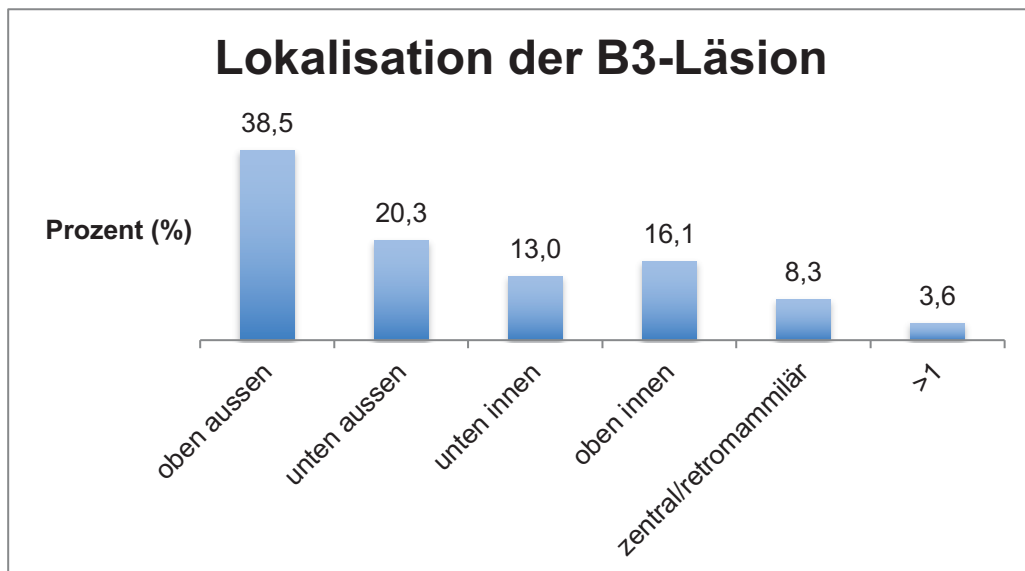


Abb. 15: Lokalisation der B3-Läsion

3.2.3 Tastbefund der Mammae

In 46 (24,0 %) Fällen war der Auslöser für eine weitere Diagnostik ein auffälliger Tastbefund, bei 146 (76,0 %) war der Tastbefund unauffällig.

3.2.4 Mamillensekretion

22 Fälle (11,5 %) fielen durch eine Sekretion aus der Mamille auf, 170 Fälle (88,5 %) waren diesbezüglich unauffällig. In neun der Fälle mit Sekretion (40,9 %) lag ein klares Sekret vor, in neun Fällen (40,9 %) handelte es sich um ein blutiges Sekret und in vier Fällen (18,2 %) wurde das Sekret als milchig beschrieben. In elf Fällen (50,0 %) wurde eine Zytologie angefordert– in keinem dieser Fälle lag ein zweifelhafter Befund bezüglich der Malignität der Zellen vor.

3.3 Bildgebende Diagnostik

3.3.1 Art der Diagnostik

85 Fälle (44,3 %) sind im Zuge einer Mammographie auffällig geworden. Bei 70 Fällen (36,5 %) war die Sonographie die Bildgebung, in der ein Biopsie-pflichtiger Befund erhoben wurde und in 37 Fällen (19,3 %) führte ein MRT zu einer weiteren minimalinvasiven Diagnostik.

3.3.2 Ort der Diagnostik

Bei 106 Biopsien (55,2 %) wurde die diagnostische Methode, die den behandlungsbedürftigen Befund erbrachte (Mammographie, Sonographie oder MRT), im interdisziplinären Brustzentrum durchgeführt, bei 86 Biopsien (44,8 %) außerhalb; davon bei 50 Biopsien (20,0 %) im Rahmen eines Screenings.

3.3.2.1 Ort der Mammographie/Detektionsrate im Rahmen des Screenings

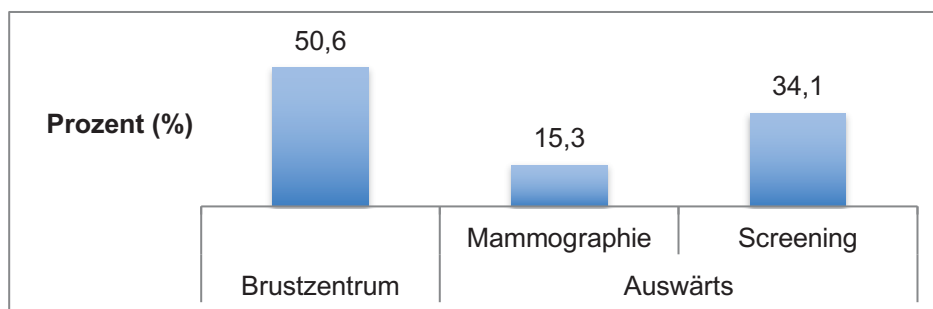


Abb. 16: Ort der durchgeführten Mammographie

In 43 Fällen (50,6 %) kamen die Patienten direkt ins Brustzentrum und die Diagnostik, die zur Indikation einer Stereotaxie führte, wurde hier durchgeführt. In 42 Fällen (49,4 %) fand bereits außerhalb des Brustzentrums eine Mammographie statt. Von diesen 42 Fällen waren 29 Fälle (34,1 %) im Rahmen eines Screenings auffällig geworden und 13 Fälle (15,3 %) in einer Mammographie außerhalb der Frauenklinik im Rahmen der individuellen Vorsorgeuntersuchung (siehe Abbildung 16).

3.3.3 BI-RADS-Einteilung der verschiedenen diagnostischen Methoden

Tabelle 3: BI-RADS -Einteilung in den verschiedenen Biopsiegruppen

	Mammographie (%)		Sonographie (%)		MRT (%)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
BI-RADS 0	6	7,1	2	2,9	1	2,7
BI-RADS 1	0	0,0	1	1,4	0	0,0
BI-RADS 2	3	3,5	3	4,3	3	8,1
BI-RADS 3	5	5,9	23	32,9	0	0,0
BI-RADS 4	54	63,5	28	40,0	27	73,0
BI-RADS 5	1	1,2	4	5,7	1	2,7
BI-RADS 6	1	1,2	0	0,0	2	5,4
Fehlend	15	17,6	9	12,9	3	8,1
Gesamt	85	100,0	70	100,0	37	100,0

Die BI-RADS-Befunde in der Stereotaxiegruppe wurden entweder im Rahmen einer Mammographie in der Frauenklinik gestellt oder bei einer Mammographie, die nicht im Rahmen des Screenings durchgeführt wurde. Beim Screening findet grundsätzlich keine Einteilung nach BI-RADS statt. Die genauen BI-RADS-Befunde sind Tabelle 3 zu entnehmen.

3.3.4 Auftreten von Mikrokalk in Bildgebung oder Histologie

In 102 Fällen (55,1 %) wurde entweder in der bildgebenden Diagnostik und/oder in der Histologie Mikrokalk gefunden, 83 Fälle (44,9 %) waren frei von Mikrokalk. Sechs Fälle (3,1 %) konnten nicht auf Mikrokalk überprüft werden, da ausschließlich eine Sonographie durchgeführt worden war und in einem Fall (0,5 %), in dem ein MRT zielführend war, fehlte eine Angabe bezüglich des Vorhandenseins von Mikrokalk.

3.3.4.1 Auftreten von Mikrokalk in den verschiedenen Biopsiegruppen

Tabelle 4: Mikrokalk in den verschiedenen Biopsiegruppen

	Mikrokalk						Gesamt		p-Wert
	ja		nein		fehlend				
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	
Stereotaxie	80	94,1%	5	5,9%	0	0,0%	85	100	0,001
Sono-Stanze	11	15,7%	53	75,7%	6	8,6%	70	100	
MRT-Stanze	12	32,4%	24	64,9%	1	2,7%	37	100	

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Biopsiemethode und dem Auffinden von Mikrokalk in Bildgebung oder Histologie mit $p = 0,001$ (siehe Tabelle 4). 94,1 % aller Gewebeproben aus der Stereotaxie wiesen Mikrokalk auf. In der sonographisch gesteuerten Biopsiegruppe trat Mikrokalk in 17,0 % der Fälle auf und in der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsie war in 33,3% der Fälle Mikrokalk vorhanden. Somit war bei der stereotaktischen Biopsie in signifikant mehr Fällen Mikrokalk nachweisbar als bei den zwei anderen Methoden.

3.4 Minimalinvasive Diagnostik

Bei abklärungswürdigem Befund in der bildgebenden Diagnostik wurde bei den Patienten leitliniengerecht (6, 11) eine Gewebeprobe per Biopsie entnommen.

3.4.1 Biopsiemethoden

Insgesamt wurden 15 Biopsien (7,8 %) außerhalb des Interdisziplinären Brustzentrums durchgeführt und 177 (92,2 %) Gewebeproben wurden vor Ort entnommen.

In 85 Fällen (44,3 %) wurde das Gewebe per Stereotaxie entnommen. 77 (90,6 %) dieser Biopsien wurden in der Frauenklinik durchgeführt und acht (9,4 %) Biopsien fanden ausserhäuslich statt. Diese acht Biopsien wurden alle nach einer Screening-Mammographie durchgeführt.

In 70 Fällen (36,5 %) wurde die minimalinvasive Diagnostik sonographisch gesteuert durchgeführt. Die Gewebeentnahme fand dann als Jetnadelbiopsie statt. In 65 Fällen (92,9 %) wurde diese Biopsie im Brustzentrum durchgeführt, in fünf Fällen (7,1 %) fand die Gewebeentnahme bereits außerhalb statt und der Patient kam erst zur Beratung und zur anschließenden offenen Probenentnahme in die Frauenklinik.

In 37 Fällen (19,3 %) wurde das Gewebe in einer MRT-gesteuerten Vakuumbiopsie entnommen. In 35 dieser Fälle (94,6 %) wurde diese Biopsie im Brustzentrum durchgeführt, in zwei Fällen (5,4 %) wurde das Gewebe bereits außerhalb entnommen und die Patienten kamen erst zur Beratung und zur anschließenden offenen Resektion in die Frauenklinik (siehe Abbildung 17).

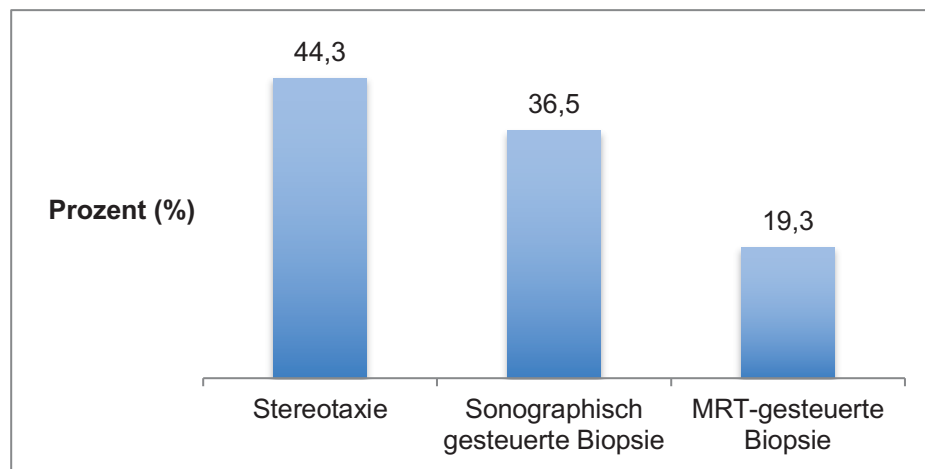


Abb. 17: Biopsiemethoden

3.4.2 Histologie nach minimalinvasivem Verfahren

Nach auffälligem BI-RADS und/oder auffälligem klinischen Befund wurde bei den 192 Fällen jeweils eine Biopsie durchgeführt, um auch histologisch den Befund zu überprüfen

3.4.2.1 Histologie nach minimalinvasivem Verfahren (Gesamtgruppe)

In der Gesamtgruppe zeigte sich folgende Verteilung der B3-Läsionen:

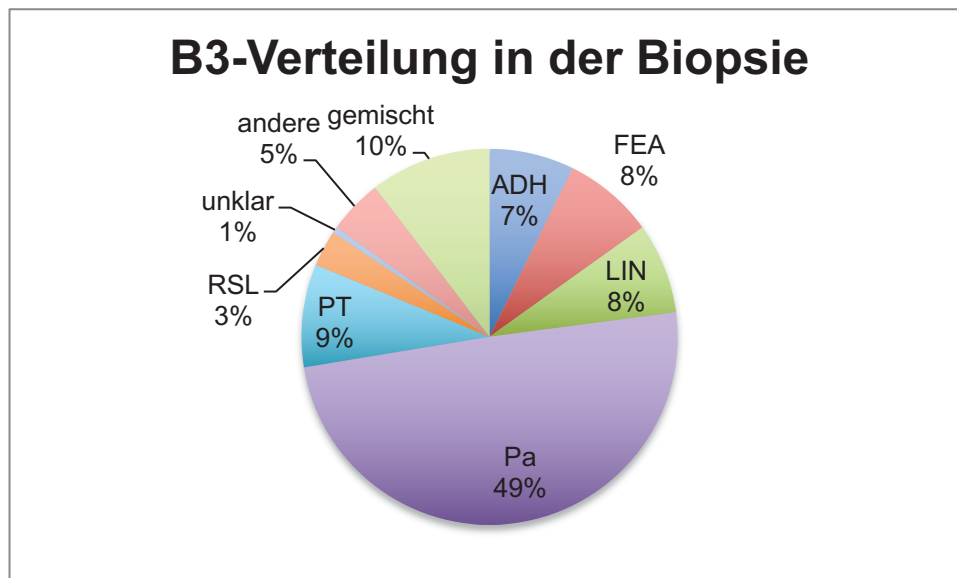


Abb. 18: Verteilung der B3-Befunde nach minimalinvasivem Verfahren in der Gesamtgruppe

Den größten Anteil nahmen die Papillome ein, die in 95 Fällen (49,5 %) detektiert worden waren. In 17 Fällen (8,9 %) wurde ein Phylloidestumor gefunden, in jeweils 15 Fällen (7,8 %) eine FEA und eine LIN, in 14 Fällen (7,3 %) wurde eine ADH festgestellt und in sechs Fällen (3,1 %) eine RSL (siehe Abbildung 18).

Die als *unklar* titulierte B3-Läsion war in den Akten nicht genauer definiert.

Bei den unter *Andere* aufgeführten neun B3-Läsionen handelt es sich um

- drei fibroepitheliale Tumore,
- eine Epithelproliferation (nicht genauer von der Pathologie benannt, auswärts biopsiert),
- eine Proliferation tubulärer Drüsen,
- einen myofibroblastischen Tumor,
- ein Adenomyoepitheliom,
- einen Granularzelltumor (er zeigte sich in der Biopsie als onkozytär differenzierte Proliferation mit feingranulierten PAS-positiven Zellen und mit fraglicher Malignität- deshalb erfolgte eine Einstufung als B3-Läsion)

- eine pregnancy-like Hyperplasie mit Atypien oder Lappchenkanzerisierung (dies konnte in der Pathologie nicht genau bestimmt werden).

Gemischte Befunde: In 20 Fällen (10,4 %) traten bei Gewebe-Entnahme mehr als eine B3-Läsion auf. Diese setzten sich wie folgt zusammen:

In drei Fällen (15,0 % der gemischten Befunde) war eine ADH mit einer FEA vorhanden. In sechs Fällen (30,0 %) trat neben einer ADH auch ein Papillom auf, in einem Fall (5,0 %) ergab sich sowohl eine LIN als auch ein Papillom-Befund, in acht Fällen (40,0 %) konnte eine radiäre sklerosierende Läsion und ein Papillom gefunden werden und in zwei Fällen waren sogar drei verschiedene B3-Läsionen vorhanden: in einem Fall (5,0 %) handelte es sich hierbei um eine ADH, eine FEA und eine LIN und in dem anderen Fall (5,0 %) um eine ADH, eine FEA und ein Papillom.

3.4.2.2 Verteilung der B3-Läsionen nach Durchführung der verschiedenen minimalinvasiven Methoden

Tabelle 5: Verteilung der B3-Läsionen nach Durchführung der verschiedenen minimalinvasiven Methoden

B3-Läsion	Stereotaxie		Jetnadelbiopsie		MRT-Vakuumbiopsie		p-Wert
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	
ADH	10	11,8 %	0	0,0 %	4	10,8 %	0,009
FEA	12	14,1 %	1	1,4 %	2	5,4 %	0,007
LIN	5	5,9 %	3	4,3 %	7	18,9 %	0,021
Pa	39	45,9 %	39	55,7 %	17	45,9 %	0,586
PT	1	1,2 %	15	21,4 %	1	2,7 %	0,001
RSL	2	2,4 %	2	2,9 %	2	5,4 %	0,693
Andere	4	4,7 %	5	7,1 %	1	2,7 %	0,593
Gemischt	12	14,1 %	5	7,1 %	3	8,1 %	0,323
Gesamt	85	100,0 %	70	100,0 %	37	100,0 %	

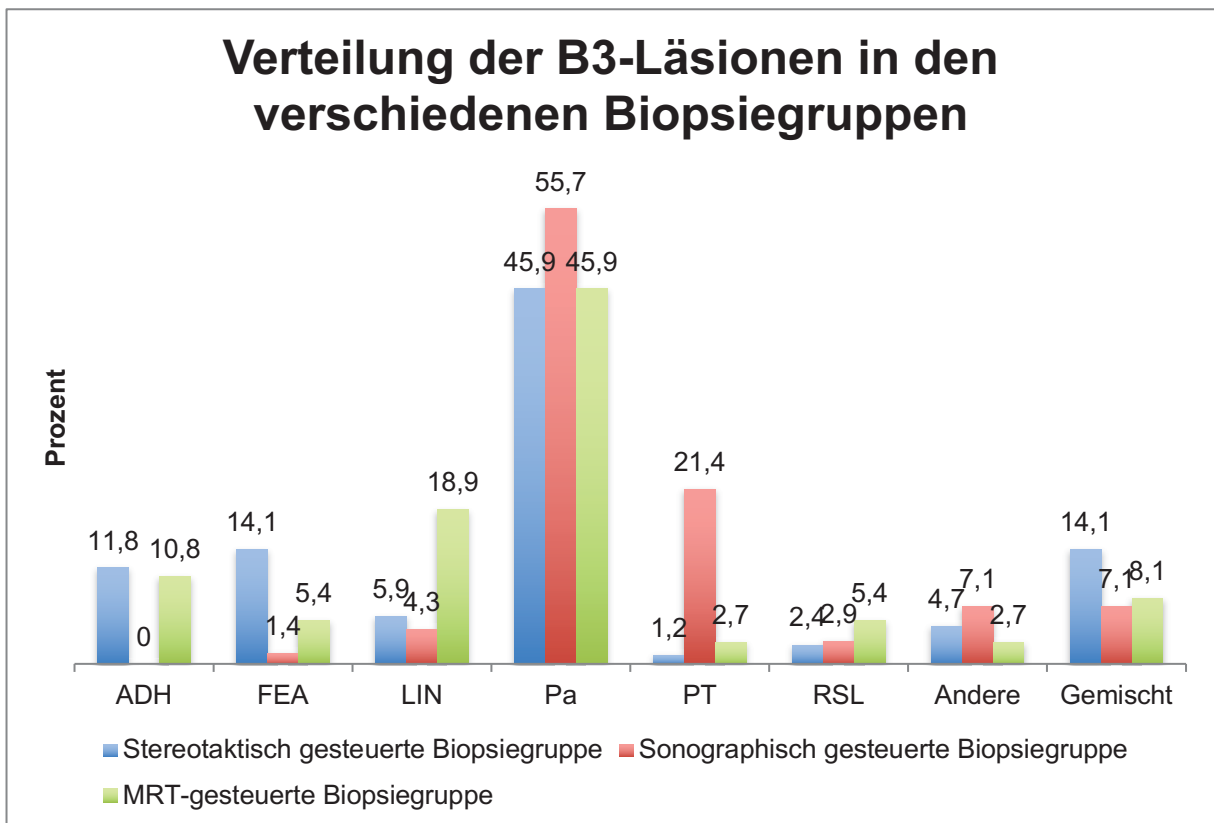


Abb. 19: B3-Verteilung in den verschiedenen Biopsiegruppen

Es zeigt sich bei ausgewählten B3-Läsionen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Wahl der Diagnostik-Methode und der darauffolgenden Art der Gewebeentnahme und der Art der B3-Läsion. Dieser Zusammenhang stellte sich bei den ADH-Befunden als signifikant dar ($p = 0,009$). Hier wurde in zehn Fällen (71,4 %) das Gewebe stereotaktisch entnommen und in vier Fällen (28,6 %) MRT-gesteuert. In keinem Fall wurde eine ADH per sonographisch gesteuerter Jetnadelbiopsie detektiert. In zwölf von 15 Fällen (80,0 %) wurde die FEA stereotaktisch gesichert – auch hier war der Zusammenhang als signifikant ($p = 0,007$) zu bezeichnen. Auch bei der LIN zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,02$): in 33,3 % wurde diese Läsion in der Stereotaxie gefunden, in 20,0 % in der Jetnadelbiopsie und in 46,7 % in der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsie. Die MRT-geführte Gewebeentnahme scheint also laut unserer Studie besonders geeignet zu sein eine LIN zu detektieren.

Der Phylloides tumor wurde in 15 Fällen (88,2 %) unter sonographischer Kontrolle biopsiert – auch hier ist der Zusammenhang zwischen der Detektionsmethode und dem Auffinden der Läsion als signifikant zu bezeichnen ($p = 0,001$). Bei den anderen B3-Läsionen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Biopsie-Methode und der B3-Läsion feststellen.

Stereotaxie: Bei den *anderen* B3-Läsionen handelte es sich in einmal um einen fibroepithelialen Tumor, in einem Fall benannte die Pathologie den Befund als Epithelproliferation und im dritten Fall handelte es sich um eine Proliferation tubulärer Drüsen.

Jetnadelbiopsie: Bei den fünf Fällen, in denen andere B3-Läsionen aufgetreten waren, handelte es sich um einen myofibroblastischen benignen Tumor, der infiltrierend wuchs, ein Myoepitheliom, zwei fibroepitheliale Tumore und ein Granularzelltumor.

MRT-Vakuumbiopsie: Bei der nicht weiter definierten B3-Läsion handelte es sich um die von der Pathologie als *pregnancy-like Hyperplasie mit Atypien* oder *Läppchenkanzerisierung* beschriebene Läsion.

3.4.2.3 Auftreten eines Tastbefundes bei den verschiedenen B3-Läsionen

Tabelle 6: Auftreten eines Tastbefundes bei den verschiedenen B3-Läsionen

B3-Läsion	Tastbefund				Gesamt		p-Wert
	ja		nein		Absolut	Prozent	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent			
ADH	1	7,1 %	13	92,9 %	14	100 %	0,126
FEA	1	7,7 %	12	92,3 %	13	100 %	0,318
LIN	3	20,0 %	12	80,0 %	15	100 %	0,715
Pa	19	20,0 %	76	80,0 %	95	100 %	0,190
PT	12	70,6 %	5	29,4 %	17	100 %	0,001
RSL	0	0,0 %	6	100,0 %	6	100 %	0,163
Gemischt	6	30,0 %	14	70,0 %	20	100 %	0,701
Andere	4	40,0 %	6	60,0 %	10	100 %	

Beim Auswerten der einzelnen B3-Läsionen ergab sich nur bei der Gruppe der Phylloidestumoren in der Biopsie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der B3-Läsion und dem Auftreten eines positiven Tastbefundes ($p = 0,001$) (siehe Tabelle 6). Bei 70,6 % der Fälle mit einem Phylloidestumor war dieser durch einen Tastbefund auffällig geworden, bei 19,4 % nicht.

3.4.2.4 Auftreten von Sekretion bei den verschiedenen B3-Läsionen

In 20 der 22 Fälle (90,9 %) mit einer auffälligen Sekretion lag ein reiner Papillombefund vor, in einem Fall (4,5 %) eine Kombination aus einem Papillom und einer radiären sklerosierenden Läsion und bei einem weiteren Fall lag ein undefinierter B3-Befund vor. Es zeigte sich

ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sekretion aus der Mamille und dem Vorhandensein eines Papilloms mit $p = 0,001$ gegenüber den Fällen ohne einen Papillombefund.

3.4.2.5 Auftreten von Mikrokalk bei den verschiedenen B3-Läsionen (Gesamtgruppe)

Die folgenden Einzelauswertungen der B3-Läsionen in der Gesamtgruppe erfolgten jeweils unter Ausschluss der gemischten Läsionen. Nur die reinen B3-Läsionen wurden ausgewertet (Siehe Tabelle 7). Die gemischten Befunde wurden gesondert betrachtet.

Tabelle 7: Auftreten von Mikrokalk bei den verschiedenen B3-Läsionen

	Mikrokalk					Gesamt		p-Wert
	ja		nein		fehlend			
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent		
ADH	11	78,6 %	2	14,3 %	1	14	100 %	0,021
FEA	14	93,3 %	1	6,7 %	0	15	100 %	0,001
LIN	7	46,7 %	7	46,7 %	1	15	100 %	0,794
Pa	49	51,6 %	45	47,4 %	1	95	100 %	0,721
PT	2	11,8 %	12	70,6 %	3	17	100 %	0,002
RSL	3	50,0 %	3	50,0 %	0	6	100 %	0,868
Gemischt	14	70,0 %	6	30,0 %	0	20	100 %	0,157

Es gibt einen signifikanten Zusammenhang bezüglich des Auftretens von ADH und dem Vorhandensein von Mikrokalk ($p = 0,021$). Bei 78,6 % der ADH-Befunde in der Biopsie war Mikrokalk detektiert worden, bei 14,3 % nicht. Es gibt weiterhin einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von FEA und dem Vorhandensein von Mikrokalk ($p = 0,001$). Bei 93,3 % aller FEA-Befunde in der Biopsie war Mikrokalk gefunden worden. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Phylloides tumors und dem Nicht-Vorhandensein von Mikrokalk ($p = 0,002$). Bei 70,6 % der Phylloides tumore trat kein Mikrokalk auf, bei 11,8 % war Mikrokalk vorhanden.

In den gemischten Läsionen trat in 14 von 20 Fällen (70,0 %) Mikrokalk auf. Dies schlüsselte sich wie folgt auf:

- ADH, FEA: Mikrokalk in drei Fällen (100,0 %)
- ADH, Papillom: Mikrokalk in vier (66,7 %) Fällen, in zwei Fällen (33,3 %) nicht
- LIN, Papillom: Mikrokalk in einem Fall (100,0 %)

- RSL, Papillom: Mikrokalk in vier Fällen (50,0 %), in vier (50,0 %) nicht
- ADH, FEA, LIN: Mikrokalk in einem Fall (100,0 %)
- ADH, FEA, Papillom: Mikrokalk in einem Fall (100,0 %)

3.4.2.6 Konkordanz bezüglich des Auftretens von Mikrokalk in Bildgebung und Histologie

Tabelle 8: Mikrokalk in Bildgebung und Histologie

		Häufigkeit	Prozent	gültige Prozent	Kumulierte Prozent
Gesamt	MK in Bildgeb. + Histo.	80	77,7 %	80,8 %	80,8 %
	MK nur in Bildgebung	15	14,6 %	15,2 %	96 %
	MK nur in Histologie	4	3,9 %	4 %	100 %
Fehlend	System	4	3,9 %	4 %	
	Gesamt	103	100 %		

In 80 Fällen (80,8 %) waren Bildgebung und Histologie konkordant bezüglich des Auftretens von Mikrokalk. In 15 Fällen (15,2 %) gab es keine Konkordanz zwischen Bildgebung und Histologie bezüglich der Detektion von Mikrokalk. Dieser wurde nur in der Bildgebung erkannt- in der Histologie jedoch nicht mehr nachgewiesen (siehe Tabelle 8).

Es handelte sich hierbei in sechs Fällen um Papillome, in je zwei Fällen um FEA, ADH und einen Phylloides tumor sowie einmal um eine RSL und eine LIN. In einem Fall wies der Befund sowohl eine RSL als auch ein Papillom auf. Die Malignitätsrate nach offener PE musste bei fünf (33,3 %) Biopsien hochgestuft werden zu einem malignen Befund. Hierbei handelte es sich in zwei Fällen um ein DCIS (jeweils nach Papillombefund) und in drei Fällen um ein Mammakarzinom (zwei invasiv-duktales und ein invasiv-lobuläres Karzinom).

In vier Fällen (4,0 %) war in der bildgebenden Diagnostik kein Mikrokalk aufgefallen, im Präparat konnte er jedoch histologisch erkannt werden. Der Grund hierfür ist, dass Mikrokalk, welcher < 100 µm ist, mammographisch nicht gesehen werden kann (49).

3.5 Auswertung der offenen Resektion

3.5.1 Zeitraum zwischen Biopsie und offener Resektion

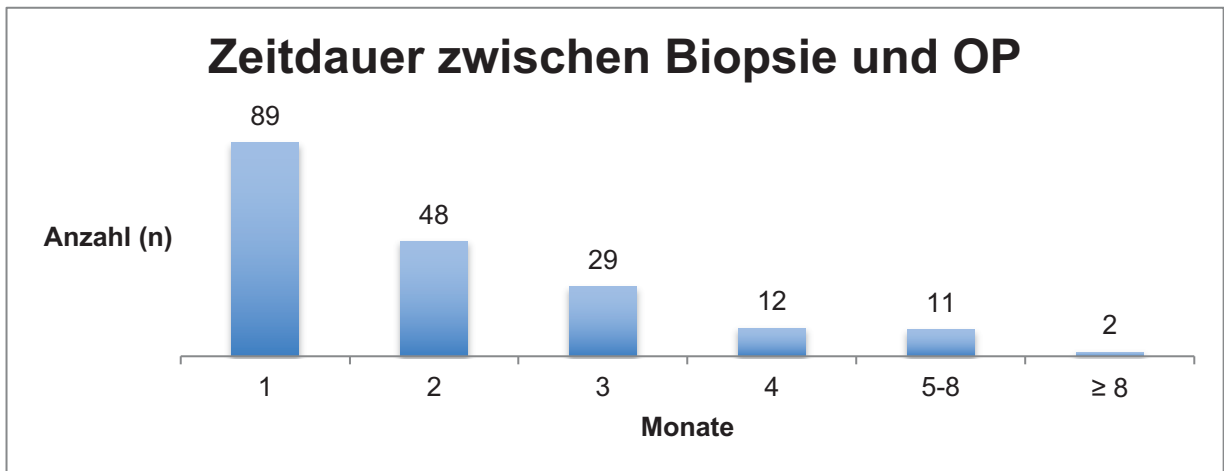


Abb. 20: Zeit zwischen Biopsie und offener Resektion

Die Zeit zwischen der Biopsie und der darauffolgenden Operation betrug im Mittelwert 7,1 Wochen SD 7,01 (Median 5, Modus 3) bei einer Spannweite von sechs Tagen bis 11,3 Monaten. Es zeigten sich folgende Zeiträume (siehe Abbildung 20):

- In 89 (46,4 %) Fällen war der Zeitraum zwischen Biopsie und Operation kürzer als ein Monat.
- In 48 (25,0 %) Fällen wurde die Operation zwischen der 5. und 8. Woche durchgeführt.
- Zwischen der 8. und 12. Woche wurden 29 (15,1 %) der Fälle operiert.
- In zwölf (6,3 %) Fällen fanden die Operationen erst nach 12 bis 16 Wochen statt.
- In elf (5,7 %) Fällen wurde die OP erst nach vier Monaten durchgeführt und
- in zwei Fällen (1,0 %) wurde diese Zeit überschritten, einmal mit 10,5 Monaten und einmal mit 11,3 Monaten.
- In einem Fall konnte die Zeit nicht ermittelt werden, da der genaue Zeitpunkt der Biopsie nicht zu eruieren war.

3.5.2 Operationsmethode

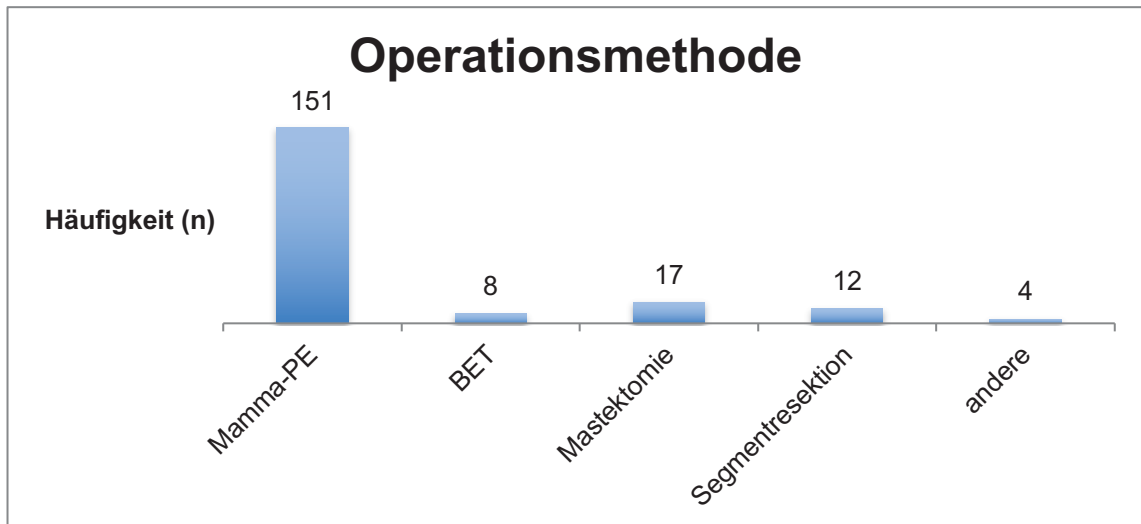


Abb: 21 - Operationsmethode

Bei einer B3-Läsion ist die Mamma-PE die Operationstechnik der Wahl. In 151 Fällen (87,6 %) wurde die offene Resektion als Mamma-PE durchgeführt. Bei unserer Kohorte wurde jedoch in 41 Fällen (21,4 %) eine andere Operationsmethode gewählt (siehe Abbildung 21):

- Segmentresektion

Dies betraf zwölf Fälle (6,3 %). Hier handelte es sich überwiegend um Befunde, welche sich über ein größeres Areal verteilten. In einem Fall war allerdings auch ein DCIS diagnostiziert worden – auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten wurde auf eine Radiatio verzichtet.

- BET

In acht Fällen (4,2 %) wurde die offene Resektion um eine Radiatio erweitert. Hierbei handelte es sich in sieben Fällen um ein bereits diagnostiziertes ipsilaterales invasiv-duktales Karzinom und in einem Fall um einen zuvor erhobenen DCIS-Befund.

- Mastektomie:

In 17 Fällen (8,9 %) wurde die Brust ganz entfernt:

In zehn Fällen wurde die Mastektomie aus prophylaktischen Gründen auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten durchgeführt. Die Daten sind Abbildung 22 zu entnehmen. In einem dieser Fälle wurde das kontralaterale Karzinom zusätzlich von ipsilateral zunehmendem Mikrokalk begleitet.

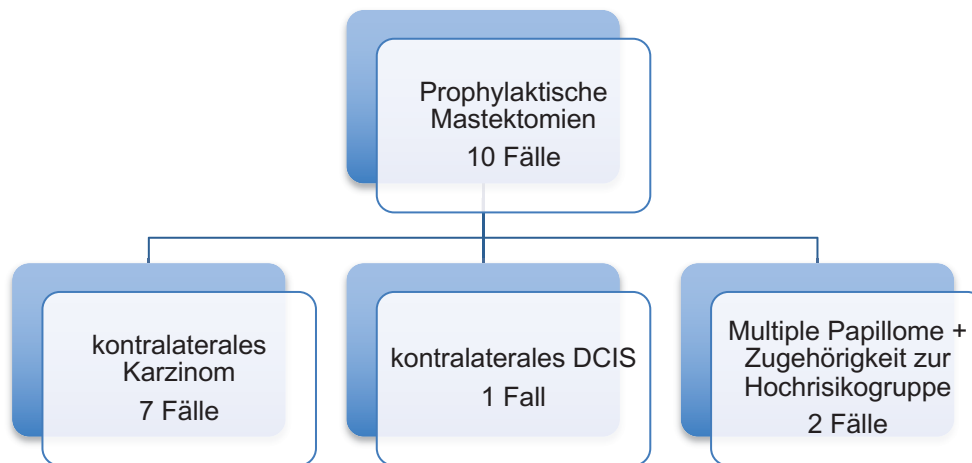


Abb. 22: Prophylaktische Mastektomie: Indikationen

Bei den verbleibenden sieben Mastektomien, die nicht aus prophylaktischen Gründen durchgeführt wurden, handelte es sich einmal um eine Fettgewebsnekrose, um einen multizentrischen Befund, um ein Rezidiv eines myoepithelialen Tumors und jeweils zweimal um ein zeitgleiches DCIS bzw. um ein zeitgleiches invasives Karzinom

- Andere

In vier Fällen (2,0 %) wurde eine der folgenden Operationsmethoden gewählt. In einem Fall wurde eine Urban-OP durchgeführt aufgrund einer Sekretion aus der Mamille, in jeweils einem Fall fand eine Quadranten-Resektion bzw. eine komplette Resektion der Restdrüse bei Z. n. Mastektomie bei weitreichender oder rezidivierender Papillomausbreitung statt und in einem Fall wurde eine Reduktionsplastik mit Mastopexie durchgeführt.

3.5.3 Histologie nach offener Resektion (Gesamtgruppe)

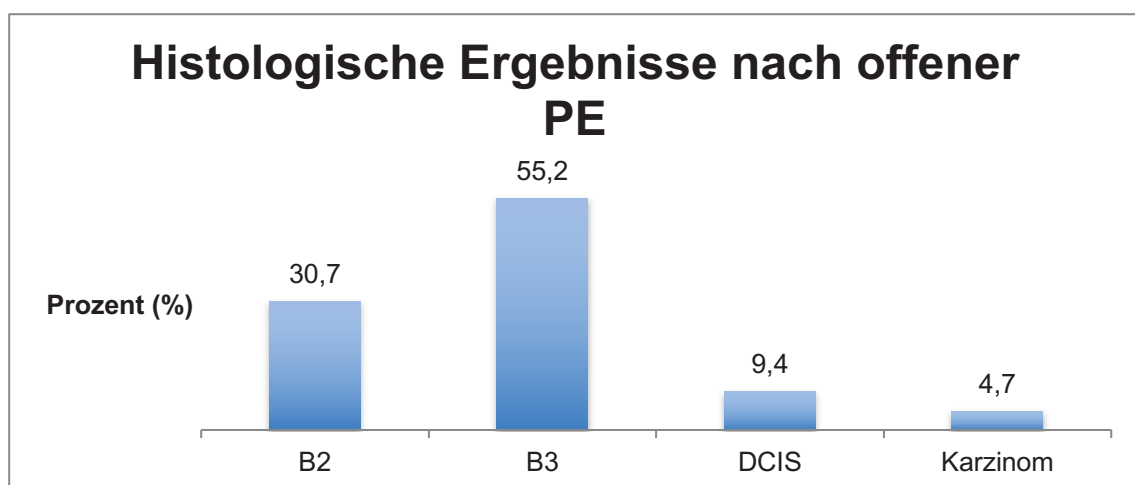


Abb. 23: Histologische Ergebnisse nach offener Resektion

In der Gesamtgruppe konnten nach offener Resektion 59 Fälle (30,7 %) zu einem benignen B2-Befund heruntergestuft werden. Hier war offensichtlich bereits durch die minimal-invasive Diagnostik das gesamte verdächtige Gewebe entfernt worden. In 106 Fällen (55,2 %) blieb auch nach offener Resektion der Befund einer B3-Läsion erhalten. In 18 Fällen (9,4 %) musste die Diagnose zu einem DCIS erweitert werden und in neun Fällen (4,7 %) fand eine Höherstufung zu einem Karzinom statt (siehe Abbildung 23). Die Malignitätsrate (also sowohl DCIS als auch Karzinombefunde) lag insgesamt bei 14,1 %.

3.5.4 Vollständige Entfernung der B3-Läsion durch die minimal-invasive Diagnostik

In insgesamt 59 Fällen (30,7 %) ist die B3-Läsion bereits in der Biopsie vollständig entfernt worden, so dass in der folgenden offenen PE der Befund von einer B3-Läsion zu einem B2-Befund heruntergestuft werden konnte.

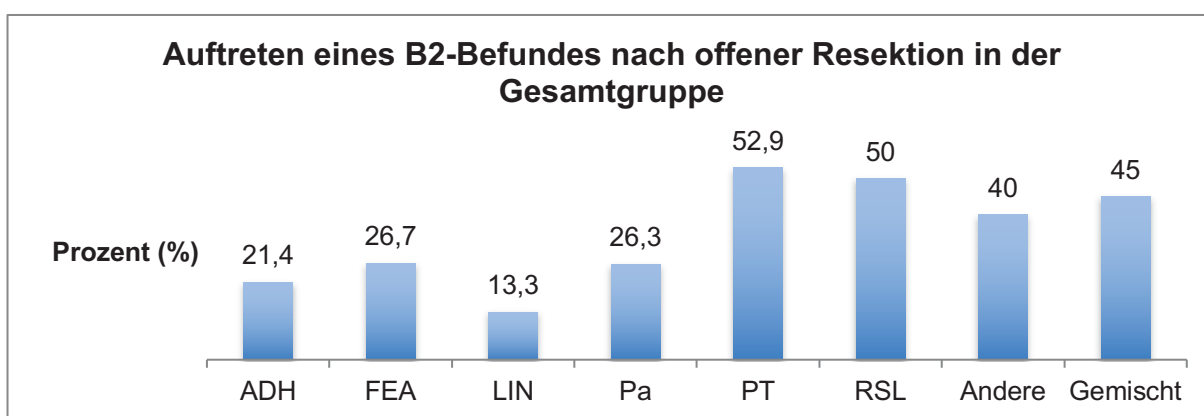


Abb. 24: Auftreten eines B2-Befundes nach offener PE in der Gesamtgruppe

Von den ADH-Läsionen konnten drei (21,4 %) bereits durch die Biopsie vollständig entfernt werden ($p = 0,511$). Bei den FEA-Befunden war das in vier Fällen (26,7 %) aufgetreten ($p = 0,830$) und bei der LIN konnten zwei Befunde (13,3 %) bereits in der Biopsie entfernt werden ($p = 0,160$). Papillome wurden in 25 Fällen (26,3 %) in der offenen PE zu einem B2-Befund heruntergestuft ($p = 0,377$) und bei den RSL war dies in drei Fällen (50,0 %) möglich ($p = 0,250$). Der einzige signifikante Wert trat bei den Phylloidestumoren auf, bei denen in neun Fällen (52,9 %) die Läsion bereits durch die Biopsie vollständig entfernt worden war ($p = 0,022$) (siehe Abbildung 24).

Tabelle 9: Herabstufen der B3-Läsion zu B2-Befund nach offener PE pro Biopsiegruppe

Vollständige Entfernung der B3-Läsion durch die minimal-invasive Diagnostik- Auftreten eines B2-Befundes nach offener Resektion						
B3-Art	Stereotaxie-Gruppe (n)		Jetnadelbiopsie-Gruppe (n)		MRT-Vakuumbiopsie-Gruppe (n)	
	Post-OP	p-Wert	Post-OP	p-Wert	Post-OP	p-Wert
	(Post-Biopsie)		(Post-Biopsie)		(Post-Biopsie)	
ADH	2 (10)	0,510	0 (0)		1 (4)	0,837
FEA	3 (12)	0,752	1 (1)	0,117	0 (2)	0,347
LIN	1 (5)	0,654	1 (3)	0,873	0 (7)	0,055
Pa	12 (39)	0,686	6 (39)	0,003	7 (17)	0,132
PT	0 (1)	0,522	9 (15)	0,003	0 (1)	0,512
RSL	1 (2)	0,501	1 (2)	0,512	1 (2)	0,510
Andere	2 (4)	0,422	1 (5)	0,660	1 (1)	0,143
Gemischt	6 (12)	0,143	1 (5)	0,660	2 (3)	0,186
Gesamt	27 (85)		20 (70)		12 (37)	

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Effektivität der einzelnen Biopsie-Methoden für das vollständige Entfernen einer B3-Läsion ($p = 0,884$).

In der Gesamtgruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Phylloides-tumor und der vollständigen Entfernung des Befundes bereits durch die Biopsie, $p = 0,022$. Bei 52,9 % der Phylloides-tumore konnte in der offenen Resektion das Gewebe als B2 eingestuft werden. Bei den Fällen ohne Phylloides-tumor waren es hingegen nur 28,3 %. In der sonographisch gesteuerten Jetnadelbiopsiegruppe zeigten sich zwei signifikante Ergebnisse: auch hier wurde der Phylloides-tumor durch die Biopsie signifikant besser entfernt, $p = 0,003$. Bei den Papillomen hingegen wurde nur in sechs von 39 Fällen (15,4 %) der Befund durch die Biopsie vollständig entfernt, während in den Fällen ohne Papillom der Befund in 13 von 26 Fällen (50%) komplett entfernt wurde, $p = 0,003$. In der Stereotaxiegruppe und in der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsiegruppe fand sich kein signifikantes Ergebnis bezüglich einer ausreichenden Resektion des B3-Gewebes bereits durch die Biopsie (siehe Tabelle 9).

3.5.5 B3-Verteilung nach offener Resektion

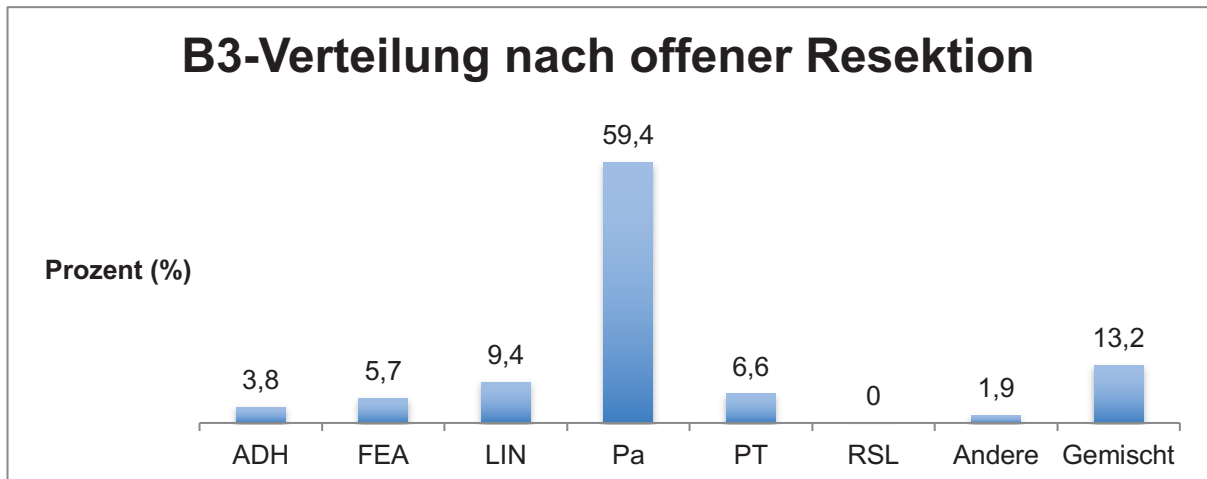


Abb. 15: B3-Verteilung nach offener Resektion

In 106 Fällen (55,2 %), bestätigte die offene Resektion den B3-Befund (siehe Abbildung 25). Die größte Gruppe dieser B3-Läsionen bildeten die Papillome mit 63 Fällen (59,4 %). Am zweithäufigsten traten mit 14 Fällen gemischte Läsionen auf (13,2 %). Die zweitgrößte B3-Gruppe war die LIN mit zehn Fällen (9,4 %). Phylloides tumore traten in sieben Fällen (6,6 %) auf, FEA in sechs Fällen (5,7 %) und ADH in vier Fällen (3,8 %). In einem Fall (0,9 %) trat ein Granularzelltumor auf und in einem Fall (0,9 %) wurde ein myofibroblastischer benigner Tumor gefunden, der infiltrierend wuchs. Beide Fälle wurden von der Pathologie als B3-Läsion eingestuft. Bei dem Granularzelltumor war hierfür der Grund, dass auch nach offener Resektion keine Malignitätskriterien nachweisbar waren. Die radiär sklerosierende Läsion war in keinem Fall nach offener Resektion isoliert vorhanden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sie nach offener Resektion nur als Mischbefund zusammen mit einer anderen B3-Läsion vorlag.

Die 14 Fälle, in denen mehr als eine B3-Läsion detektiert worden waren, gliederten sich wie folgt auf:

- In sechs Fällen handelte es sich um eine Kombination aus einer sklerosierenden radiären Läsion und einem Papillom,
- in zwei Fällen sowohl aus einer ADH als aus einer FEA,
- in zwei Fällen aus einer FEA mit einem Papillom,
- in einem Fall aus einer ADH mit einem Papillom,
- in einem Fall aus einer ADH und einer LIN,
- in einem Fall aus einer ADH mit einer sklerosierenden radiären Läsion und einem Papillom und
- in einem Fall aus einem Papillom sowohl mit einer FEA als auch einer ADH

3.5.6 Malignitätsrate der B3-Läsionen nach offener Resektion

In 27 Fällen (14,1 %) musste nach offener Resektion der B3-Befund zu einer höheren B-Klassifikation im Sinne eines DCIS oder eines invasiven Karzinoms korrigiert werden. Die genaue Aufteilung ist Abbildung 26 zu entnehmen.

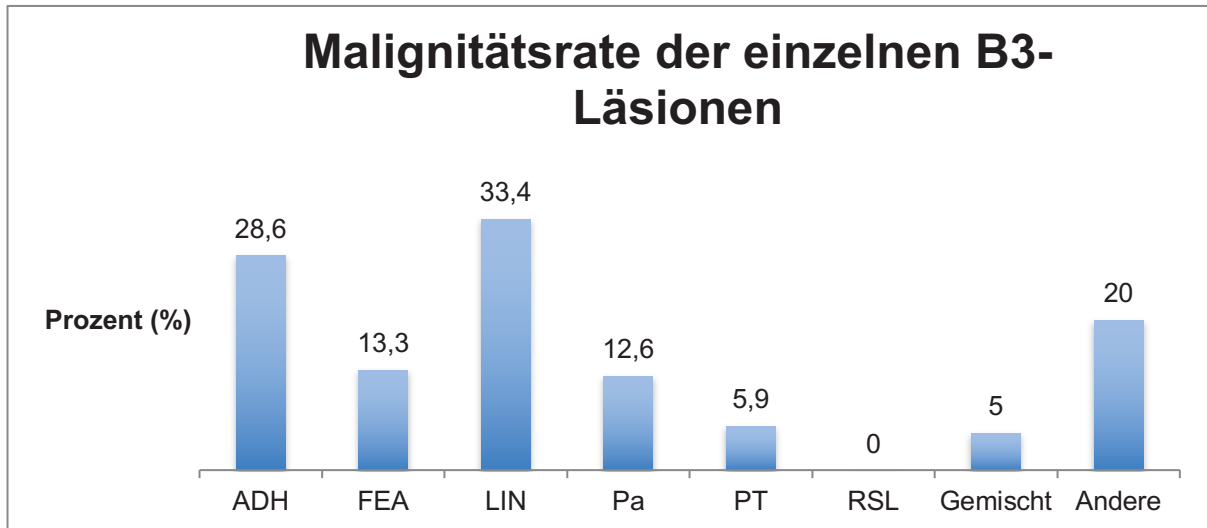


Abb. 26: Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen

Bei den ADH-Läsionen handelte es sich bei drei der vier Fälle, die hochgestuft werden mussten nach offener Resektion um ein DCIS, bei dem anderen Fall um ein invasiv-duktales Karzinom. Bei den zwei hochgestuften FEA wurde einmal ein DCIS gefunden und einmal ein invasiv-duktales Karzinom. Bei LIN wurde in der Operation drei Mal ein DCIS detektiert und in zwei Fällen ein Karzinom. Einmal handelte es sich hierbei um ein invasiv-duktales und einmal um ein invasiv-lobuläres Karzinom. Beim Papillom wurden zwölf maligne Befunde ermittelt; neun davon waren DCIS und drei waren invasiv-duktales Karzinome. Beim PT wurde in der Resektion der Befund eines invasiv-lobulären Karzinoms ermittelt und bei der RSL zeigte sich in keinem Fall die Notwendigkeit eines Upgrades. Bei den gemischten Läsionen konnte ein DCIS gefunden werden und bei den B3-Läsionen, die als *Andere* bezeichnet waren, zeigten sich jeweils ein DCIS und ein Myoepithelkarzinom.

Tabelle 10: Malignitätsrate nach offener Resektion

B3-Läsion	Maligner Befund				Gesamt Anzahl	p-Wert
	ja n (%)		nein n (%)			
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent		
ADH	4	28,6	10	71,4	14	0,143
FEA	2	13,3	13	86,7	15	0,840
LIN	5	33,3	10	66,7	15	0,039
Pa	12	12,6	83	87,4	95	0,312
PT	1	5,9	16	94,1	17	0,263
RSL	0	0	6	100	6	0,293
Gemischt	1	5	19	95	20	0,218
Gesamt	25	13,7	157	86,3	182	

Nicht beachtet wurden in Tabelle 10 die zehn B3-Befunde, die unter *Andere* geführt waren. Da diese so heterogen zusammengestellt waren, ist es nicht sinnvoll sie hier auszuwerten.

Der einzige signifikante Zusammenhang, der sich zwischen einer B3-Läsion und einem Upgrade zu einem malignen Befund nach offener Resektion darstellte, war bei der LIN nachzuweisen, $p = 0,039$. Hier scheint das Risiko eines Upgrades für Patienten mit einer LIN im Vergleich zu den Patienten mit einer anderen B3-Läsion um das 3,2-fache erhöht zu sein.

3.5.6.1 Gesamtgruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär-logistische Regression)

Tabelle 11: Gesamtgruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär-logistische Regression)

	OR (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,09 (1,04; 1,15)	0,001
Hochrisikogruppe	1,13 (0,29; 4,39)	0,860
Maligne Vorerkrankung der Mamma	0,85 (0,28; 2,62)	0,777
Mikrokalk	2,12 (0,71; 6,36)	0,180
ADH in der Biopsie	3,05 (0,68; 13,77)	0,147
FEA in der Biopsie	1,12 (0,19; 6,56)	0,900
LIN in Biopsie	5,97 (1,41; 25,19)	0,015
Phylloides tumor in der Biopsie	1,18 (0,11; 12,59)	0,891

Für die binär logistische Regressionsanalysen wurden sowohl gemischte Läsionen als auch seltenere B3-Läsion (aufgeführt unter *andere B3-Läsionen*) ausgeschlossen. Als Bezugs-B3-Läsion wurde für die Rechnung die Gruppe der Papillome gewählt. Es zeigte sich, dass es zwei signifikante Einflussfaktoren auf die Malignitätsrate in der OP nach dem Auftreten einer B3-Läsion in der Biopsie gibt. Signifikant war der Einfluss des Alters, **p = 0,001**. Bei den verschiedenen B3-Läsionen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu der Vergleichsgruppe des Papilloms bei der Gruppe, bei welchen in der Biopsie eine LIN gefunden worden war; **p = 0,015**. Alle anderen Risikofaktoren (Hochrisikogruppe, maligne Vorerkrankungen der Mamma und Mikrokalk) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines malignen Befundes in der OP. Auch die B3-Läsionen ADH, FEA und Phylloides tumor zeigten keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabelle 11).

Tabelle 12: Auswertung der Gesamtgruppe unter Berücksichtigung der gemischten Läsionen (binär-logistische Regression)

	OR (95% CI)	p-Wert
Alter	1,07 (1,03; 1,12)	0,002
Hochrisikogruppe	1,18 (0,36; 3,83)	0,783
Maligne Vorerkrankungen der Mamma	1,06 (0,38; 2,98)	0,912
Mikrokalk	1,64 (0,63; 4,27)	0,311
≥ 2 B3-Läsionen	0,21 (0,02; 1,77)	0,151

Für das Auswerten der gemischten Läsionen (siehe Tabelle 12) wurden die Gruppen der selteneren B3-Läsionen ausgeschlossen. Das Auftreten von mehr als einer B3-Läsion in der Biopsie scheint keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines malignen Befundes in der OP zu haben ($p = 0,132$). Auch hier ist der einzige signifikante Einfluss beim Alter zu verorten (**p = 0,002**).

3.5.7 Zusammenhang zwischen Biopsiemethode und möglichem Upgrade nach offener Resektion

In der Gruppe, die stereotaktisch gesteuert biopsiert wurde, erfolgte nach offener Resektion bei 13 von 85 Fällen (15,3 %) ein Upgrade zu einem malignen Befund. In der Gruppe der sonographisch gesteuerten Jetnadelbiopsien wurde nach offener Resektion bei neun von 70 Fällen (12,9 %) ein DCIS oder Karzinom gefunden und in der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsie-Gruppe ergab sich bei fünf von 37 Fällen (13,5 %) ein B5-Befund (DCIS oder Karzinom). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Biopsiemethode, mit der die B3-Läsion detektiert worden war und dem Risiko eines malignen Befundes in der OP ($p = 0,905$).

3.5.8 Histologie nach offener Resektion (Stereotaxiegruppe)

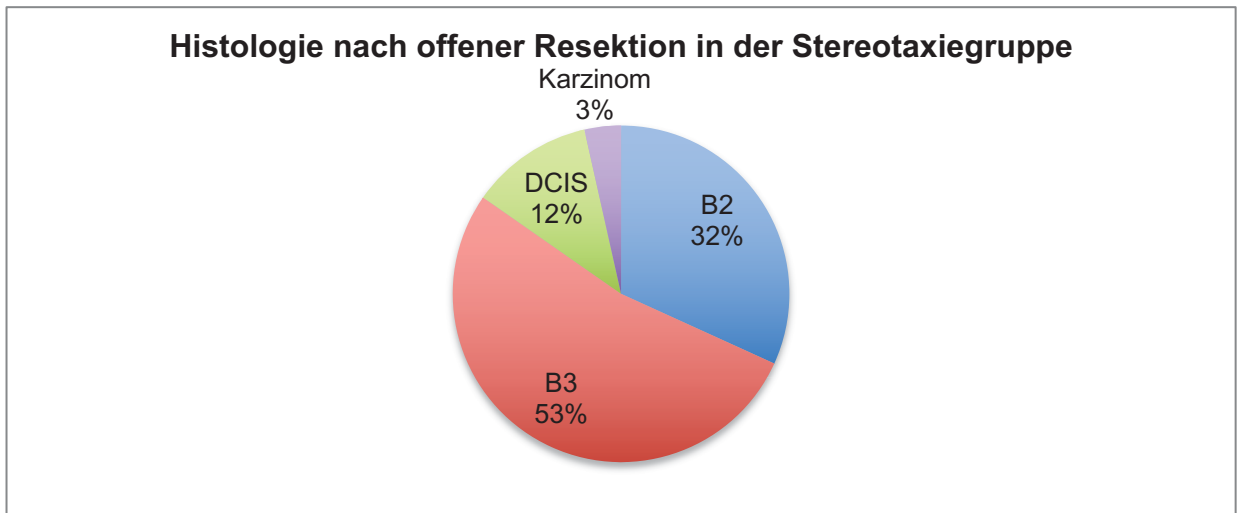


Abb. 27: Histologie nach offener Resektion (Stereotaxiegruppe)

In der Stereotaxiegruppe konnten 27 Fälle zu einem B2-Befund heruntergestuft werden, in 45 Fällen blieb eine B3-Läsion erhalten und in 13 Fällen musste eine Höherstufung erfolgen – zehn Mal zu einem DCIS und drei Mal zu einem Karzinom (Prozentangaben siehe Abbildung 27).

B3-Verteilung: In der Stereotaxiegruppe wurde nach offener Resektion mit 23 Fällen (41,1 %) am häufigsten ein Papillom gefunden. Am zweithäufigsten traten gemischte Läsionen mit acht Fällen (17,9 %) auf. Die zweitgrößte B3-Gruppe war die LIN mit sechs Fällen (13,3 %). In fünf Fällen (11,1 %) war eine FEA detektiert worden, in zwei Fällen (4,4 %) ein Phylloides tumor und in einem Fall (2,2 %) eine ADH. Eine isolierte radiäre sklerosierende Läsion war in keinem Fall vorhanden. Bei den gemischten Befunden handelte es sich in fünf Fällen um ein Papillom zusammen mit einer sklerosierenden radiären Läsion, in zwei Fällen um eine ADH mit einer FEA und in einem Fall um eine Kombination aus einer ADH, einer FEA und einem Papillom.

3.5.9 Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen (Stereotaxiegruppe)

Die Auswertung der einzelnen B3-Läsionen erfolgte unter Ausschluss aller Fälle, bei denen Misch-Befunde aus zwei oder mehreren B3-Läsionen vorlagen. Diese wurden im Anschluss gesondert betrachtet.

Tabelle 13: Malignitätsrate nach offener Resektion (Stereotaxiegruppe)

Stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie						
B3-Läsion	Maligner Befund				Gesamt	p-Wert
	ja		nein			
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent		
ADH	4	40	6	60	10	0,048
FEA	2	16,7	10	83,3	12	0,91
LIN	0	0	5	100	5	0,281
Pa	6	15,4	33	84,6	39	0,562
PT	0	0	1	100	1	0,639
RSL	0	0	2	100	2	0,504
Gemischt	0	0	12	100	12	0,112

Insgesamt trat in der Stereotaxiegruppe nach offener Resektion eine Malignitätsrate von 14,8 % auf. Nicht ausgewertet haben wir den p-Wert der B3-Läsionen, die unter *Andere* geführt wurden. Hierbei trat unter den vier Läsionen in einem Fall ein DCIS nach offener Resektion auf, in einem Fall ein B3- und in zwei Fällen ein B2-Befund.

Betrachtet man die anderen B3-Läsionen, so zeigte sich nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Detektion einer ADH per Stereotaxie und der Malignitätsrate des Befundes in der OP (**p = 0,048**) (siehe Tabelle13). Weder bei einer der anderen B3-Läsionen noch beim gleichzeitigen Auftreten von mehr als einer B3-Läsion zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der B3-Läsion bzw. der Anzahl der Läsionen und einem erhöhten Risiko einer Höherstufung nach offener Resektion im Vergleich zu den anderen B3-Läsionen.

3.5.9.1 Stereotaxiegruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär-logistische Regression)

Tabelle 14: Stereotaxiegruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär logistische Regression)

	OR (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,08 (1,00; 1,17)	0,051
Hochrisikogruppe	3,09 (0,49; 19,57)	0,231
Maligne Vorerkrankung der Mamma	0,78 (0,15; 4,01)	0,766
Mikrokalk	n. a. ¹	0,999
ADH in Biopsie	3,84 (0,65; 22,72)	0,138
FEA in Biopsie	1,54 (0,23; 10,17)	0,654
LIN in Biopsie	n. a. ¹	0,999
Phylloides tumor in Biopsie	n. a. ¹	0,999
RSL in Biopsie	n. a. ¹	0,999

Für die Regressionsanalyse wurden die Gruppen mit den gemischten Befunden sowie die selteneren B3-Läsionen (aufgeführt unter *andere B3-Läsionen*) und die undefinierten B3-Arten ausgeschlossen. Als Vergleichsgruppe diente die Gruppe der Papillome. In der Stereotaxie-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer der Variablen und dem Auftreten eines malignen Befundes (siehe Tabelle 14).

Tabelle 16: Stereotaxiegruppe unter Auswertung der gemischten Läsionen (binär-logistische Regression)

	OR (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,07 (1,00; 1,14)	0,041
Hochrisikogruppe	3,16 (0,59; 17,05)	0,181
Maligne Vorerkrankung der Mamma	0,59 (0,13; 2,74)	0,501
Mikrokalk	n. a. ¹	0,999
≥ 2 B3-Läsionen in Biopsie	n. a. ¹	0,999

In der Regressionsanalyse, die die gemischten Befunde berücksichtigt, unter Ausschluss der selteneren und undefinierten B3-Läsionen, zeigte sich in der Stereotaxiegruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Risiko eines malignen Befundes nach der offenen Resektion, **p = 0,041** (siehe Tabelle 15).

¹ Das Ergebnis ist für diese Variable aufgrund der niedrigen Fallzahlen in dieser Kategorie nicht sinnvoll interpretierbar.

3.5.10 Histologie nach offener Resektion (Jetnadelbiopsiegruppe)

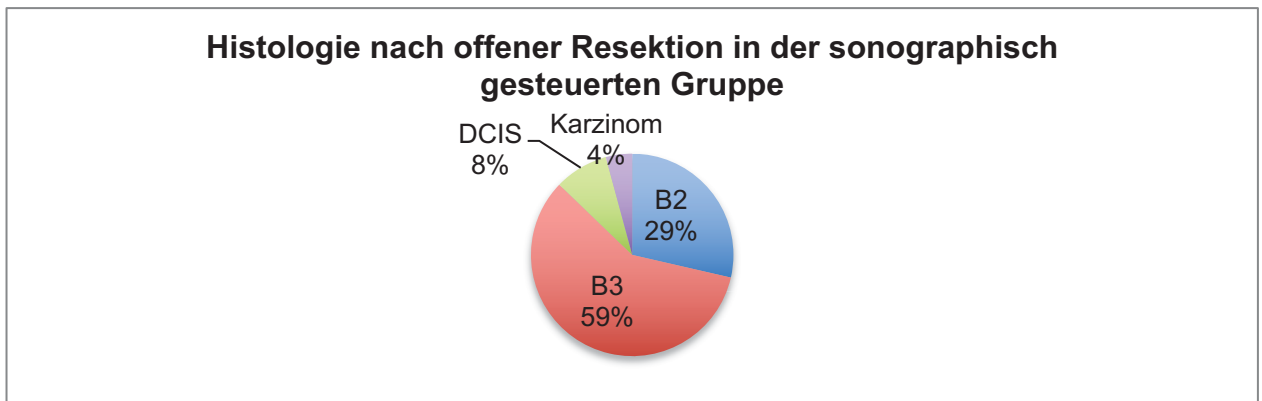


Abb. 28: Histologie nach offener Resektion: sonographisch gesteuerte Biopsiegruppe

In der sonographisch gesteuerten Jetnadelbiopsiegruppe konnten 20 Fälle zu einem B2-Befund heruntergestuft werden, in 41 Fällen blieb eine B3-Läsion erhalten und in neun Fällen musste eine Höherstufung erfolgen – sechs Mal zu einem DCIS und dreimal zu einem Karzinom (graphische Darstellung siehe Abbildung 28).

B3-Verteilung: In der sonographisch gesteuerten Jetnadelbiopsiegruppe wurde nach offener Resektion mit 29 Fällen (70,8 %) am häufigsten ein Papillom gefunden. Am zweithäufigsten traten gemischte Läsionen mit vier Fällen (9,8 %) auf. Phylloides tumore kamen in vier Fällen (9,8 %) vor. In jeweils einem Fall (2,1 %) wurden eine ADH und eine LIN gefunden. Eine sklerosierende radiäre Läsion oder eine FEA waren isoliert in keinem Fall vorhanden. In zwei Fällen (4,8 %) wurde ein weiterer B3-Befund erhoben: hierbei handelte es sich um einen myofibroblastischen Tumor und um einen Granularzelltumor.

Bei den gemischten Befunden trat jeweils einmal eine Kombination aus einer ADH mit einem Papillom, einem Papillom mit einer FEA, einem Papillom mit einer sklerosierenden radiären Läsion und eine Dreier-Kombination aus einer ADH, einem Papillom und einer sklerosierenden radiären Läsion auf.

3.5.11 Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen (Jetnadelbiopsiegruppe)

Die Auswertung der einzelnen B3-Läsionen erfolgte unter Ausschluss aller Fälle, bei denen Misch-Befunde aus zwei oder mehr B3-Läsionen vorlagen. Diese wurden im Anschluss gesondert betrachtet.

Tabelle 16: Malignitätsrate nach offener Resektion: sonographisch gesteuerte Biopsiegruppe

Sonographisch gesteuerte Jetnadelbiopsie						
B3-Läsion	Maligner Befund				Gesamt	p-Wert
	ja		nein			
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent		
ADH	0	0 %	0	0 %	0	
FEA	0	0 %	1	100 %	1	0,706
LIN	1	33,30 %	2	66,70 %	3	0,256
Pa	5	12,80 %	34	87,20 %	39	0,878
PT	1	6,70 %	14	93,30 %	15	0,448
RSL	0	0 %	2	100 %	2	0,590
Gemischt	1	20 %	4	80 %	5	0,620
Gesamt	8	12,3 %	57	87,7 %	65	

Nicht ausgewertet nach statistischer Signifikanz haben wir die B3-Läsionen, die unter *Andere* geführt wurden. Hierbei trat unter den fünf Läsionen in jeweils zwei Fällen ein B2- bzw. ein B3-Befund auf. Ein Befund musste zu einem Myoepithel-Karzinom hochgestuft werden.

In keiner der B3-Gruppen fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der B3-Läsion bzw. der Anzahl der Läsionen und einem erhöhten Risiko einer Höherstufung nach offener Resektion im Vergleich zu den anderen B3-Läsionen (siehe Tabelle 16).

3.5.11.1 Jetnadelbiopsiegruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär-logistische Regression)

Tabelle 17: Jetnadelbiopsiegruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär-logistische Regression)

	OR (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,21 (1,04; 1,41)	0,016
Hochrisikogruppe	n. a. ¹	0,998
Maligne Vorerkrankung der Mamma	0,05 (0,00; 449,89)	0,519
Mikrokalk	344,27 (2,61; 45370,50)	0,019
Papillom in Biopsie	0,01 (0,00; 1,86)	0,084
Phylloides tumor in Biopsie	0,01 (0,00; 1,41)	0,068

Für diese Regressionsanalyse wurden die gemischten B3-Läsionen sowie die Gruppe der selteneren B3-Läsionen (*andere B3-Läsionen*) ausgeschlossen, sowie die ADH- und die FEA-Gruppe und die Gruppe mit sklerosierenden radiären Läsionen. Dies geschah aufgrund der zu niedrigen Fallzahlen. Als Bezugs-B3-Läsion wurde in diesem Fall die Gruppe der LIN gewählt. Es zeigte sich, dass es bezüglich der B3-Läsionen sowohl in der Gruppe der Papillome als auch in der Gruppe mit den Phylloides tumoren unter Bezug auf die LIN-Gruppe, keinen signifikanten Einfluss der Art der Läsion und der späteren Malignität nach offener Resektion gibt ($p = 0,087$, bzw. $p = 0,052$). Es zeigte sich aber sowohl ein signifikanter Einfluss des Alters ($p = 0,016$), als auch des Auftretens von Mikrokalk ($p = 0,019$) auf die Gefahr eines malignen Befundes nach offener Resektion (siehe Tabelle 17).

Tabelle 18: Jetnadelbiopsiegruppe unter Auswertung der gemischten Läsionen (binär-logistische Regression)

	OR (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,15 (1,04; 1,28)	0,008
Hochrisikogruppe	n. a. ¹	0,999
Maligne Vorerkrankung der Mamma	0,10 (0,00; 6,03)	0,271
Mikrokalk	23,49 (2,06; 267,66)	0,011
≥ 2 B3-Läsionen	145,85 (2,05; 10366,97)	0,022

Für die Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der gemischten Läsionen wurden die selteneren B3-Läsionen sowie die undefinierten B3-Arten ausgeschlossen. Als Bezugs-Läsion wurden sämtliche andere B3-Läsionen gewählt.

¹ Das Ergebnis ist für diese Variable aufgrund der niedrigen Fallzahlen in dieser Kategorie nicht sinnvoll interpretierbar

Auch hier zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Malignitätsrate ($p = 0,008$), sowie der signifikante Einfluss von Mikrokalk auf die Gefahr eines malignen Befundes ($p = 0,011$) (siehe Tabelle 18). In der Patientengruppe, bei der eine Jetnadelbiopsie unter Ultraschallkontrolle durchgeführt wurde, ist zusätzlich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von mehr als einer B3-Läsion in der Biopsie und der Gefahr eines malignen Befundes in der OP zu beobachten ($p = 0,022$).

3.5.12 Histologie nach offener Resektion (MRT-Vakuumbiopsiegruppe)

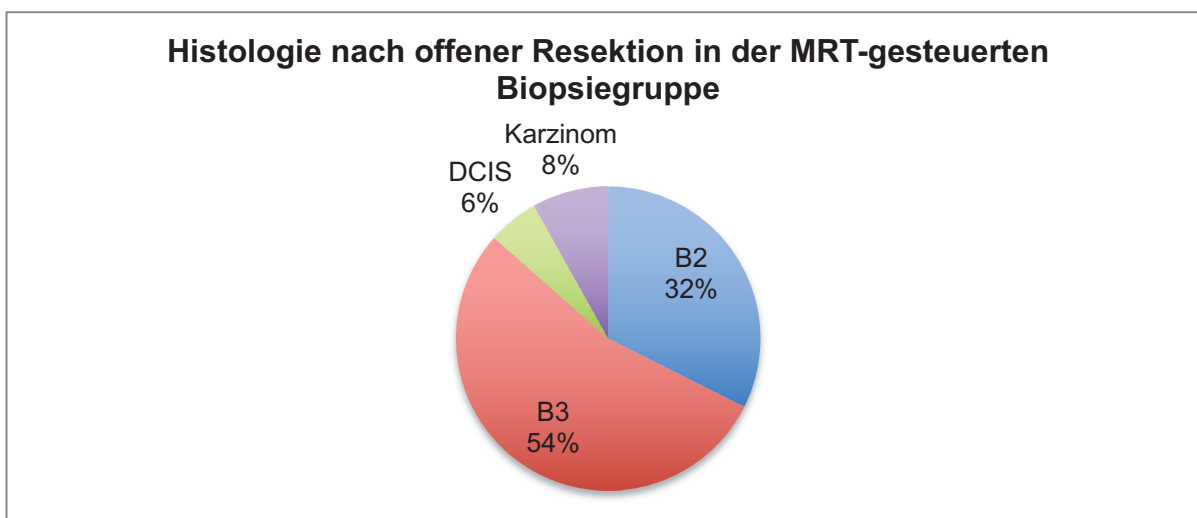


Abb. 29: Histologie nach offener Resektion (MRT-gesteuerte Biopsiegruppe)

In der MRT-gesteuerten Biopsiegruppe konnten zwölf Fälle zu einem B2-Befund heruntergestuft werden, in 20 Fällen blieb eine B3-Läsion erhalten und in fünf Fällen musste eine Höherstufung durchgeführt werden – zwei Mal zu einem DCIS und drei Mal zu einem Karzinom (graphische Darstellung siehe Abbildung 29).

B3-Verteilung: In der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsiegruppe wurde nach offener Resektion mit elf Fällen (55,0 %) am häufigsten ein Papillom gefunden. Die zweitgrößte B3-Gruppe war die LIN mit drei Fällen (20,0 %). In zwei Fällen (10,0 %) war eine ADH detektiert worden. In jeweils einem Fall (5,0 %) wurde eine FEA oder ein Phylloides tumor detektiert. In keinem Fall war eine isolierte radiäre sklerosierende Läsion vorhanden. In zwei Fällen (10,0 %) wurde nach offener Resektion mehr als eine B3-Läsion gefunden. Bei diesen gemischten Befunden handelte es sich in einem Fall um eine ADH mit einer LIN und in dem anderen Fall um ein Papillom mit einer FEA.

3.5.13 Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen (MRT-Vakuumbiopsiegruppe)

Die Auswertung der einzelnen B3-Läsionen erfolgte unter Ausschluss aller Fälle, bei denen Mischbefunde aus zwei oder mehreren B3-Läsionen vorlagen. Diese wurden im Anschluss gesondert betrachtet.

Tabelle 19: Malignitätsrate nach offener Resektion (MRT-gesteuerte Biopsiegruppe)

B3-Läsion	MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie				Gesamt	p-Wert
	Maligner Befund					
	ja n		nein n			
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent		
ADH	0	0 %	4	100 %	4	0,377
FEA	0	0 %	2	100 %	2	0,545
LIN	4	57,10 %	3	42,90 %	7	0,001
Papillom	1	5,90 %	16	94,10 %	17	0,146
Phylloides tumor	0	0 %	1	100 %	1	0,673
RSL	0	0 %	2	100 %	2	0,545
Gemischt	0	0 %	3	100 %	3	0,475
Gesamt	5	13,90 %	31	86,1 %	36	

Nicht ausgewertet haben wir den p-Wert der B3-Läsionen, die unter *Andere* geführt wurden. Hierbei trat bei dem einen Befund, der per MRT detektiert worden war, nach offener PE ein B2-Befund auf.

Auch in der Gruppe der MRT-Vakuumbiopsien zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer LIN und der Malignitätsrate in der OP (**p = 0,001**) (siehe Tabelle 19). Auch hier scheint das Auftreten einer LIN zu einem erhöhten Risiko eines DCIS oder Karzinoms zu führen. In keiner der anderen B3-Gruppen fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der B3-Läsion bzw. der Anzahl der Läsionen und einem erhöhten Risiko einer Höherstufung nach offener Resektion im Vergleich zu den anderen B3-Läsionen.

3.5.13.1 MRT-Vakuumbiopsiegruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär-logistische Regression)

Tabelle 20: MRT-Vakuumbiopsiegruppe unter Auswertung der B3-Läsionen (binär-logistische Regression)

	OR (95 % CI)	p-Wert
Alter	1,58 (0,53; 4,73)	0,414
Hochrisikogruppe	n. a. ¹	0,997
Maligne Vorerkrankung der Mamma	n. a. ¹	0,887
Mikrokalk	n. a. ¹	0,998
ADH in Biopsie	n. a. ¹	0,999
FEA in Biopsie	44.085,74	0,999
LIN in Biopsie	n. a. ¹	0,998
Papillom in Biopsie	8.894.818,86	0,999

Für die Regressionsanalyse wurden alle Fälle mit gemischter B3-Läsion in der Biopsie sowie mit Phylloidentumoren in der Biopsie und anderen selteneren B3-Läsionen aufgrund zu geringer Fallzahlen ausgeschlossen. Als Bezugsgruppe wurde die Gruppe der Fälle mit der radiären sklerosierenden Läsion in der Biopsie verwendet. Im Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Biopsiearten und zu denen der Gesamtgruppe hatte Alter in dieser Gruppe das keinen signifikanten Einfluss auf die Malignitätsrate ($p = 0,414$) (siehe Tabelle 20). Allerdings ist diese Auswertung aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig.

¹ Das Ergebnis ist für diese Variable aufgrund der niedrigen Fallzahlen in dieser Kategorie nicht sinnvoll interpretierbar.

3.5.14 Analyse weiterer möglicher Faktoren einer Höherstufung (Gesamtgruppe)

Tabelle 21: Mögliche Faktoren, die eine Höherstufung beeinflusst haben können (Gesamtgruppe)

Faktoren		Maligner Befund		p-Wert	
		ja n	nein n		
Geschlecht	männlich	0	3 (100 %)	0,480	
	weiblich	27 (14,3 %)	162 (85,7 %)		
Menopause	prä	7 (7,8 %)	83 (92,2 %)	0,015	
	post	20 (20,2 %)	79 (79,8 %)		
Hochrisikogruppe	ja	6 (13,6 %)	38 (36,4 %)	0,926	
	nein	21 (14,2 %)	127 (85,8 %)		
Maligne Vorerkrankung	ja	9 (18,4 %)	40 (81,6 %)	0,315	
	nein	18 (12,6 %)	125 (87,4 %)		
	ipsilateral	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)		0,003
	kontralateral	2 (6,1 %)	31 (93,9 %)		
	beidseits	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)		
Seite	links	14 (15,0 %)	86 (86,0%)	0,979	
	rechts	13 (14,1 %)	79 (85,9 %)		
Lokalisation	oben außen	15 (20,3 %)	59 (79,7 %)	0,519	
	unten außen	4 (10,3%)	35 (89,7 %)		
	unten innen	3 (12,0%)	22 (88,0 %)		
	oben innen	3 (9,7 %)	28 (90,3 %)		
	Zentral/ retrom- amillär	1 (6,3 %)	15 (93,7 %)		
	> 1 Quadrant	1 (14,3 %)	6 (85,7 %)		
Tastbefund	ja	6 (13,3 %)	39 (86,7 %)	0,872	
	nein	21 (14,3 %)	126 (85,7 %)		
Sekretion	ja	4 (18,2 %)	18 (81,8 %)	0,555	
	nein	23 (13,5 %)	147 (86,5 %)		
BIRADS	0	3 (33,3 %)	6 (66,7 %)	0,245	
	1	0	1 (100 %)		
	2	0	9 (100 %)		
	3	1 (3,6 %)	27 (96,4 %)		
	4	16 (14,7 %)	93 (85,3 %)		
	5	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)		
	6	0	3 (100 %)		
ACR	fehlend	0	1 (100 %)	0,766	
	1	0	2 (100 %)		
	2	7 (18,9 %)	30 (81,1 %)		
	3	7 (11,9 %)	52 (88,1 %)		
	4	2 (9,5 %)	19 (90,5 %)		
	5	2 (9,5 %)	19 (90,5 %)		
Mikrokalk	ja	18 (17,5 %)	85 (82,5 %)	0,213	
	nein	9 (11,0 %)	73 (89,0 %)		

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Menopausalstatus und der Gefahr einen malignen Befund zu entwickeln ($p = 0,015$) (siehe Tabelle 21). In der Gruppe der Frauen mit einem prämenopausalen Status wurde bei 7,8 % ein Karzinom diagnostiziert, während es in der Gruppe der postmenopausalen Frauen 20,2 % waren. Auch ein bereits aufgetretener ipsilateraler maligner Befund (DCIS oder Karzinom) wies einen signifikanten Zusammenhang zu einer erneuten Höherstufung nach offener Resektion auf ($p = 0,003$). Bei 43 % der Patienten, die ipsilateral bereits einen malignen Befund anamnestisch aufwiesen, bestätigte sich nach offener Resektion erneut diese Diagnose. Bei den Patienten, die anamnestisch kontralateral eine maligne Vorerkrankung aufwiesen, waren es dagegen nur 6 %. Alle anderen Faktoren erwiesen sich als statistisch nicht relevant für das Upgrade zu einem DCIS oder Karzinom.

3.5.14.1 Alter als Risikofaktor

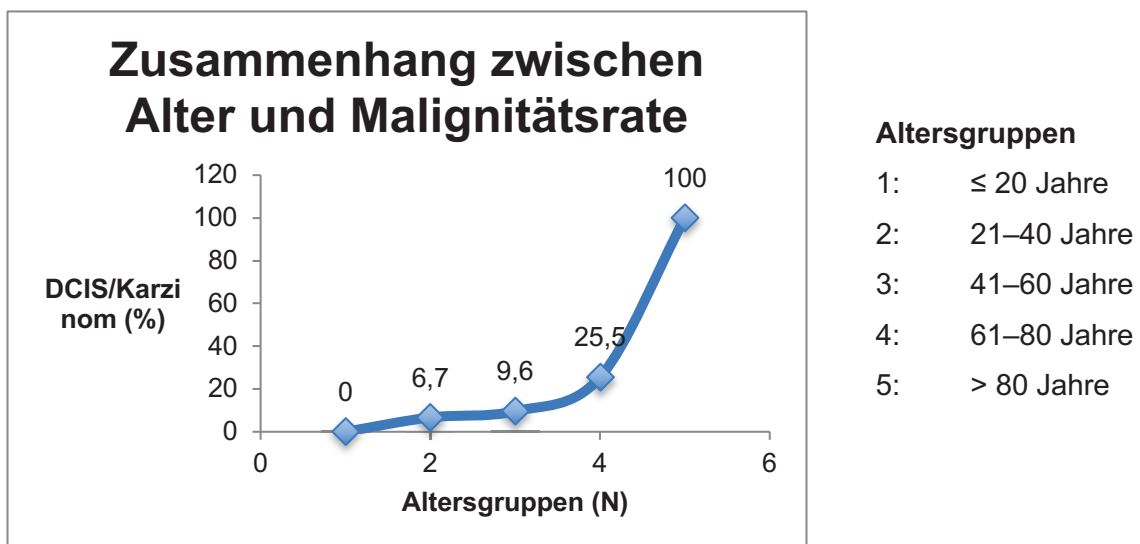


Abb.30: Zusammenhang zwischen Alter und Malignitätsrate

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer Altersgruppe mit höherem Alter und dem größeren Risiko eines malignen Befundes in der OP ($p = 0,001$) (siehe Graphik in Abbildung 30). In der Altersgruppe der < 20-Jährigen war keiner der fünf Patienten (0 %) von einer Höherstufung betroffen, bei den 21- bis 40-Jährigen waren es zwei von 30 (6,7 %), bei den 41- bis 60-Jährigen bekamen zehn von 104 (9,6 %) eine Höherstufung, bei den 61- bis 80-Jährigen waren 13 von 51 Patienten (25,5 %) von einem malignen Befund betroffen und bei den > 80-Jährigen waren beide Fälle betroffen (100 %). Mit steigendem Alter erhöhte sich demnach zunehmend das Risiko nach der offenen Resektion eine Höherstufung zu erfahren.

3.5.14.2 Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mikrokalk und einem DCIS-Befund

Insgesamt ergab sich in 18 Fällen nach offener Resektion ein DCIS-Befund. In zwölf Fällen (66,7 %) war dieser mit der Detektion von Mikrokalk verbunden. Der Zusammenhang zwischen der Detektion von Mikrokalk in Bildgebung oder Histologie und einem DCIS-Befund nach offener Resektion ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,323$). In zehn Fällen war eine Konkordanz zwischen der Detektion von Mikrokalk in der Bildgebung und dem Nachweis desselben in der Histologie gegeben. In zwei Fällen war Mikrokalk nur in der Mammographie sichtbar, jedoch später in der Histologie nicht mehr nachweisbar. Es ergibt sich des Weiteren kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Detektion von Mikrokalk in der Bildgebung bei fehlendem Nachweis desselben in der Histologie und einem späteren DCIS-Befund ($p = 0,876$).

3.5.14.3 Malignitätsrate versus Konkordanz in Bildgebung und Histologie bezüglich des Auftretens von Mikrokalk

Bei den 80 Fällen, in denen sowohl in der bildgebenden Diagnostik als auch in der Histologie Mikrokalk detektiert worden war, wurde in 13 Fällen (16,3 %) nach offener Resektion ein maligner Befund diagnostiziert (DCIS oder Karzinom).

Bei den vier Fällen, in denen nur in der Histologie Mikrokalk nachgewiesen worden war, handelte es sich in der Histologie nach operativer Entfernung des Gewebes in zwei Fällen um einen B2-Befund und in zwei Fällen weiterhin um eine B3-Läsion (ein Papillom und eine Kombination aus einem Papillom und einer radiären sklerosierenden Läsion).

In der Gruppe der Fälle, in denen nur in der Bildgebung Mikrokalk detektiert worden war, ergab sich in der Endhistologie in fünf von 15 Fällen ein B2-Befund, in sechs Fällen weiterhin eine B3-Läsion (zweimal Papillom, einmal LIN, einmal ADH und zweimal ADH+FEA) und in vier Fällen ergab die Histologie einen malignen Befund: Zweimal handelte es sich hierbei um ein DCIS, einmal um ein invasiv-duktales und einmal um ein invasiv-lobuläres Karzinom. In 26 % der Fälle folgte einer fehlenden Konkordanz also eine Aufstufung zu einem malignen Befund. Es ergab sich jedoch im Chi²-Unabhängigkeitstest **kein** signifikanter Zusammenhang zwischen einer fehlenden Konkordanz bezüglich des Auftretens von Mikrokalk in Bildgebung und Histologie und dem Auftreten eines malignen Befundes nach offener Resektion ($p = 0,290$).

Tabelle 22: Malignitätsrate bei radiopathologischer Diskordanz Mikrokalk betreffend

Malignitätsrate bei radiopathologischer Diskordanz bezüglich Mikrokalk

	Absolut	Prozent
MK in Bildgebung, jedoch nicht in Biopsie	15	100,0 %
Malignitätsrate	5	33,3 %
DCIS	2	
Karzinom	3	

Betrachtet man die 15 Fälle, in denen eine Diskordanz zwischen Mikrokalk in der Bildgebung bestand, jedoch nicht in der Histologie, so folgte in 33,3 % eine Höherstufung in der OP (siehe Tabelle 22).

3.5.14.4 Analyse weiterer möglicher Faktoren einer Höherstufung (Stereotaxiegruppe)

Tabelle 23: Mögliche Faktoren, die zu einer Höherstufung geführt haben können (Stereotaxiegruppe)

Faktoren		Maligner Befund		p-Wert	
		ja n (%)	nein n (%)		
Geschlecht	männlich	0	0		
	weiblich	13 (15,3)	72 (84,7)		
Menopause	prä	3 (10,0)	27 (90,0)	0,317	
	post	10 (18,2)	45 (81,8)		
Hochrisikogruppe	ja	4 (23,5)	13 (76,5)	0,292	
	nein	9 (13,2)	59 (86,8)		
Maligne Vorerkrankung	ja	3 (13,6)	19 (86,4)	0,802	
	nein	10 (15,9)	53 (84,1)		
	ipsilateral	2 (33,3)	4 (66,7)		0,464
	kontralateral	1 (6,7)	14 (93,3)		
	beidseits	0	1 (100,0)		
Seite	links	6 (14,0)	37 (86,0)	0,728	
	rechts	7 (16,7)	35 (83,3)		
Lokalisation	oben außen	9 (26,5)	25 (73,5)	0,327	
	unten außen	1 (7,7)	12 (92,3)		
	unten innen	1 (8,3)	11 (91,7)		
	oben innen	1 (7,1)	13 (92,9)		
	zentral/ retromamillär	1 (12,5)	7 (87,5)		
	> 1 Quadrant	0	4 (100,0)		
Tastbefund	ja	1 (10,0)	9 (90,0)	0,620	
	nein	12 (16,0)	63 (84,0)		
Sekretion	ja	1 (20,0)	4 (80,0)	0,763	
	nein	12 (15,0)	68 (85,0)		
BI-RADS	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0,228	
	1	0	0		
	2	0	3 (100,0)		
	3	1 (20,0)	4 (80,0)		
	4	7 (13,0)	47 (87,0)		
	5	1 (100,0)	0		
	6	0	1 (100,0)		
ACR	fehlend	0	1 (100,0)	0,797	
	1	0	1 (100,0)		
	2	4 (23,5)	13 (76,5)		
	3	4 (12,1)	29 (87,9)		
	4	9 (11,1)	8 (88,9)		
Mikrokalk	ja	13 (16,3)	67 (83,6)	0,327	
	nein	0	5 (100,0)		

Bei der Auswertung der möglichen weiteren Faktoren für ein Upgrade in der Stereotaxiegruppe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem einzelnen Faktor und dem Risiko eines darauffolgenden Upgrades nach der offenen Resektion (siehe Tabelle 24).

3.5.14.5 Analyse weiterer möglicher Faktoren einer Höherstufung (Jetnadelbiopsiegruppe)

Tabelle 24: Mögliche Faktoren, die zu einer Höherstufung geführt haben können (Jetnadelbiopsiegruppe)

Faktoren		Maligner Befund		p-Wert
		ja n (%)	nein n (%)	
Geschlecht	männlich	0	3 (100,0)	0,496
	weiblich	9 (13,4)	58 (86,6)	
Menopause	prä	3 (7,3)	38 (92,7)	0,065
	post	6 (23,1)	20 (76,9)	
Hochrisikogruppe	ja	0	9 (100,0)	0,217
	nein	9 (14,8)	52 (85,2)	
Maligne Vorerkrankung	ja	2 (28,6)	5 (71,4)	0,190
	nein	7 (11,1)	56 (88,9)	
	ipsilateral	1 (33,3)	2 (66,7)	0,402
	kontralateral	1 (25,0)	3 (75,0)	
Seite	beidseits	0	0	0,862
	links	5 (13,5)	32 (86,5)	
Lokalisation	rechts	4 (12,1)	29 (87,9)	0,686
	oben außen	3 (12,0)	22 (88,0)	
	unten außen	2 (10,5)	17 (89,5)	
	unten innen	1 (12,5)	7 (87,5)	
	oben innen	2 (15,4)	11 (84,6)	
Tastbefund	zentral/ retromammillär	0	3 (100,0)	0,526
	> 1 Quadrant	0	0	
	ja	5 (15,6)	27 (84,4)	
Sekretion	nein	4 (10,5)	34 (89,5)	0,858
	ja	2 (14,3)	12 (85,7)	
BI-RADS	nein	7 (12,5)	49 (87,5)	0,085
	0	1 (50,0)	1 (50,0)	
	1	0	1 (100,0)	
	2	0	3 (100,0)	
	3	0	23 (100,0)	
	4	6 (21,4)	22 (78,6)	
	5	0	4 (100,0)	
ACR	6	0	0	0,929
	fehlend	0	0	
	1	0	1 (100,0)	
	2	3 (15,8)	16 (84,2)	
	3	3 (12,0)	22 (88,0)	
Mikrokalk	4	1 (9,1)	10 (90,9)	0,019
	ja	4 (36,4)	7 (63,6)	
	nein	5 (9,4)	48 (90,6)	

Bei der Auswertung der möglichen weiteren Faktoren für eine Höherstufung in der sonographisch gesteuerten Jetnadelbiopsiegruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mikrokalk und der folgenden Höherstufung nach offener Resektion, **p = 0,019**. In 36,4 % der Fälle, in denen Mikrokalk detektiert worden war (in der Bildgebung oder in der Histologie oder in Beidem), kam es in einer Höherstufung zu einem DCIS- oder Karzinom-Befund. Bei den Fällen, bei denen kein Mikrokalk gefunden worden war, waren dies nur bei 9,4 %. Bei allen anderen Faktoren konnte in der Auswertung kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem einzelnen Faktor und dem Risiko einer darauffolgenden Höherstufung nach der offenen Resektion gefunden werden.

3.5.14.6 Analyse weiterer möglicher Faktoren einer Höherstufung (MRT-Vakuumbiopsiegruppe)

Tabelle 25: Mögliche Faktoren, die zu einer Höherstufung geführt haben können (MRT-Vakuumbiopsiegruppe)

Faktoren		Maligner Befund		p-Wert
		ja n (%)	nein n (%)	
Geschlecht	männlich	0	0	
	weiblich	5 (13,5)	32 (86,5)	
Menopause	prä	1 (5,3)	18(94,7)	0,132
	post	4 (22,2)	14 (77,8)	
Hochrisikogruppe	ja	2 (11,1)	16 (88,9)	0,677
	nein	3 (15,8)	16 (84,2)	
Maligne Vorerkrankung	ja	4 (20,0)	16 (80,0)	0,211
	nein	1 (5,9)	16 (94,1)	
	ipsilateral	3 (60,0)	2 (40,0)	0,001
	kontralateral	0	14 (100,0)	
Seite	beidseits	1 (100,0)	0	
	links	3 (15,0)	17 (85,0)	0,774
Lokalisation	rechts	2 (11,8)	15 (88,2)	
	oben außen	3 (20,0)	12 (80,0)	0,808
	unten außen	1 (14,3)	6 (85,7)	
	unten innen	1 (20,0)	4 (80,0)	
	oben innen	0	4 (100,0)	
Tastbefund	zentral/ retromamillär	0	5 (100,0)	
	> 1 Quadrant	0	1 (100,0)	
	ja	0	3 (100,0)	0,475
	nein	5 (14,7)	29 (85,3)	
Sekretion	ja	1 (33,3)	2 (66,7)	0,295
	nein	4 (11,8)	30 (88,2)	
BI-RADS	0	1 (100,0)	0	0,081
	1	0	0	
	2	0	3 (100,0)	
	3	0	0	
	4	3 (11,1)	24 (88,9)	
	5	0	1 (100,0)	
	6	0	2 (100,0)	
ACR	fehlend	0	0	
	1	0	0	
	2	0	1 (100,0)	
	3	0	1 (100,0)	
	4	0	1 (100,0)	
Mikrokalk	ja	1 (8,3)	11 (91,7)	0,496
	nein	4 (16,7)	20 (83,3)	

Bei der Auswertung der möglichen weiteren Faktoren für eine Höherstufung in der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsiegruppe zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer bereits aufgetretenen malignen Erkrankung der Mamma ipsilateral und der folgenden

Höherstufung nach offener Resektion (siehe Tabelle 25). Bei 60,0 % der Fälle, in denen bereits eine Erkrankung vorgelegen hatte, kam es in einer Höherstufung zu einem DCIS- oder Karzinom-Befund. Insgesamt hatte eine anamnestisch bekannte maligne Erkrankung der Mamma bei 20,0 % eine Höherstufung zur Folge, während bei den Fällen, bei denen bisher keine Erkrankungen aufgetreten waren, nur 5,9 % von einer Höherstufung betroffen waren. Eine maligne Erkrankung der kontralateralen Mamma war in keinem der Fälle mit einer Höherstufung des Befundes zusammen aufgetreten. Bei allen anderen Faktoren konnte in der Auswertung kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem einzelnen Faktor und dem Risiko einer darauffolgenden Höherstufung nach der offenen Resektion gefunden werden. Betreffend der Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe lassen sich keine großen Unterschiede bezüglich des Risikos eines malignen Befundes eruieren. Maligne Befunde wurden nach Resektion ausschließlich in den äußeren Quadranten, sowie im unteren inneren Quadranten gefunden.

3.5.15 Charakteristika der Fälle mit einer Höherstufung

Das Alter betrug im Mittelwert 60,63 bei einem Median von 60,00 und einer Standardabweichung (SD) von 13,37. Das Altersminimum betrug 45 Jahre und das Altersmaximum 82. Die Familienanamnese war in sechs Fällen (22,2 %) positiv, in 21 Fällen (77,8 %) nicht. In neun von 27 Fällen (33,3 %) waren die Patienten zuvor bereits selbst an einem Mammakarzinom oder einem DCIS erkrankt. In sechs Fällen (22,2 %) war die Erkrankung durch einen Tastbefund auffällig geworden, in 21 Fällen (77,8 %) nicht. Eine Sekretion war in vier der 27 Fälle (14,8 %) aufgetreten. Mikrokalk ließ sich in der überwiegenden Zahl der Fälle nachweisen: 18 der 27 Fälle (66,7 %) wiesen Mikrokalk auf.

3.5.15.1 Gesamtgruppe: DCIS/Karzinom

Hormonrezeptor-Status: Beim Östrogen- und Progesteronrezeptor-Status fehlten in fünf Fällen die Daten (18,5 %). Der Östrogenrezeptor (ER) betrug im Mittelwert 9,18, im Median 12,00 bei einer SD von 3,55. In keinem Fall war der ER-Status negativ. In 22 Fällen (100,0 %) war er positiv. Der Progesteronrezeptor (PR) betrug im Mittelwert 6,82, im Median 7,00 bei einer SD von 3,55. In sechs Fällen (27,3 %) war der PR-Status negativ, in 16 Fällen (72,7 %) war er positiv.

HER2neu-Rezeptorstatus: in 19 Fällen (70,4 %) fehlten die Angaben bezüglich des HER2neu-Status. Der HER2neu-Status betrug im Mittelwert 2,00, im Median 2,00 bei einer SD von 0,76. In sechs Fällen (75,0 %) war der HER2neu negativ (ohne Überexpression), in zwei Fällen (25,0 %) war er positiv (mit Überexpression).

3.5.15.2 Tumorcharakteristika und Therapie der Fälle mit einer Höherstufung nach offener Resektion

Tabelle 26: Tumorcharakteristika und Therapie der Fälle mit einer Höherstufung nach offener Resektion

		Gesamt- gruppe n (%)	Stereotaxie- gruppe n (%)	Jetnadelbi- opsiegruppe n (%)	MRT- Vakuumbiopi- siegruppe n (%)
Histopathologie	DCIS	18 (66,7)	10 (76,9)	6 (66,7)	2 (40)
	Karzinom	9 (33,3)	3 (23,1)	3 (33,3)	3 (60)
	invasiv-duktral	5	2	1	2
	invasiv-lobulär	3	1	1	1
	myoepithelial	1	0	1	0
	Malignitätsrate (DCIS + Karzinom)	27 (14,1)	13 (15,3)	9 (12,9)	5 (13,5)
TNM	Tis	15	10	5	0
	T1	9	3	1	5
	T3	1	0	1	0
	fehlend	2	0	2	0
	NX	8	5	1	2
	N0	11	5	3	3
	N1	2	0	2	0
	N3	1	0	1	0
	fehlend	5	3	2	0
Grading	1	5	1	2	2
	2	5	2	1	2
	3	3	0	2	1
	fehlend	14	10	4	0
Van Nuys (DCIS)	4	2	2	0	0
	5	3	3	0	0
	7	1	1	0	0
	8	2	1	1	0
	9	1	0	1	0
	10	1	1	0	0
	fehlend	8	2	4	2
Hormonrezeptorsta- tus	ER				
	positiv	22	11	6	5
	negativ	0	0	0	0
	fehlend	5	2	3	0

		Gesamt- gruppe n (%)	Stereotaxie- gruppe n (%)	Jetnadelbi- opsiegruppe n (%)	MRT- Vakuumbiop- siegruppe n (%)
Therapie	PR				
	positiv	16 (72,7)	9 (81,8)	5 (83,3)	3 (60)
	negativ	6 (27,3)	2 (18,2)	1 (16,7)	2 (40)
	fehlend	5	2	3	0
	HER2neu				
	Überexpression	2	1	0	1
	keine Überexpr.	6	2	1	3
	fehlend	19	10	8	1
	Nachresektion	14	8	2	4
	fehlend	9	3	6	0
	SNL-Resektion				
	nein	18	12	6	0
	ja	9	1	3	5
	tumorfrei	8	1	2	5
	mit Tumor- zellen	1	0	1	0
	Chemo				
	ja	1	1	0	0
	nein	11	6	2	3
	fehlend	15	6	7	2
	Radiatio				
ja	10	6	2	1	
nein	7	4	2	2	
fehlend	10	3	5	2	
Endokrine Therapie					
ja	17	9	3	5	
nein	2	1	1	0	
fehlend	8	3	5	0	
Rezidiv					
ja	3	1	2	0	
nein	12	7	2	3	
fehlend	12	5	5	2	
Verstorben					
		1	0	1	0

In der Gesamtgruppe traten 18 DCIS (9,4 %) und neun Karzinome (4,7 %) auf. In der Stereotaxiegruppe ergab sich nach offener Resektion in zehn Fällen (11,8 %) der Befund eines DCIS und in drei Fällen (3,5 %) wurde ein Karzinom gefunden. In der sonographisch gesteuerten Jetnadelbiopsiegruppe fand in sechs Fällen (8,5 %) ein Upgrade zu einem DCIS statt und in drei Fällen (4,3 %) zu einem Karzinom. In der Gruppe der MRT-gesteuerten Vakuum-

biopsie wurde in zwei Fällen (5,4 %) nach offener Resektion ein DCIS diagnostiziert und in drei Fällen (8,1 %) ein Karzinom (siehe Tabelle 26).

In fünf Fällen (55,6 %) handelte es sich bei dem Karzinom histologisch um ein invasiv-duktales Karzinom, in drei Fällen (33,3 %) um ein invasiv-lobuläres Karzinom und in einem Fall (11,1 %) um ein Myoepithelkarzinom.

Acht Karzinome (88,9 %) waren 2 cm oder kleiner und befanden sich somit im T1-Stadium (Einteilung nach TNM-Klassifikation). In einem weiteren Fall lag ein T1-Stadium vor, obwohl in der Histologie nach offener Resektion ein DCIS bestimmt worden war. Hier war bereits zuvor ein Karzinom aufgetreten. In einem Fall (11,1 %) lag bei einem Karzinom ein T3-Stadium vor (Tumor > 5 cm) und in zwei Fällen fehlte die genaue Einteilung.

Nodalstatus: In acht Fällen (34,8 %) lag ein NX-Status vor (die regionären Lymphknoten konnten nicht beurteilt werden, durch fehlende Entnahme oder schon früher entfernt), in elf (47,8 %) Fällen lagen keine regionäre Lymphknotenmetastasen vor (N0), in zwei Fällen (8,7 %) war ein Nodalstatus von N1 erreicht worden (beide Male handelte es sich um einen N1a-Status: Metastasen in 1–3 ipsilateralen, axillären LK, zumindest eine > 2 mm in max. Ausdehnung). Einer dieser Fälle betraf die histologische Diagnose eines DCIS. Hier war eine okkulte Invasion bei multizentrischem Befall aufgetreten. In einem Fall lag ein N3-Stadium vor (Metastasen in ≥ 10 ipsilat. LK).

Das Grading betreffend waren fünf Karzinome (38,5 %) gut differenziert (G1), fünf (38,5 %) waren mäßig differenziert und drei (23,0 %) waren schlecht differenziert. Bei 14 malignen Befunden (51,9 %) fehlte eine diesbezügliche Angabe.

Es traten in insgesamt drei Fällen (20,0 %) Rezidive auf. Zwei Fälle betrafen die Gruppe der Jetnadelbiopsien und ein Fall war der Stereotaxiegruppe zugehörig. Ein Patient verstarb innerhalb eines Jahres nach Rezidiv-Diagnose. In diesem Fall handelte es sich histologisch um ein Myoepithelkarzinom.

3.6 Follow-Up-Untersuchungen

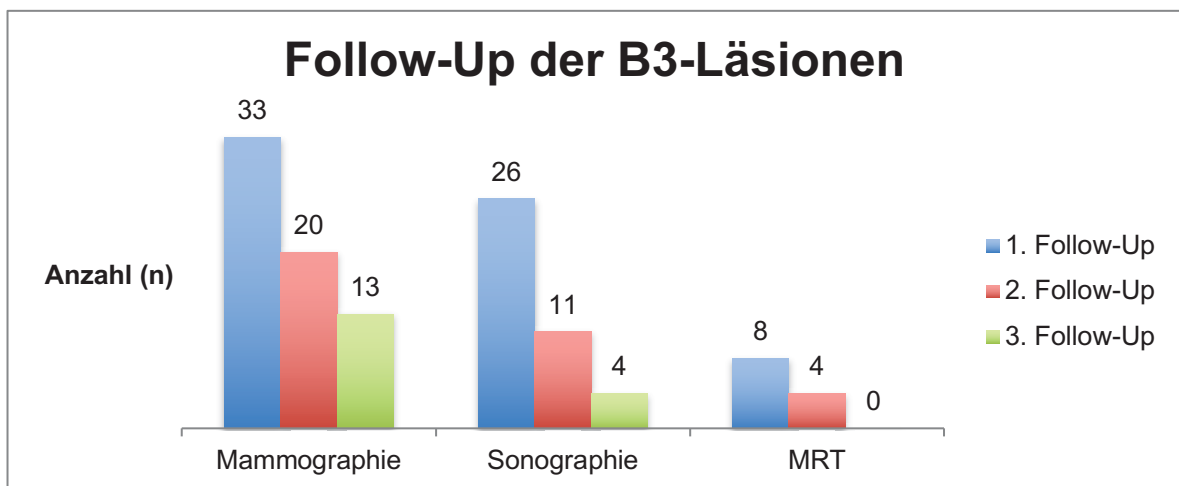


Abb. 31: Follow-Up-Untersuchungen

Bei 68 (64,2 %) von 106 Patienten, bei denen sich nach offener Resektion erneut der Befund einer B3-Läsion bestätigt hatte, wurde die Follow-Up-Untersuchung hier in der Klinik durchgeführt. Diese sollte gemäß S3-Leitlinien (6) nach sechs Monaten mit jener Methode durchgeführt werden, mit der der auffällige Befund detektiert worden war (6). Welche Methode jeweils verwendet wurde ist Abbildung 31 zu entnehmen.

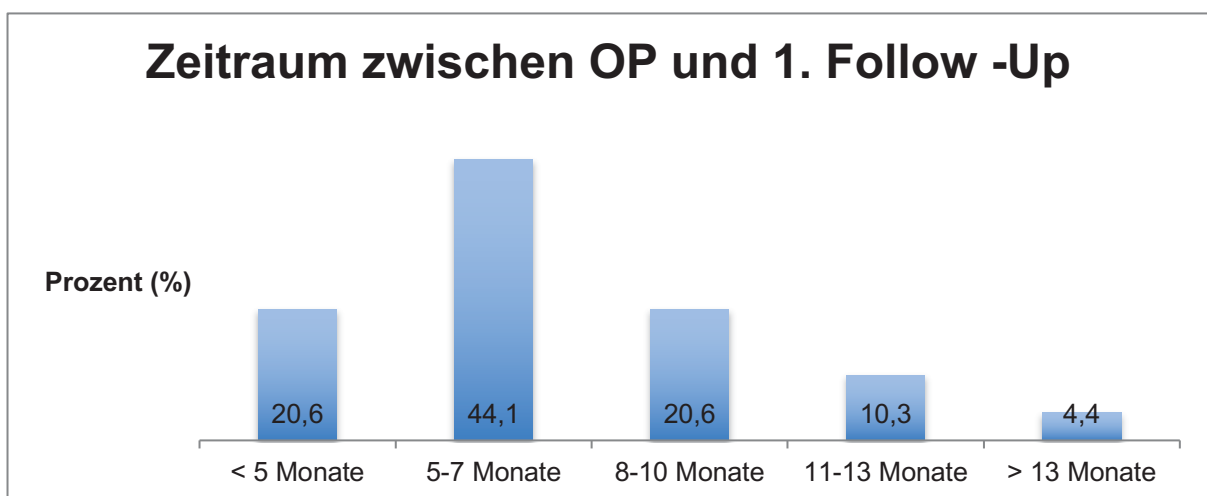


Abb. 32: Zeitraum zwischen OP und Follow-Up

In 33 Fällen (48,5 %) wurde bei der ersten Kontrolluntersuchung die Mammographie eingesetzt, in 26 Fällen (38,2 %) verwendete man die Sonographie, in acht Fällen (11,8 %) wurde ein MRT durchgeführt und in einem Fall (1,5 %) wurde ein CT gemacht. Grund war ein myofibroblastischer Tumor. Die Untersuchung erfolgte auf Wunsch bei biologisch unklarem Tumor im Sinne eines Stagings.

In diesem Follow-Up ergab sich in neun Fällen (13,6 %) ein BIRADS 3. In zwei Fällen (3,0 %) betrug der BIRADS 4 und in einem Fall (1,5 %) war ein BIRADS von 6 diagnostiziert worden.

Eine zweite Follow-Up-Untersuchung fand in 35 Fällen (33,0 %) statt. In fünf Fällen (4,7 %) fand diese Untersuchung in weniger als sechs Monaten nach dem ersten Follow-Up statt, in elf Fällen (10,4 %) lag der Zeitpunkt der zweiten Untersuchung zwischen dem sechsten und dem elften Monat und in zehn Fällen (9,4 %) wurde erst nach zwölf bis siebzehn Monaten erneut kontrolliert. Bei fünf Fällen (4,7 %) fand die zweite Nachuntersuchung in einem Zeitraum von 18 bis 24 Monaten nach dem ersten Follow-Up statt und in vier Fällen (3,8 %) betrug der Abstand über 24 Monate.

In einem Fall (2,8 %) ergab sich ein BIRADS von 3.

Ein dritter Follow-Up fand in 17 Fällen (16,0 %) statt. In sieben Fällen (41,2 %) betrug die Zeitspanne zwischen dem zweiten und dritten Termin weniger als ein Jahr, in fünf Fällen (29,4 %) zwischen 12 und 18 Monate, in vier Fällen (23,5 %) zwischen 19 und 24 Monate und in einem Fall (5,9 %) über 2 Jahre.

In jeweils zwei Fällen (11,8 %) trat ein BIRADS von 3 und von 4 auf.

4 Diskussion

Grundsätzlich ist das Management und die Interpretation der verschiedenen Daten zu den einzelnen B3-Läsionen oft durch die Heterogenität der B3-Läsionen erschwert. Werden Studien allgemein über B3-Läsionen erstellt, so finden sich in den einzelnen Untergruppen oft nur geringe Fallzahlen, die eine Interpretation und Auswertung der Ergebnisse erschweren (63). Auch in unserer Studie wirkt dieser Faktor limitierend auf die Auswertung der Ergebnisse. Gerade in der MRT-gesteuerten Vakuumbiopsiegruppe ist die Fallzahl der einzelnen Läsionen so niedrig, dass die Ergebnisse der binär-logistischen Regression nicht aussagekräftig sind. In der sonographisch gesteuerten Biopsiegruppe wiederum sind speziell die Fallzahlen der FEA, LIN und RSL-Läsionen sehr niedrig und ADH ist nicht vorhanden. Auch hier ist eine Interpretation der Ergebnisse stark eingeschränkt.

4.1 Malignitätsrate der B3-Läsionen

Die Malignitätsrate variiert in der Literatur zwischen 10 % und 34 % (Mittelwert 21,4 %). Unsere Malignitätsrate war mit 14,1 % eher etwas niedriger angeordnet. Eine Metaanalyse, von Forester et al. (2019), die 129 Studien im Zeitraum zwischen 1980 und 2015 auswertet, kommt beispielsweise zu einer Malignitätsrate von 17 % (64).

Tabelle 27: Malignitätsrate der einzelnen B3-Läsionen: Literaturübersicht

Studie	Fälle (Gesamtzahl) (n)	AIDEP (%)	ADH (%)	FEA (%)	LIN (%)	PL (%)	RSL (%)	PT (%)	Andere (%)	Gesamt (%)
Bianchi (2011) (65)	3107		27	12	22	13	10			21
De Beca (2013) (66)	48	36				11	0	0	50	13
Dillon (2007) (67)	211	35			40	18	17			21
El-Sayed (2008) (68)	705	32			30	11	12	0		20
Hayes (2007) (69)	141		32	13	50	8	12			16
Hoffmann (2016) (70)	104		31	14	29	8	27			22
Houssami (2007) (71)	376	45			61	23	17			30
Lee (2003) (72)	29		46	0	66	15	20			30
Lieske (2008) (73)	220		50	100	38	26	9			34
Mayer (2017) (74)	219		30	0	20	6	15	0	50	10
Noske (2010) (60)	122		36	7	0	7	0			10
Richter-Ehrenstein (2018) (22)	376		40	21	0	14	17			26
Rakha (2011) (75)	1025		50	21	29	13	9	2		25
Saladin (2016) (76)	521		26	18	26	3	11			21
vorliegende Studie	192		29	13	33	13	0	6		14

4.2 B3-Läsionen

4.2.1 ADH

Im Gegensatz zu anderen Studien (22, 61, 65, 76, 77) war ADH bei uns nicht die häufigste B3-Läsion. Bei uns trat ADH in 14 Fällen (7,3 %) auf. Wir weichen hier stark von anderen Studien ab, bei denen ADH um die 40 % aller B3-Läsionen ausmachte (22, 78).

Es ergab sich weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer ADH und dem Auftreten eines Tastbefundes noch zwischen einer ADH und einer Sekretion aus der Mamille.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Wahl der Biopsie-Methode und dem Auffinden einer ADH-Läsion ($p = 0,009$). In 71,4 % (zehn Fälle) wurde das Gewebe per Vakuumstereotaxie entnommen, in vier Fällen (28,6 %) MRT-gesteuert, in keinem Fall per sonographisch gesteuerter Jetnadelbiopsie.

Ein Grund mag sein, dass bei uns ADH vor allem durch Mikrokalk auffiel. Wir konnten einen Zusammenhang zwischen einer ADH und der Anwesenheit von Mikrokalk nachweisen ($p = 0,018$). Bei 78,6 % der ADH-Befunde in der Biopsie war Mikrokalk detektiert worden, bei 14,3

% nicht, vergleichbar mit Saladin et al. (76). ADH scheint also signifikant mit dem Auftreten von Mikrokalk assoziiert zu sein. Dieses Ergebnis zeigen auch andere Studien (65, 79, 80).

In 21,4 % (3 Fälle) war in der PE weder eine Läsion nachweisbar noch eine Höherstufung notwendig, so dass der Befund auf ein B2-Niveau zurückgestuft werden konnte. In diesem Fall wäre also die Operation nicht erforderlich gewesen.

Die Malignitätsrate betrug bei uns 28,6 %. Andere Studien weisen Malignitätsraten von 18,0 % bis 50,4 % auf (6, 18, 63-65, 73-75, 79-84). Wir weichen diesbezüglich also nicht von anderen Studiendaten ab. Eine Studie zeigt eine deutlich niedrigere Malignitätsrate von 5,7 % (20). Hier wird von einem kumulativen 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms mit ADH-Befund in der Biopsie berichtet, dass 2,6fach höher sei als ohne ADH (20). Diesen niedrigen Wert gegenüber älteren Studien führen die Autoren auf eine frühere und genauere Detektion auch kleinerer Foki durch Screeningprogramme zurück sowie auf die Exklusion der DCIS in den Ergebnissen (20). Hinzu komme, dass früher statt der Vakuumbiopsie vor allem die Hochgeschwindigkeitsstanze verwendet wurde, die weniger Material gewinnen kann. So sei die vermehrte Nutzung einer 11-Gauge-Nadel statt einer dünneren Nadel ein Grund für eine abnehmende Malignitätsrate (21). Grundsätzlich ist es schwer unsere Ergebnisse bezüglich der Malignitätsrate nach ADH-Fund und das weitere Vorgehen mit anderen Studien zu vergleichen, da die Studien sehr heterogen bezüglich der Studienpopulation, der Biopsieart und der untersuchten Risikofaktoren sind.

Die Mehrzahl der Studien gibt aufgrund der hohen Malignitätsrate nach wie vor die Empfehlung zu einer offenen Probeexzision nach Biopsie (6, 11, 18, 21-23, 60, 65, 71, 78, 80, 85). Hier möchten wir uns anschließen, da bei unserer Studie in 28,6 % ein maligner Befund nachgewiesen wurde, der eine Behandlung zwingend erforderlich macht. Dieser hohe Wert rechtfertigt keine ausschließliche klinische Überwachung unter Auslassen einer Operation. Anhand dieser Höherstufungsrate und einer Häufigkeit von 50,0 %, mit der eine ADH auch weiterhin persistierte, ist in unseren Augen eine Überbehandlung der Patienten, die lediglich einen B2-Befund aufwies, gerechtfertigt. Ein weiterer Grund, zu einer Operation zu raten, ist, dass die Differenzialdiagnose DCIS und ADH alleine anhand der Größe gestellt wird (6, 11). Bei ADH-Befund kann es sich auch um eine Indikatorläsion handeln (11). Das bedeutet, es ist möglich, dass die Biopsie nur ein peripheres Areal einer DCIS-Manifestation getroffen hat (18). Es ist also der Hauptbefund nicht erfasst worden. Deshalb empfiehlt die Second International Consensus Conference eine PE selbst dann durchzuführen, wenn die Läsion vermeintlich komplett durch die Biopsie entfernt wurde (18).

Analog einer Studie von 2009 von Chae et al., in der ein höheres Alter ein erhöhtes Risiko für eine Höherstufung bedeutet (21), konnten auch wir für ADH und alle anderen B3-Läsionen ein zunehmendes Alter als wichtigen signifikanten Risikofaktor ausmachen. Es zeigte sich bezüglich der Malignitätsrate ein signifikanter Zusammenhang zwischen Biop-

siemethode und Höherstufung des ADH-Befundes. Eine ADH, die per Stereotaxie detektiert worden war, zog in 40% eine spätere Höherstufung nach sich ($p = 0,048$). Dieser Wert ist, verglichen mit der Literatur, relativ hoch. Bei Ngyuen et al. wurden nur 13,2 % (86) der post-bioptisch als B3-Befund bezeichneten Läsionen hochgestuft. Beim Vorhandensein von Atypien stieg bei ihnen allerdings die Malignitätsrate auf 59,1 % an (86). Diesen Parameter haben wir in unserer Studie nicht ausgewertet, so dass sich durch das Beinhalt von Fällen mit Atypien unsere hohe Höherstufungsrate erklären lässt. Anhand dieser Ergebnisse empfehlen wir bei ADH-Befunden, die stereotaktisch gesichert wurden, eine offene PE durchzuführen. Auch das Auftreten von Mikrokalk bei einer ADH kann die Höherstufungsrate signifikant erhöhen. Bei Khoury et al. (2015) betrug sie 33 % (87) und zeigte ein 1,93fach erhöhtes Risiko für Patienten an einem Karzinom zu erkranken, wenn Mikrokalk nachweisbar war (87). Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. Ein weiterer Faktor, der in der Literatur zu einer erhöhten Höherstufungsrate führt, ist eine Diskordanz zwischen radiologischem Befund und Pathologie (18). Dieser Faktor wird von der Second International Consensus Conference sogar als wichtigster Risikofaktor für ein Upgrade beschrieben (18). Bei uns zeigte sich zwar in zwei Fällen eine Diskordanz zwischen radiologischem Befund und Histologie, allerdings waren diese Fälle nicht mit einer Höherstufung verbunden, so dass wir diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten. So wäre es sinnvoll in weiteren Studien diesen Risikofaktor näher zu untersuchen. Auch Calhoun et al. weist auf die Wichtigkeit einer radiopathologischen Konkordanz hin, ohne welche eine OP obligat sei (88).

Khoury et al. (2015) haben in einer Studie ein Werkzeug vorgestellt, um die Rate der Patientinnen zu senken, bei denen nach ADH-Befund eine Operation durchgeführt wird. Sie entwickelten ein Nomogramm, um die Wahrscheinlichkeit einer Höherstufung zu berechnen. Als Variablen und Risikofaktoren wurden u. a. Mikrokalk in ADH-Läsion, viele Foki, Größe des Fokus, Alter (< 55 oder > 70 Jahren) verwendet. Die Ergebnisse führen laut Khoury et al. dazu, dass bei Patienten, die aufgrund des Nomogramms zu einer niedrigeren Risikogruppe zählen, ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt sein könne (87). Es bleibt zu beobachten, wie sich dieses Werkzeug im Alltag bewährt. Die Second International Consensus Conference wiederum stellt einerseits eine Multifokalität sowie die Biopsie-Methode (bei CNB höher) in den Mittelpunkt, andererseits wird auch das Fehlen von Mikrokalk als Risikofaktor ausfindig gemacht. Als Grund wird angegeben, dass bei fehlendem Mikrokalk oft der Randbereich eines DCIS mit der Biopsie-Nadel getroffen und fälschlicherweise für eine ADH gehalten wurde. Dieses DCIS sei in der Mammographie dann nicht sichtbar gewesen (89).

ADH zeigte eine Prävalenz von 10,8 % in der MRT-gesteuerten Biopsie-Gruppe. Hier zeigt sich ein vergleichbarer Wert zu der Studie von Khoury et al. von 2016. Bei ihnen betrug die Prävalenz von ADH in der MRT-gesteuerten Biopsie-Gruppe 6 % mit einer Höherstufungsrate von 15 % (90). Andere Studien weisen sogar Höherstufungsraten von bis zu 38 % auf (91-

93). Diese hohe Höherstufungsrate ist wahrscheinlich insbesondere darauf zurückzuführen, dass das Patientenkollektiv, das unter MRT-Kontrolle biopsiert wird, vor allem aus Hochrisikopatienten und Patienten mit Brustkrebs in der Vergangenheit besteht (91). In unserer Biopsie-Gruppe ergab sich bei den ADH-Läsionen in keinem Fall ein maligner Befund in der folgenden PE. Für eine Empfehlung bezüglich des weiteren Vorgehens bei einem ADH-Befund in der MRT-gesteuerten Biopsie ist unsere Datenlage mit vier Fällen zu gering. Khouiry et al. zeigten, dass bei MRT-detektierten ADH-Läsionen eine erhöhte Anzahl an Foki und der Kernanzahl signifikant mit einer erhöhten Höherstufungsrate einhergeht (90). Da wir diese Faktoren nicht ermittelt haben, lässt sich dieses Erkenntnis leider nicht mit unserer Datenlage abgleichen. Wir schließen uns aber den Erkenntnissen anderer Studien, die bei ADH-Fund in der MRT-gesteuerten Biopsie auf eine operative Entfernung drängen, aufgrund deren Plausibilität an (90-93).

4.2.2 FEA

In der Literatur finden sich bezüglich FEA sehr heterogene Werte die Inzidenz und die Malignitätsrate betreffend. Dies ist teilweise der Tatsache geschuldet, dass FEA in Studien nur mit ADH zusammengefasst als duktale intraepitheliale Neoplasie (34) oder AIDEP (atypical intraductal epithelial proliferation) betrachtet wird, die zusätzlich zu ADH und FEA noch die Kolumnarzellhyperplasie mit Atypien beinhaltet (66). Oder es werden FEA-Läsionen als Mischläsionen zusammen mit LIN oder ADH ausgewertet. Dies alles erschwert die Interpretation der Daten mangels Vergleiches. Auch bezüglich des Managements und weiteren Vorgehens beim Auftreten einer FEA sind die Empfehlungen sehr unterschiedlich. Manche halten eine PE für unausweichlich, andere ein engmaschiges Follow-Up für ausreichend.

Bei uns trat FEA in 15 Fällen und somit in 7,8 % der B3-Läsionen auf. Viele Studien zeigen hier deutlich höhere Werte von 18,3 % – 35,4 % (22, 65, 76, 78).

Es zeigte sich keinerlei Zusammenhang zwischen einem Tastbefund in der klinischen Untersuchung, oder einer Sekretion aus der Mamille und dem späteren Auffinden von einer FEA.

In der vorliegenden Studie bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Wahl der Biopsiemethode und dem Auftreten von FEA ($p = 0,007$). In 80,0 % wurde FEA per Stereotaxie detektiert, in 13,3 % per MRT-gesteuerter Vakuumbiopsie und nur in einem Fall (6,7 %) per sonographisch gesteuerter Jetnadelbiopsie. In der Literatur wird die bevorzugte Detektion von FEA per Stereotaxie bestätigt (Lamb et al. 80,3 %) (94).

Der Grund, warum FEA so oft per Stereotaxie detektiert wurde, könnte darin liegen, dass FEA ähnlich wie ADH mit Mikrokalk assoziiert ist (6, 79, 95) und dieser vorwiegend per Stereotaxie unter Röntgenkontrolle gefunden wird. So konnten wir auch einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen FEA und dem Auftreten von suspektem Mikrokalk nachweisen (p

= 0,001). In 93,3 % der Fälle war Mikrokalk nachweisbar. Andere Studien bestätigen diesen hohen Wert (76, 80, 96).

Durch die Biopsie konnte in vier Fällen (26,7 %) bereits der gesamte Befund entfernt werden, so dass es in der anschließenden PE zu einer Herabstufung zu einem B2-Befund kam. Dies ist jedoch kein signifikantes Ergebnis. Vergleicht man die einzelnen Biopsiemethoden miteinander, so gibt es diesbezüglich auch keinen signifikanten Wert.

Zwei FEA-Läsionen (13,3 %) mussten nach PE zu einem malignen Befund hochgestuft werden: einmal handelte es sich hierbei um ein DCIS und einmal um ein Karzinom. Beide FEA waren zuvor per Stereotaxie detektiert worden. Vergleicht man die Malignitätsrate verschiedener Studien, so findet man einerseits niedrige Höherstufungsraten von 2,2 % bis 3,8 % (78, 80, 94) andererseits auch Höherstufungsraten von 12,7 % bis 20,8 % (97) (22, 75, 76, 96, 98). Unser Wert mit 13,3 % ist in dieser Spannbreite anzusiedeln. In anderen Studien, u. a. in der Metaanalyse von Rudin et al. (2017) ergaben sich sogar Werte von bis zu 42 %, wenn man Studien aus den Jahren vor 2003 einschließt (99). 2003 wurde die Definition der FEA von der WHO neu überarbeitet (100). Eine mögliche Ursache, wie es zu diesen hohen Malignitätsraten kommen kann, mag sein, dass in anderen Zentren nur Patienten mit erhöhtem Brustkrebsrisiko nach FEA-Diagnose offen operiert werden, die dementsprechend eher einen malignen Befund aufweisen (94). Lamb et al. zeigen zusätzlich eine hohe Höherstufungsrate zu Hochrisikoläsionen von 36,1 % (94). Die Hochrisikoläsion wird definiert als eine histologische Läsion, die eine Höherstufungsrate von über 2 % aufweist (10). Die Second International Consensus Conference, die mit 16,1 % in einem, dem unseren vergleichbaren Bereich liegt, kam zu dem Schluss, dass FEA das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um das 1- bis 2-fache erhöhe (18).

Ihr empfohlenes Vorgehen lautete deshalb, dass bei einer FEA-Läsion, die in der Bildgebung sichtbar ist, eine erneute Vakuumbiopsie notwendig sei. Eine PE sei dagegen nicht obligat (18). Komme es zu keinerlei Korrelat in der Bildgebung, sei ein engmaschiges Follow-Up ausreichend (18). Yu et al. wiederum weisen in ihrer Studie im Vergleich zu unseren Ergebnissen eine wesentlich geringere Malignitätsrate (2,3 %) nach (80). In der Stereotaxie wies FEA bei Yu et al. sogar nur eine Malignitätsrate von 1,9 % auf. Yu et al. folgern daraus, dass sie so niedrig sei, da durch die Vakuumbiopsie bereits in der Biopsie der ganze Befund entfernt werden konnte (80). Yu et al. raten nur bei einem FEA-Fund in einer sonographisch gesteuerten Biopsie zu einer PE. Bei einer FEA in der Stereotaxie reiche dagegen bei kompletter Entfernung des Mikrokalks ein engmaschiges Follow-Up aus (80).

Es gibt Studien, die zeigen, dass FEA oft mit Hochrisikoläsionen wie ADH (78, 96) oder LIN assoziiert ist (96). Weil durch diese Assoziation die Malignitätsrate erhöht ist, raten Carrillo et al. trotz einer niedrigen Höherstufungsrate von 3,8 % zu einer PE (78), während Lamb et al. ein Überwachen mit regelmäßigen klinischen und radiologischen Follow-Ups für gerechtfertigt

tigt halten. Der einzige Risikofaktor, den Lamb et al. ausfindig machen konnten, war eine genetische Mutation, die mit Brustkrebs assoziiert war. Diese erhöhte die Höherstufungsrate sowohl zu einem malignen Befund als auch zu Hochrisikoläsionen, signifikant (94). Auch bei uns traten in drei Fällen sowohl eine ADH als auch eine FEA in der Biopsie auf. In einem Fall lag zusätzlich eine LIN vor. Wir konnten allerdings kein erhöhtes Risiko zu einer möglichen Höherstufung bei diesem Mischbefund nachweisen. Bei FEA ist auch eine Höherstufung zu einer Hochrisikoläsion möglich, die dann wiederum ein höheres Malignitätspotenzial aufweist. Darauf weisen Rudin et al. in ihrer Metaanalyse hin (99).

In unserem Brustzentrum wurden alle Patienten, bei denen eine FEA per Biopsie detektiert wurde, einer offenen Exzision unterzogen. Bei einer Malignitätsrate von 13,3 % halten wir dieses Vorgehen für angemessen. Allerdings wurden in unserer Studie auch vier Patienten operiert, bei denen der B3-Befund bereits durch die Biopsie vollständig entfernt worden war. Es könnte in Erwägung gezogen werden, Patienten, die per Stereotaxie biopsiert wurden und bei welchen die Läsion mittels Bildgebung nach Biopsie nicht mehr nachweisbar ist, nicht einer PE zu unterziehen, sondern sie stattdessen engmaschig radiologisch und klinisch zu kontrollieren. Dies empfehlen wir aber angesichts unserer Daten nur bei Patienten, die stereotaktisch biopsiert wurden, da in diesen Fällen in 26 % die FEA bereits durch die Stanze vollständig entfernt worden war.

4.2.3 LIN

Wir haben die LIN wie Menon et al. behandelt, die LCIS und ALH zusammen als LIN betrachten (101). Beide unterscheiden sich nur in der Aufweitung und Ausfüllung der TDLU (102).

In 15 Fällen (7,8 %) lagen pure LIN-Befunde vor. Andere Studien zeigen Werte von 4,0 % bis 25,1 % (22, 56, 65, 76, 102). Die Inzidenz wird teilweise auf alle Biopsien bezogen (102), und teilweise nur auf die Gruppe der B3-Läsionen (76), wie bei der vorliegenden Studie. In der Literatur wird es unterschiedlich gehandhabt, ob Fälle, in denen neben einer LIN noch andere Hochrisikoläsionen vorlagen, einbezogen werden oder nicht. Wir haben diese gesondert betrachtet.

Eine LIN stellt sich selten als Tumor/Tastbefund/Masse dar. Wenn es Auffälligkeiten in der Bildgebung gäbe, so hätten diese eine andere Ursache (23).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich nur in 20 % der Fälle ein tastbarer Tumor. Dies war allerdings kein signifikantes Ergebnis.

Es stellte sich keinerlei Zusammenhang zwischen einer Sekretion aus der Mamille und dem Auftreten einer LIN dar.

Wir fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Biopsiemethode und dem Auffinden einer LIN ($p = 0,021$). In fünf Fällen (33,3 %) wurde LIN per Stereotaxie detektiert, in drei Fällen (20,0 %) per sonographisch gesteuerter Jetnadelbiopsie und in sieben Fällen (46,7 %) per MRT-gesteuerter Stereotaxie. In unserer Studie zeigte sich die MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie als besonders geeignet eine LIN zu detektieren.

LIN kann mit Mikrokalk assoziiert sein (22, 23, 79, 101). Bei uns gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen vorhandenem Mikrokalk und dem Auftreten einer LIN. Allerdings haben wir nicht differenziert, ob die Biopsie allgemein wegen Mikrokalk, der in der Bildgebung aufgetreten war, veranlasst wurde oder ob der Mikrokalk wirklich direkt in der LIN nachzuweisen war. Es gibt Studien, die eine Assoziation von Mikrokalk zu einer LIN bestreiten. Menon et al. weisen einen Zusammenhang zwischen einem Kolumnarzellfund und LIN nach. Mikrokalk sei mit den Kolumnarzellen assoziiert und nicht mit der LIN (101). Nagi et al. sagen in ihrer Studie, Mikrokalk komme vor allem in den fibrozystischen Auffälligkeiten in der Nähe der LIN vor (69) und sei somit gar nicht der LIN zuzuschreiben.

In 13,3 % (zwei Fälle) war in der PE keine Läsion mehr sichtbar, so dass der Befund auf ein B2-Niveau zurückgestuft werden konnte. Hierbei handelte es sich um kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,160$).

Die Höherstufungsrate für die LIN lag bei 33,4 %. Dies war ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,039$). Das ist die höchste Malignitätsrate in unserer Studie. Mit einer LIN in der Biopsie war bei uns das Risiko einer Höherstufung um das 3,2-fache erhöht im Vergleich zu den Patienten mit einer anderen B3-Läsion. Dies bestätigte sich auch in der Auswertung der binärlogistischen Regressionsanalyse. Auch hier scheint das Auftreten einer LIN ein signifikant höheres Risiko für einen malignen Befund zu bedeuten ($p = 0,015$).

Insgesamt zeigt die Studienlage eine sehr große Variabilität der Höherstufungsrate von 0–66 % (18, 22, 28, 61, 65, 67-69, 71, 72, 74-76, 84, 85, 101, 103-107). Dies mag einmal an den teilweise kleinen Fallzahlen liegen, aber auch daran, dass eine LIN entweder gesondert bewertet wurde oder zusammen mit gleichzeitig vorhandenen High-Risk-Läsionen wie ADH (24, 101). So zeigen Khoury et al. eine Höherstufungsrate von 32 % für eine reine LIN, und 14 % für eine Kombination aus einer LIN mit einer weiteren Hochrisikoläsion. Allerdings war dies kein signifikantes Ergebnis (102). Andere Studien wiesen bei gleichzeitig vorhandenen Hochrisikoläsionen eine erhöhte Malignitätsrate auf (103). Da wir eine LIN pur betrachtet haben und gemischte Befunde gesondert bewerteten, kann eine zusätzliche High-Risk-Läsion nicht ursächlich für unsere große Höherstufungsrate sein.

Ein weiterer Grund für die erhöhte Malignitätsrate mag unter anderem eine Vorauswahl der Patienten sein, da nur jene gewertet wurden, die auch im Anschluss eine PE oder Folge-OP erhielten (Stichprobenverzerrung) (76).

Grundsätzlich kann man sagen, dass DCIS und LCIS histologisch schlecht unterscheidbar sind. Auch dies könnte ein Grund für unsere hohe Malignitätsrate sein. So kann es vorkommen, dass eine DCIS irrtümlich für einen LCIS-Befund gehalten wird. Immunphänotypisch lässt sich hier differenzieren, da LCIS im Gegensatz zu DCIS kein E-Cadherin aufweist (26).

Es gibt aber auch Studien, die Malignitätsraten zwischen 3 % und 8 % aufweisen (23, 28, 104-106). Eine Erklärung für so niedrige Werte scheint unter anderem eine größere Fallzahl zu sein (24, 85). Ein weiterer Grund könnte die Tatsache sein, dass hier nur die Fälle gewertet wurden, bei denen eine Konkordanz zwischen Bildgebung und Pathologie bestand (23, 105). So stellen weitere Studien eine Konkordanz zwischen Bildgebung und Histologie als ausschlaggebend für eine niedrige Höherstufungsrate in den Vordergrund (18). Bei einer Diskordanz war die Höherstufungsrate jeweils wesentlich höher (23, 24, 85, 107, 108), bei Brem et al. 28 % versus 17 % (107), bei Menon et al. 36 % versus 11 % (101) und bei Mooney et al. 39 % versus 5 % (79). Mooney et al. konnten nachweisen, dass es bei einer LIN, die als Zielläsionen detektiert worden waren, zu einer wesentlich höheren Höherstufungsrate kam als bei dem Zufallsbefund einer LIN (39 % versus 5 %) (79). Menon et al. schlussfolgern aus diesen Ergebnissen ebenso wie Nagi et al. (24) in ihrer Studie, dass wahrscheinlich bei den diskordanten Fällen die maligne Läsion mit der Biopsie nicht getroffen wurde. Wir konnten allerdings in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen einer Diskordanz und einem höheren Risiko zu einer Höherstufung nachweisen. Khoury et al. wiederum stellten in ihrer Studie als einzigen signifikanten Risikofaktor eine jetzige oder frühere ipsilaterale Karzinomerkrankung vor (102). Dies haben wir in unserer Studie nur auf die Gesamtgruppe und auf die einzelnen Biopsiegruppen bezogen ausgewertet. Hier stellte es bei uns einen signifikanten Risikofaktor in der Gesamtgruppe ($p = 0,003$) und in der MRT-gesteuerten Biopsiegruppe dar ($p = 0,001$).

In der Literatur wird zu sehr heterogenem Vorgehen bei einer LIN in der Biopsie geraten (24). Calhoun et al. empfehlen ein beobachtendes Vorgehen bei dem Zufallsbefund einer reinen LIN (88). Andere Studien fordern zusätzlich eine Konkordanz zwischen Befund in der Bildgebung und der Histologie. Dann sei keine offene Resektion indiziert (23, 24, 28, 85, 95, 104, 105, 108). Die Second International Consensus Conference empfiehlt bei einer normalen LIN erneut zu biopsieren. Wenn daraufhin in der Bildgebung keine Auffälligkeiten nachweisbar seien und keine Diskordanz auftrete, könne man den Befund klinisch und radiologisch überwachen und eine PE umgehen (18). Bei fehlender Konkordanz sei eine offene PE obligat (18). Studien mit hohen Malignitätsraten wie bei Brem et al. mit einer Höherstufungsrate von 23,2 %, sprechen bevorzugt die Empfehlung zur offenen PE aus (76, 107). Es gebe noch keine Kriterien, die sicher zu einem differenzierten Verhalten nach Biopsie führen könnten. Deshalb solle auf eine LIN grundsätzlich eine offene PE erfolgen (107). Auch in unseren Augen ist es angesichts einer so hohen Malignitätsrate unerlässlich eine OP durchzuführen,

statt den Befund zu beobachten und abzuwarten. In unserem Brustzentrum wurde auch bisher bei jeder LIN zu einer offenen PE geraten. Unsere Ergebnisse bestätigen dieses Vorgehen. Auch in der Literatur gibt es vergleichbares Vorgehen, z.B. bei Murray et al (2013) (108).

Einige Studien fordern eine offene PE, wenn folgende Risikofaktoren vorhanden sind: radiopathologische Diskordanz, weitere Hochrisikoläsionen, pleomorphe LIN (24, 100, 101) und Komedo-Nekrosen (100, 101). Rendi et al. haben einen Algorithmus für das Vorgehen bei einer bioptisch gesicherten LIN entwickelt: eine reine LIN mit Mikrokalk und weniger als vier befallenen TDLU könne beobachtet werden. Eine reine LIN ohne Mikrokalk oder mit mehr als vier befallenen TDLU erfordere eine offene PE, genauso wie eine LIN mit einer anderen Hochrisikoläsion. Die Begründung lautete, dass Mikrokalk ein normaler Fund in der Mammographie sei. Wenn er nicht vorhanden sei, dann sei eine LIN wahrscheinlich in einem Hochrisikoscreening detektiert worden oder durch eine Masse, Architekturstörung oder MRI-Enhancement aufgefallen. Dies sei mit höheren Höherstufungsraten verbunden (103).

Wir haben LCIS und ALH zusammen als LIN betrachtet. LCIS stellt allerdings ein größeres Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms dar als ALH (26). Mooney et al. stellten in ihrer Studie die Wichtigkeit einer Unterscheidung heraus, da bei ihnen die ALH eine Höherstufungsrate von 9 % aufwies, während die CLIS in 28 % hochgestuft werden musste (22). Deshalb wäre es eventuell für das hiesige Brustzentrum nicht unwichtig diese Unterscheidung stärker in die Planung des weiteren Prozederes, auch von Operateurseite, mit einzubeziehen. ALH alleine könne gut ohne Intervention klinisch und radiologisch beobachtet werden laut Muller et al. (109), während es bei LCIS sinnvoll sein könne, eine Chemoprävention durchzuführen (110). Bei King et al. stellte eine Chemoprävention mit Tamoxifen sogar den einzigen signifikanten Einflussfaktor bei CLIS auf die Entwicklung eines Mammakarzinoms im Laufe der Jahre dar. Das Risiko für einen malignen Befund sank im Vergleich zur Kontrollgruppe um 56 % (110).

Wir konnten einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen einer LIN in einer MRT-Vakuumbiopsie und dem Risiko eines malignen Befundes in der anschließenden PE nachweisen ($p = 0,001$). Eine per MRT-Vakuumbiopsie detektierte LIN scheint mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Upgrade im Sinne eines DCIS oder Karzinoms nach sich zu ziehen. Ein Grund ist sicherlich, dass eine Angehörigkeit zur Hochrisikogruppe eine Indikation für die MRT darstellt (102) – dadurch ist das Malignitätsrisiko per se erhöht. Auch wird eine MRT oft präoperativ bei bereits diagnostiziertem DCIS/Karzinom durchgeführt, um die Ausbreitung desselben zu erfassen (102, 103). Es gibt Studien, die besagen, dass bei einer per MRT-gesteuerter Biopsie gefundenen LIN immer eine offene PE notwendig sei (102). Wir halten dies angesichts unserer signifikanten Ergebnisse für gerechtfertigt.

4.2.4 Papillom

49,5 % aller B3-Läsionen waren in der vorliegenden Studie Papillome. Dieser Anteil an allen B3-Läsionen ist bei uns ungewöhnlich hoch- dies mag an dem gut geschulten Personal in der Sonographie im Brustzentrum liegen, welches in der Lage ist, kleinste Befunde sicher aufzuspüren. Verglichen mit anderen Studien, welche Werte zeigen zwischen 8,5 % und 25,1 % (22, 65, 76), sind bei uns die Papillome der häufigste Befund unter den B3-Läsionen.

Papillome fallen meist durch einen tastbaren Tumor oder durch eine Sekretion aus der Mamille auf (23). In der vorliegenden Studie war in 20 % der Papillome ein Tumor tastbar. In der Literatur finden sich Werte von 8,9 % bis 43,8 % (111-115). Weder in dieser noch in einer Studie von Cheng et al. war ein Tastbefund signifikant mit einer höheren Höherstufungsrate verbunden (116).

21 % der Papillome (20/95) fielen in der vorliegenden Studie durch eine Sekretion aus der Mamille auf. In der Literatur zeigt sich eine Spannweite von 6,3 % bis 50,0 % (112-115, 117). Und 90,9 % aller Fälle, in denen die Brüste sezernierten, waren in unserer Studie auf Papillome zurückzuführen. Dies ist ein hoch signifikantes Ergebnis ($p = 0,001$). Das Risiko, dass es zu einer auffälligen Sekretion aus der Mamille kommt, ist bei einem Papillom um das 18,7fache höher als bei jeder anderen B3-Läsion. Sekretion war weder in dieser noch in einer anderen Studie ein Risikofaktor für eine Höherstufung des Papillomes (116, 117).

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Biopsiemethode und einem Papillomfund.

51,6 % der Papillome wiesen Mikrokalk auf. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Papillomen und dem Auftreten von Mikrokalk. Auch in der Literatur wird bestätigt, dass Papillome nur selten mit Mikrokalk assoziiert sind (79).

Durch eine Jetnadelbiopsie konnten nur 15,4 % der Papillome vollständig entfernt werden (B2-Befund in der PE). Dies mag der kleineren Nadelgröße geschuldet sein, die in der Jetnadelbiopsie verwendet wird, im Vergleich zur Vakuumbiopsie (11G versus 9G).

In 12,6 % war in der OP ein maligner Befund vorhanden und in 71,8 % war erneut eine B3-Läsion zu finden. Es gibt Studien, welche empfehlen, zwischen einem benignen Papillombefund und einem Papillom mit Atypien zu differenzieren (23, 62), bzw. zwischen einer B3a (ohne Atypien) und einer B3b (mit Atypien) (118). Wir haben diese Unterscheidung nicht vollzogen. Die Studien, die nicht zwischen Papillomen mit oder ohne Atypien unterscheiden, weisen eine Spannbreite auf von 3,1 % bis 27,2 % und weisen einen ähnlichen Wert auf wie unser Ergebnis (18, 22, 65, 67, 71, 76, 79, 116, 117, 119, 120). Wir fanden in der Literatur bei gesondertem Betrachten der benignen Papillome ohne Atypien eine Höherstufungsrate von 0,0 % bis 16,8 % (32, 75, 77, 84, 111-117, 119, 121, 122). Pareja et al. vermuten bei den Studien, die auch bei den benignen Papillomen ohne Atypien hohe Höherstufungsraten

zeigten, als Gründe fehlende Konkordanz und Undersampling (114). Die Studien, die Papillome mit Atypien auswerten, zeigen Werte von 10,0 % bis 47,8 % (77, 115-117, 121). Die stark voneinander abweichenden Raten zwischen Papillomen mit und ohne Atypien zeigen jedoch, wie wichtig es wäre hier eine Unterscheidung vorzunehmen. Es wird zwar von Seiten der hiesigen Pathologie in der Beschreibung der Mikroskopie in ca. 31,0 % explizit eingeteilt in Papillome mit Atypien und ohne, in der abschließenden kritischen Bewertung erscheint diese Einteilung dann noch bei ca. 14,0 %. Es wäre sinnvoll, hier für die Operateure eine klare Einteilung zurückzumelden, um leichter über das weitere Vorgehen entscheiden zu können. Auch Forester et al. zeigen in ihrer Metaanalyse, dass sich die Malignitätsrate von Papillomen mit und ohne Atypien signifikant voneinander unterscheiden; ohne Atypien lag sie bei 7 %, mit Atypien dagegen bei 32 % (64).

Im hiesigen Brustzentrum wird bisher bei jedem Papillom zur offenen PE geraten. Dies ist einerseits durch die hohe Malignitätsrate begründet, andererseits ist es fraglich, ob mit einer Hochgeschwindigkeitsstanze genug Material gesammelt werden kann, um sicher zwischen den Papillom-Subtypen differenzieren zu können. Auch Jaffer et al. zeigten ein ähnliches Vorgehen. Sie führen aufgrund der oft innerhalb des Papilloms vorliegenden histologischen Variabilität grundsätzlich eine PE durch (120). Oft fänden sich neben Papillomen auch ADH und DCIS. Deshalb beschreiben sie das Papillom als mögliche Vorläuferläsion (120). Zusätzlich ist es radiologisch nicht einfach zwischen den einzelnen Untergruppen zu unterscheiden (63), auch die Definition derselben scheint subjektiv zu sein (121).

Studien zeigen sich bezüglich des Vorgehens bei atypischen Papillomen einig – das Management eines benignen Papilloms wird hingegen kontrovers diskutiert. Bei Papillomen mit Atypien wird angesichts der hohen Malignitätsraten immer und einhellig eine offene Exzision gefordert (3, 18, 23, 63, 77, 115, 116, 119, 123). Bekes et al. (2018) forderten, dass ein Papillome mit Atypien wie eine FEA oder ADH zu behandeln sei (124). Was das Management von Papillomen ohne Atypien angeht, ist sich die Literatur uneins. Es gibt Studien, die bei Papillomen ohne Atypien ein engmaschiges Follow-Up für ausreichend halten (112). Andere Studien fordern zusätzlich eine radiologisch-histologische Konkordanz, da eine Diskordanz die Höherstufungsrate erhöhe (22, 23, 32, 114, 115, 121, 123). Dies konnte die vorliegende Studie nicht bestätigen. Bei uns erhöhte eine Diskordanz nicht das Malignitätsrisiko. Manche Studien ziehen noch die Größe des Befundes zu Rate. Wir haben die Größe als Risikofaktor nicht ausgewertet. Pareja et al. (2016) stellten in ihrer Studie fest, dass die Größe des Papilloms von geringer Bedeutung für die Entartungsgefahr sei (114). Die Second International Consensus Conference widerspricht dem und sagt, dass größere Befunde eine PE erforderten. Ansonsten sei Abwarten gerechtfertigt (18). Auch Boufelli et al forderten eine Größe < 1 cm sowie eine komplette Entfernung, um ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen (32). Andere Studien halten bei manchen Papillomen ohne Atypien eine weitere Biopsie mittels

VAB ausreichend und eine PE für nicht mehr erforderlich (75, 77, 118). (3). Bianchi et al. stellten in ihrer Metaanalyse fest, dass 57 % der Studien bei Papillomen ohne Atypien eine PE (oder eine VAB) empfehlen, 28 % ein Follow-Up (v. a. bei Konkordanz) für ausreichend halten (117). In der WHO classification of tumours of the breast von 2012 waren die Experten der Meinung, dass bei Papillomen ohne Atypien nur dann eine Rebiopsie notwendig sei, wenn die erste Biopsie per CNB durchgeführt worden war, da hier der Befund nicht komplett entfernt werden könnte. Ihre Ergebnisse zeigten keine großen Unterschiede bezüglich des Outcome bei Patienten mit lediglich einer Biopsie, im Vergleich zu den Patienten, bei denen stattdessen eine offene Exzision vorgenommen worden war (3). Viele Studien raten jedoch auch bei Papillomen ohne Atypien grundsätzlich zu einer PE (63, 113, 116, 117, 119). Als Gründe führen sie hohe Höherstufungsraten (119), Stichprobenfehler (63, 113, 116, 117), Fehlinterpretation durch den Pathologen, aufgrund von Differenzierungsschwierigkeiten zwischen benigne und malignen Läsionen (63, 116), Fragmentierung und dadurch nicht bestimmbare Resektionsränder (113) und Mikropapillome oder begleitende RSL auf (113).

Wir empfehlen grundsätzlich bei jedem Papillombefund, der mittels sonographisch gesteuerter Biopsie gesichert wurde, ein operatives Vorgehen, da wir zeigen konnten, dass hier in den wenigsten Fällen der Befund durch die Biopsie bereits vollständig entfernt wurde.

Eine wichtige Rolle als Risikofaktor für eine Höherstufung spielt zunehmendes Alter (113, 115-117). Auch wir konnten für alle B3-Läsionen Alter als wichtigen und signifikanten Risikofaktor nachweisen. Als weiteren signifikanten Risikofaktor zeigt sich in der Literatur das Auftreten von multiplen Papillomen (112, 116, 119). Diesen Faktor haben wir in unserer Studie nicht untersucht. Pareja et al. (2016) stellten als Risikofaktor ein ipsilaterales gleichzeitiges Karzinom vor (114). Auch wir konnten in unserer Studie, allerdings bezogen auf alle B3-Läsionen, aufzeigen, dass eine ipsilaterale Vorerkrankung der Mamma das Risiko eines Upgrades signifikant steigert ($p = 0,003$). Bei Han et al. (2018) erhöhte wiederum ein gleichzeitiges kontralaterales Karzinom signifikant die Höherstufungsrate (112). Das konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. Han et al. arbeiteten in ihrer Studie außerdem noch Symptome wie einen Tastbefund, Sekretion und Schmerz als Risikofaktoren heraus (112). Auch diese Ergebnisse konnten wir nicht bestätigen, zumal wir den Faktor Schmerz nicht ausgewertet haben. In einer anderen Studie wiesen Swapp et al. auf die Bedeutung einer peripheren Lokalisation hin, die die Höherstufungsrate signifikant steigere. In ihrer Studie mit 77 radiopathologisch konkordanten zentralen Papillomen ergab sich keine einzige Höherstufung. Dementsprechend schlussfolgerten sie, dass zentrale Papillome keine PE erforderten (111). Auch weitere Studien bestätigen dieses Ergebnis (63, 122). Bei Boufelli et al. (2018) zeigte sich ein gegenteiliges Ergebnis, allerdings in einer Studie mit geringer Fallzahl: das zentrale Papillom wies eine Höherstufungsrate von 6,5 % auf, während das periphere Papillom nur in 3,8 % einen malignen Befund nach sich zog (32). Es wäre sicherlich interessant, diese Fak-

toren weiter zu überprüfen. In dieser Studie sind wir dieser Unterteilung nicht weiter nachgegangen. Dennoch wäre es einerseits auch an unserem Brustzentrum künftig sinnvoll in der Entscheidungsfindung zwischen Papillomen mit und ohne Atypien zu differenzieren, andererseits auch der Lokalisation des Papilloms mehr Bedeutung zu schenken, da hierdurch einigen Patienten eine Operation erspart werden könnte, bei denen aufgrund der Histologie oder Lokalisation eventuell eine unnötige Behandlung vorgenommen werden würde.

4.2.5 Phylloides tumor

In unserer Studie gehörten 17 Fälle (8,9 %) der Kategorie Phylloides tumor (PT) an. In vielen anderen Studien wurde der PT nicht aufgeführt, weil er vermutlich zu selten auftrat.

Klinisch fällt ein PT meist durch einen tastbaren schnell wachsenden Knoten auf (44). Ein hoch signifikanter Zusammenhang ließ sich in unserer Studie dementsprechend zwischen einem Tastbefund und dem Auftreten eines PT nachweisen ($p = 0,001$). Patienten mit einem Tastbefund hatten ein 10,4fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten ohne einen Tastbefund, dass es sich bei dem Befund um einen PT handelte. In der Literatur findet sich bei 80–85,4 % der Patienten mit einem PT ein Tastbefund (41, 48).

Es zeigte sich keinerlei Zusammenhang zwischen einer Sekretion aus der Mamille und dem Auftreten eines PT.

Mammographisch und sonographisch ist es eine Herausforderung zwischen einem FA und einem PT zu differenzieren (44). Chao et al. fanden heraus, dass bei einem PT das Verhältnis der Länge zum anteroposterioren Durchmesser kleiner sei als bei einem FA. Typisch für einen PT wäre im Ultraschall die lobulierte Form und eine heterogene Echostruktur (40). Auch das Fehlen von Mikrokalk spreche signifikant für einen PT (40). Hamid et al. zeigten, dass im Ultraschall eine inhomogene Binnenechostruktur, zystische Hohlräume und ein Halo für einen PT spreche (37). Wiratkapun et al. machten Spalten oder runde Zysten in der Tumormasse im Ultraschall als verdächtig für einen PT aus (48). In der Mammographie wären beide Entitäten gut abgrenzbar, oval oder läppchenartig. Hier sei ein mögliches Unterscheidungsmerkmal allerdings eine höhere Dichte (37, 48). Andere Studien zeigen keine spezifischen klinischen und radiologischen Merkmale für einen PT (41). Sonographisch könne auch nicht zwischen den Phylloidesunterarten unterschieden werden (40). Wenn sonographisch ein PT vermutet werde, solle deshalb eine PE erfolgen (40). Lawton et al. hatten eine Studie publiziert, die zu dem Erkenntnis kommt, dass die Interobserver-Variabilität eine große Rolle in der Differenzierung zwischen FA und PT spielt: die Pathologen stufen die gleiche Läsion unterschiedlich ein. Bei 21 Läsionen kam es nur in zwei Fällen zu einer wirklichen Übereinstimmung (125). Da sich das Rezidivierungsverhalten von FA und einem benignen PT jedoch stark ähnelt, sei eine mögliche Verwechslung der beiden Entitäten weniger gravierend (42, 125).

In den meisten Fällen (88,2 %) wurde der PT in der vorliegenden Studie unter sonographischer Kontrolle biopsiert. Jeweils ein PT (5,9 %) wurde in den anderen Biopsiegruppen detektiert. Dies ist ein hoch signifikantes Ergebnis ($p = 0,001$). Die Sonographie scheint die Methode zu sein, mit der ein PT am besten detektiert werden kann.

Bei der Untersuchung des Einflusses von Mikrokalk auf die Wahrscheinlichkeit eines PT-Fundes zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,002$). Bei 70,6 % der PT trat kein Mikrokalk auf. Das lässt darauf schließen, dass PT seltener mit Mikrokalk assoziiert sind. Dies wird auch in anderen Studien bestätigt (40, 126).

Bei 52 % der PT (9/17) wurde bereits durch die Biopsie das gesamte betroffene Gewebe entfernt, so dass in der anschließenden PE keine Läsion mehr nachgewiesen werden konnte. Dies war ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,022$). Betrachtet man die PT in der sonographisch gesteuerten Biopsiegruppe, so zeigte sich erneut ein signifikantes Ergebnis: Hier wurden die Befunde sogar in 60 % der Fälle durch die Biopsie vollständig entfernt. Es gibt Studien, die zeigen, dass maligne und Borderline-PT signifikant größer sind als benigne Tumoren (36, 127). So ließe sich erklären, warum in der vorliegenden Studie so viele Läsionen bereits per Biopsie entfernt worden waren. Hier waren nur PT inkludiert, die in der Biopsie als benigne eingestuft worden waren, da nur diese zur B3-Läsion gehörten.

Bei der PE musste in 5,9 % der PT eine Höherstufung durchgeführt werden. Dies zeigte sich nicht als signifikantes Ergebnis, um als Risikofaktor für eine Höherstufung zu einem DCIS oder einem Karzinom eingestuft zu werden. Der einzige maligne Befund wurde in der sonographisch gesteuerten Gruppe gefunden. Im Vergleich zeigt die Studienlage eine Spannweite der Höherstufungsrate von 0–16 % (18, 68, 71, 75).

Als Risikofaktoren für eine Höherstufung zu einem malignen Befund fanden sich in Studien die Größe des Tumors (36, 39) und ein höheres Alter (36). Abusalem et al. wiesen dagegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des Tumors und dessen Malignitätspotenzial, oder zwischen einem schnellen Wachstum und der Malignitätsrate nach (46).

Bei einem Phylloidentumorfund in der Biopsie ist, unabhängig vom Subtyp, einhelliger Konsensus eine offene PE oder sogar eine größere OP in Form einer Mastektomie durchzuführen (37, 39, 42, 47). Auch in unserem Brustzentrum ist dies das Vorgehen der Wahl. Eine Mastektomie kann erforderlich sein, wenn es sich bei dem Befund um einen sehr ausgehenden Tumor handelt und dieser auch als maligne eingeordnet wird oder bei einer ungünstigen Tumor/Brust-Relation (41). Eine andere Studie fordert eine Mastektomie bei einem PT, der größer als 5–10 cm ist (47).

Gefürchtet sind im weiteren Verlauf Rezidive, die bei PT in 3–21 % (3, 38, 41, 46, 47, 128) auftreten. Sie sind tendenziell in den ersten ein bis drei Jahren zu erwarten (42). Schaut man sich die Werte der einzelnen Subtypen an, so zeigt sich, dass mit malignem Befund auch die

Rezidivrate ansteigt: Benigne PT wiesen Werte von 5,8–20,8 % (3, 36, 126) auf, Borderline-PT rezidierten in 12,5–52,1 % (36, 126) Fällen und maligne PT zeigten eine Spannbreite von 0–41,7 % (36, 126). Wir haben in unserer Studie den Schwerpunkt auf die Malignitätsrate gelegt und weniger auf die Rezidivierungsgefahr. Bei den Follow-Up-Untersuchungen ergab sich kein Rezidiv. Da wir allerdings bei einem Patienten zwei Fälle gewertet haben, bei denen zeitlich versetzt ein PT in derselben Brust auftrat, kann man sagen, dass es in einem Fall zu einem Rezidiv-Befund gekommen war. Legte man also dementsprechend die Gesamtzahl bei 16 Fällen fest, so würde sich eine Rezidivrate von 1/16, also 6,3 % ergeben.

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv werden in der Literatur verschiedene Parameter genannt, die eine Rolle spielen können. Am bedeutendsten scheint der Einfluss eines tumorfreien Resektionssaumes zu sein (47). Sawalhi et al. stellten als einzigen Einflussfaktor auf die Rezidivrate einen Pleomorphismus der Zellen vor (38). Ansonsten beeinflussen ein maligner Befund (39), ein jüngeres Alter (39), die Tumorgröße (41), eine Bindegewebsvermehrung (46), eine erhöhte mitotische Aktivität (47) und Atypien der BG-Zellen die Rezidivierungsgefahr (47).

Aufgrund seines Einflusses auf die Rezidivrate, gibt es Studien, die auf einen tumorfreien Resektionssaum von mindestens 1 cm, vor allem bei Borderline-PT oder malignen PT, bestehen (41, 47). Der Notwendigkeit eines mindestens 1 cm breiten freien Saumes widersprechen inzwischen die meisten Studien (39, 42). Einige Studien fordern einen histologisch tumorfreien Saum, dessen Größe jedoch unbedeutend sei (42, 129). Andere Studien sagen, ein tumorfreier Resektionsrand habe keinen Einfluss auf die Rezidivrate (35, 39, 128, 130). So reiche nach einer PE bei einem benignen PT, trotz positiven Resektionsrändern, ein engmaschiges Überwachen (18, 39, 128, 130), teilweise sogar bei einigen Borderlinetumoren (39, 128). Die Second International Consensus empfiehlt allerdings, bei einem Borderline- oder malignen PT eine Reexzision durchzuführen (18). Ditsatham et al. forderten in ihrer Studie bei malignen Tumoren eine Radiotherapie durchzuführen mit einer großzügigen Exzision des Befundes (39). Andere Studien halten bei gutartigem Befund nach Resektion nicht einmal ein Follow-Up für notwendig (35). Die meisten Studien raten jedoch auch nach vollständigem Entfernen des Befundes regelmäßige Follow-Up-Untersuchung (35, 47, 126) für eine Dauer von bis zu fünf Jahren durchzuführen (35). McCarthy et al. halten dabei eine klinische Untersuchung bei benignem PT für ausreichend, bei Borderline-PT oder malignen PT ergänzt durch eine halbjährliche Mammasonographie. Dies sei möglich, da alle Rezidive der benignen PT durch eine Tastuntersuchung aufgefallen wären und eine Bildgebung somit unnötig sei (126). Mishra et al. forderten ein Follow-Up während der ersten zwei Jahre, zuerst halb-, danach ganzjährig (47). Weder die S3-Leitlinien noch die AGO Kommission Mamma geben klare Empfehlungen, wie ein Follow-Up nach Phylloidesfund auszusehen habe. Bei einer allgemein hohen Rezidivierungsgefahr und unserer Rezidivrate von 6,3 %

empfehlen wir regelmäßige Kontrollen durchzuführen. Es wäre sinnvoll, dies während der folgenden drei Jahre in halbjährlichem Abstand durchzuführen, da hier die Rezidivrate am größten ist (42). Es gibt in der Literatur mehrere Studien über immunhistochemische Marker, die helfen sollen das FA sicher vom PT abgrenzen zu können (45). So haben u. a. Mishra et al. die Tumormarker p53 Protein und ki-67 Antigen ausgemacht, die helfen sollen den PT vom FA zu differenzieren und gleichzeitig als negative prognostische Faktoren fungieren können (47). Für die alltägliche Praxis ist allerdings bisher noch keiner dieser Parameter von klinischer Bedeutung (42, 45). Tan et al. haben ein Nomogram mit vier Kriterien entwickelt: Dazu zählen Atypien, die Mitoserate, eine Bindegewebsvermehrung und freie Exzisionsränder. Mit diesen AMOS-Kriterien sei ein Werkzeug gegeben, das eine Voraussage über ein Rezidiv-freies Überleben geben könne (42). Man könnte dieses zukünftig auch im hiesigen Brustzentrum für eine bessere Therapieplanung zu Rate ziehen.

4.2.6 Radiär sklerosierende Läsion

Die meisten Studien haben, aufgrund der Seltenheit dieser Läsion, geringe Fallzahlen (131). Auch bei uns trat nur in sechs Fällen (3,1 %) eine RSL auf.

In der vorliegenden Studie ist in keinem Fall eine RSL durch einen Tastbefund oder eine Sezernierung aus der Mamille aufgefallen. Hierbei handelt es sich jedoch um kein signifikantes Ergebnis.

Jeweils zwei wurden in jeder Biopsiegruppe gefunden. Tatsächlich waren in den Biopsien mehr Fälle mit einer RSL aufgetaucht, allerdings dann in Kombination mit einer anderen B3-Läsion. Diese acht Fälle (4,1 %) wurden dementsprechend getrennt in der Gruppe der gemischten B3-Läsionen ausgewertet. Es handelte sich in allen Fällen bei der zusätzlichen Läsion um ein Papillom. Auch Nassar et al. zeigten, dass Papillome oft mit RSL assoziiert sind (43,3 %) (132). In anderen Studien zeigten sich prozentuale Anteile der RSL unter den B3-Läsionen von 0,9 % bis 26,0 % (22, 56, 65, 68, 76, 131). Man hat festgestellt, dass die Prävalenz seit 2000 gestiegen ist. Grund ist vermutlich einerseits die Einführung der digitalen Mammographie und andererseits eine Verbesserung der sonographischen Auflösung (82).

RSL sind selten assoziiert mit Mikrokalk (79). Bei uns war in drei von sechs Fällen (50 %) Mikrokalk vorhanden. Dieses Ergebnis ist zwar hoch, aber aufgrund der Fallzahl nicht aussagekräftig und es ist nicht signifikant. Andere Studien wiesen in 14,2 % bis 63,7 % Mikrokalk auf (57, 58, 76, 132-135). Ferreira et al. konnten Mikrokalk als Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Befundes nachweisen (135). Das konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen.

In 50 % der Fälle konnte die Läsion bereits durch die Biopsie komplett entfernt werden (3/6). Auch hierbei handelte es sich um kein signifikantes Ergebnis. Hier deckt sich unser Ergebnis mit anderen Studien (76).

In anderen Studien müssen RSL nach operativem Eingriff in 0 % bis 24,8 % (18, 22, 54, 57, 58, 65, 71, 75, 76, 131-137) zu einem malignen Befund hochgestuft werden. Dass die Höherstufungsrate so stark variiert, ist wahrscheinlich den geringen Fallzahlen geschuldet. Ein weiterer Grund könnte der Stichprobenverzerrung zuzuschreiben sein; auffälligere Fälle werden eher zur operativen Entfernung geschickt. Bei uns lag die Malignitätsrate der RSL bei 0 %. Hier weichen wir von den meisten anderen Studien ab. Dies mag an unserer niedrigen Fallzahl liegen. Keiner dieser Fälle wies nach offener Resektion einen malignen Befund auf, weshalb man die Notwendigkeit einer OP hinterfragen kann. Wurde in den Studien unterschieden zwischen einer reinen RSL-Läsion ohne Atypien und einer solchen mit atypischen Zellen, so kam es zu einem differenzierteren Befund. Ohne Atypien zeigte sich eine Höherstufungsrate von 0 % bis 9 % (68, 79, 133, 138) und mit Atypien von 9,1 % bis 26 % (68, 133, 138). Manche Studien betrachten zusätzlich die Höherstufungsrate von einer RSL zu einer Hochrisikoläsion in der PE. Hier zeigt sich eine Spannweite von 18,3 % bis 33,0 % (132-134, 138).

Das Management einer RSL ist kontrovers. Es gibt Studien, die halten eine PE für nicht erforderlich. Einige Studien beziehen die Art der Probenentnahme in die Entscheidung über ihr weiteres Vorgehen mit ein. Eine Vakuumbiopsie entnehme bereits genug Material, um das Risiko einer Höherstufung zu minimieren (58, 71, 135). Wir konnten keinen Einfluss der Art der Biopsieentnahme auf die Höherstufungsrate der RSL nachweisen.

Liegen bei einer RSL Atypien vor, so ist sich die Literatur einig, dass dieser Befund mittels PE entfernt werden müsse, da Atypien einen wichtigen Risikofaktor darstellen (23, 67, 75, 77, 82, 131, 136, 138).

Das Management einer RSL ohne Atypien wird allerdings kontrovers diskutiert. Es besteht die Ansicht, dass ohne Atypien ein engmaschiges Follow-Up ausreiche (57, 136). Conlon et al. stellten in einer Meta-Analyse fest, dass die meisten Karzinome, die sich aus einer RSL entwickeln, low grade Tumore seien und deshalb einen geringeren Progress zeigten. Dies bestärkte sie in ihrem abwartenden Verhalten (133). Ist die RSL nur als Zufallsbefund entdeckt worden, so sei ein weiterer operativer Eingriff nicht notwendig aufgrund einer niedrigeren Höherstufungsrate (57, 133, 137). Einige Studien raten jedoch auch bei einer RSL ohne Atypien zu einer erneuten Vakuumbiopsie (99) oder zu einer offenen PE (52, 61, 67, 69, 77, 79).

Einige Studien fordern eine erneute PE bei RSL ohne Atypien, wenn keine radiopathologische Konkordanz vorliege (23, 57, 132, 137). Auch wenn zu wenig betroffenes Material mit der Biopsie getroffen wurde, müsse eine PE erfolgen (57). In einigen Studien spielt die Größe der Läsion eine wichtige Rolle. Eine Größe von über 5 mm (131, 133), bzw. über 1 cm (132) erfordere eine PE, da sie ein Risikofaktor darstelle.

Die Second International Consensus Conference wiederum kam zu dem Ergebnis, dass eine allein auftretende RSL als benigne Läsion betrachtet werden könne. Da sie allerdings mit einem Karzinom assoziiert sein könne, müsse bei einem in der Bildgebung weiterhin sichtbaren Befund erneut biopsiert werden. Ansonsten sei Abwarten gerechtfertigt (18). In einer jüngeren multizentrischen Studie von Rakha et al. war der überwiegende Teil der RSL mit ADH oder mit LIN assoziiert und die Malignitätsrate war stark erhöht (24,8 %); bei den Fällen mit ADH sogar bei 35,0 % (58). Sie folgerten daraus, dass RSL ein ähnliches Management wie eine alleinige ADH benötige, und deshalb mindestens eine erneute Vakuumbiopsie, oder eine PE zu erfolgen habe (58).

Studien zeigen, dass bei einer RSL das relative Risiko im Verlauf von mehreren Jahren ein Mammakarzinom zu entwickeln ungefähr 1,8 beträgt (53, 54). Trete die RSL mit Atypien auf, steigere sich das Risiko auf ein RR von 5,8 (53). Bezüglich der Ursache sind sich die Autoren jedoch uneinig. Jacobs et al. und Ferreira et al. postulieren, dass das Risiko einer Höherstufung der RSL vor allem von der assoziierten zusätzlichen B3-Läsion abhängt (53, 135). Allerdings sei eine RSL an sich auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Karzinoms (53). Warum RSL ein erhöhtes Risiko für ein Karzinom bedeute, ist aber bisher nicht entschlüsselt worden, die Pathogenese ist nach wie vor unbekannt (53). Sanders et al. zeigte, dass 92 % der Patienten mit RSL zusätzlich auch eine proliferative benigne Brustkrankung hatten. Das relative Risiko sei dieser zuzuschreiben und nicht der RSL. Wichtiger als die RSL sei somit die Anwesenheit von atypischer Hyperplasie, die eine PE erfordere (54). Auch Bacci et al. zeigten auf, dass Patienten mit RSL oft mehrere proliferative benigne Brustkrankungen hätten, oft bilateral, die das generelle BC-Risiko erhöhten (138).

Einige Studien zeigen, dass die Höherstufung niedriger bei zufällig gefundenen RSL ausfiel als bei Zielläsionen (57, 96, 133). So zeigten Patterson et al., dass RSL meist Zufallsbefunde sind, weswegen die wahre Inzidenz unter der Bevölkerung nicht bekannt sei. Symptomatische Patienten hätten eine höhere Höherstufungsrate (32,6 %) als Patienten, welche ein Screening besucht hatten (7,0 %), und bei denen die RSL somit ein Zufallsbefund war (52). Auch dieses Erkenntnis könnte man noch stärker in die Entscheidungsfindung mit einbeziehen, ob eine RSL offen reseziert werden müsse, oder nicht. Was ein adäquates Follow-Up betrifft, so zeigen Bacci et al, dass es zwischen den Patienten, bei welchen eine PE durchgeführt wurde und jenen, bei denen dagegen entschieden wurde, keinen großen Unterschied gibt, was das Outcome betrifft (138). Patterson et al. halten Follow-Ups nach erfolgter PE für unnötig, da es kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs gebe innerhalb von fünf Jahren Follow-Up (52). Da die vorliegende Studie auf sehr niedrigen Fallzahlen beruht, ist es schwierig Empfehlungen bezüglich eines Vorgehens nach RSL-Fund zu geben. Trotz unserer Malignitätsrate von 0 %, würden wir angesichts der Studienlage dazu raten, bei einer RSL in der Biopsie grundsätzlich eine offene Exzision durchzuführen. Es ist sinnvoll auch eine RSL ohne Aty-

pien zu entfernen, da es sein kann, dass eine Hochrisikoläsion, oder ein maligner Befund schlicht nicht getroffen wurden und somit ein Stichprobenfehler vorliegt.

4.3 Risikofaktoren für Upgrade

4.3.1 Alter

Das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug, analog zur Literatur, 52 Jahre (78). Das Alter war der einzige signifikante Risikofaktor für eine Höherstufung nach B3-Befund in der Biopsie in der binär-logistischen Regressionsanalyse. Das Risiko eines malignen Befundes in der PE erhöhte sich bei allen Patienten mit zunehmendem Alter. Dieser Risikofaktor zeigte sich als signifikant sowohl bei Patienten, die eine B3-Läsion aufwiesen ($p = 0,001$), als auch bei Patienten mit mehreren Läsionen ($p = 0,002$). In der Stereotaxiegruppe war das Alter bei den gemischten Läsionen ein Risikofaktor ($p = 0,041$), bei den reinen Läsionen erreichte es keinen signifikanten Wert ($p = 0,051$). In der sonographisch gesteuerten Biopsiegruppe war es ein signifikanter Risikofaktor sowohl bei den einzelnen Läsionen ($p = 0,016$) als auch bei den gemischten Befunden ($p = 0,008$). Einzig in der Gruppe der MRT-gesteuerten Biopsien war dieser Faktor kein signifikanter Wert. Auch Yu et al. (2015) zeigen, dass ein höheres Alter ein Risikofaktor für eine Höherstufung der B3-Läsion darstellt. Allerdings untersucht diese Studie nur das Risiko der ADH- und FEA-Läsionen (80). Es zeigte sich, dass in der Gesamtgruppe der Frauen nach dem 51. Lebensjahr ein 3faches Risiko vorlag, hochgestuft zu werden. Auch die binär-logistische Regression zeigte, dass zunehmendes Alter einen hoch signifikanten Risikofaktor eine Höherstufung zu erfahren darstellt ($p = 0,001$).

4.3.2 Menopausalstatus

Wir konnten auch zeigen, dass ein postmenopausaler Status ein erhöhtes Risiko für eine Höherstufung darstellte ($p = 0,015$): Nur 7,8 % der Patientinnen mit prämenopausalem Status zeigten eine Höherstufung nach offener PE, bei den Patientinnen in der Menopause waren es dagegen 20,2 %. In den einzelnen Biopsiegruppen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Menopausalstatus und eine Höherstufung nach offener PE gezeigt werden. Zwar wurden in der Stereotaxiegruppe nur 10,0 % der prämenopausalen, aber 18,2 % der postmenopausalen Patientinnen nach PE mit einem malignen Befund konfrontiert, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p = 0,317$). Auch in den anderen Biopsiegruppen zeigte sich kein signifikanter Wert, auch wenn sowohl in der sonographisch gesteuerten Biopsiegruppe als auch in der MRT-gesteuerten Gruppe die prozentuale Verteilung einen gewissen Zusammenhang andeutete.

4.3.3 Hochrisikogruppe

Wir konnten eine Zugehörigkeit zur Hochrisikogruppe nicht als signifikanten Risikofaktor für eine mögliche Höherstufung nach offener PE nachweisen.

4.3.4 Maligne Vorerkrankung

Bezüglich einer malignen Vorerkrankung der Mamma machte es in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied, ob eine maligne Vorerkrankung der Mamma bereits aufgetreten war. Allerdings zeigte sich in unserer Studie als signifikanter Risikofaktor ($p = 0,003$) bei einer malignen Vorerkrankung der Brust die Lokalisation derselben: Wenn die Erkrankung ipsilateral aufgetreten war, kam es in 42,9 % der Fälle zu einer Höherstufung, wenn sie beidseits lokalisiert war sogar in 50,0 % der Fälle. Man muss einschränkend sagen, dass die Gesamtzahl der Patienten mit bilateraler Vorerkrankung nur bei zwei Fällen lag. Weder in der stereotaktisch gesteuerten Biopsiegruppe noch in der sonographisch geführten Gruppe gab es diesbezüglich signifikante Werte. In der MRT-gesteuerten Biopsiegruppe zeigte sich auch ein signifikanter Wert ($p = 0,001$). Hier zeigten 60,0 % der Patienten mit maligner Vorerkrankung der ipsilateralen Mamma erneut einen malignen Befund, während es in der Gruppe der Patienten mit vorheriger Erkrankung der kontralateralen Mamma keine waren. Diese Ergebnisse zeigen erneut die Notwendigkeit einer engmaschigen Nachsorge nach maligner Erkrankung der Mamma. Diese Patienten sind der Gefahr ausgesetzt erneut in der betroffenen Brust zu erkranken bzw. ein Rezidiv zu entwickeln.

4.3.5 Mikrokalk

Bei uns zeigte sich Mikrokalk in 55,1 % aller Fälle. In der Literatur finden sich Werte zwischen 44 % und 79 % (71, 75, 78). Unsere Werte befinden sich auch innerhalb dieser Spannbreite.

Dass Mikrokalk einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung eines DCIS oder Karzinoms darstellt, konnten wir nur in der Jetnadelbiopsiegruppe für die B3-Läsionen nachweisen. Hier war Mikrokalk sowohl in der binär-logistischen Regression bei den reinen B3-Läsionen ($p = 0,019$) als auch bei den gemischten Befunden ($p = 0,011$) ein signifikanter Risikofaktor. Eine Erklärung für diesen Umstand konnten wir allerdings nicht finden. Zudem ist das Ergebnis aufgrund der niedrigen Fallzahlen kritisch zu betrachten ist.

Einen weiteren signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mikrokalk und einem malignen Befund konnten wir nicht nachweisen. Auch speziell ausgewertet im Hinblick auf einen DCIS-Befund ergab sich kein signifikantes Ergebnis. Als Trend war hingegen zu sehen, dass die Patienten in der Stereotaxiegruppe mit Mikrokalk in 16,3 % von einem DCIS- oder Karzinombefund betroffen waren – bei den Patienten, bei denen kein Mikrokalk detektiert worden war, dagegen 0 %. Interessant ist vielleicht noch, dass in der MRT-

Vakuumbiopsie-Gruppe das Fehlen von Mikrokalk prozentual öfter mit einer Höherstufung zu einem DCIS- oder Karzinombefund befunden war: In 16,7 % der Fälle ohne Mikrokalk wurde ein maligner Befund nach offener Resektion detektiert, während es in der Gruppe mit Mikrokalk nur 8,3 % waren. Auch hierbei handelt es sich allerdings nur um einen Trend und auch hierfür fanden wir keine Erklärung. Bei Rakha et al. dagegen war Mikrokalk der Hauptrisikofaktor für das Entwickeln eines Karzinoms in der Studie (79).

4.3.6 Diskordanz zwischen radiologischem und histopathologischem Befund

Radiologisch-pathologische Diskordanz bedeutet, dass das Ziel nicht akkurat bei der Biopsie getroffen wurde (23). Wir bezeichnen in unserer Studie als Diskordanz, wenn Mikrokalk entweder nur in der Bildgebung oder in der Biopsie auftaucht. Andere Studien beinhalten zusätzlich die Diskrepanz zwischen einer Masse, die im Ultraschall oder in der Mammographie zu sehen ist, in der Biopsie jedoch nicht angetroffen werden kann, sowie für ein Enhancement, das nur im MRT ohne Korrelat in der Histologie nachweisbar ist (23). Nagi et al. nennen als Gründe für eine Diskordanz, dass die radiologisch dargestellte Läsion nicht getroffen wurde oder dass das auffällige Material im histologischen Block verbleibt und nicht ausgewertet wird (15). Murray et al. berichten in einem Review von einer Diskordanzrate in der Literatur von 6 %. Diese Fälle wiesen nach PE eine Höherstufungsrate von 18 % auf – bei den MRT-gesteuerten Biopsien sogar von 30 % (23). Bei uns war eine Diskordanz in 17,6 % (19/103 Fällen) vorhanden. In 26 % der Fälle, in denen Mikrokalk radiologisch aufgewiesen wurde, in der Histologie jedoch nicht aufgefunden wurde, kam es zu einer Höherstufung. Wir konnten aber eine radiopathologische Diskordanz nicht als signifikanten Risikofaktor für einen malignen Befund nach offener PE nachweisen.

4.3.7 Gemischte Läsionen

Wir haben auch die Tatsache, mehr als eine B3-Läsion aufzuweisen als möglichen Risikofaktor für einen malignen Befund nach offener PE, ausgewertet. In der Gesamtgruppe stellte das Auftreten von mehr als einer B3-Läsion keinen weiteren Risikofaktor dar, auch nicht in der stereotaktisch gesteuerten Biopsiegruppe und in der MRT-gesteuerten Gruppe. In der Biopsiegruppe unter Ultraschallkontrolle jedoch zeigte sich bei einem $p = 0,022$, dass mehr als eine B3-Läsion signifikant das Risiko für ein Karzinom oder ein DCIS erhöht. Allerdings ist auch hier zu beachten, dass das Ergebnis aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht zu stark zu bewerten ist. In dieser Gruppe musste in 20 % die B-Kategorisierung geändert werden, da in der offenen PE ein maligner Befund aufgetreten war. Der Grund hierfür liegt vermutlich darin, dass bei der Jetnadelbiopsie im Gegensatz zur Vakuumbiopsie eine kleinere Nadel verwendet wird. Liegt jetzt ein Areal mit verschiedenen B3-Läsionen vor, so handelt es sich um ein Gebiet mit sehr heterogener Histologie, in dem vermutlich maligne Anteile ent-

halten sind, die jedoch durch die Biopsienadel nicht getroffen werden (Stichprobenfehler). So kommt es unweigerlich bei größerer Probenentnahme dann zur notwendigen Höherstufung. Wir möchten deshalb die Empfehlung aussprechen, definitiv auf eine offene Probenentnahme bei einem Fund von mehr als einer B3-Läsion in der Jetnadelbiopsie zu drängen, da die Gefahr zu groß ist, entartete Zellansammlungen zu übersehen.

4.4 Mögliche Einschränkungen der Ergebnisse

Es gibt ein paar Faktoren, die die Auswertung unserer Ergebnisse beeinflussen. So verändert es die Ergebnisse, dass die B3-Befunde, die gemischt auftraten, nicht in der jeweiligen prozentualen Verteilung der Befunde zu finden sind. So traten radiäre sklerosierende Läsionen oft gepaart mit Papillomen auf und sind somit als gemischter Befund aufgeführt – als RSL wurden dann aber dementsprechend weniger Befunde aufgeführt.

Ein weiterer Punkt ist, dass diese Studie in der Beurteilung der gemischten Befunde nicht darauf eingegangen ist, welches jeweils der größere und somit der Hauptbefund ist. Stattdessen wurde jede B3-Läsion, die von der Pathologie gefunden wurde, aufgelistet ohne Unterscheidung nach Größe. Das könnte ein Grund für die recht beherrschende Menge an Papillomen sein, die oft als Zusatzbefund aufgefallen waren.

Bei unserer Malignitätsrate der B3-Läsionen muss man bedenken, dass wir nur Patienten gewertet haben, die sich einer offenen Exzision unterzogen haben. Dadurch ist die Höherstufungsrate mit insgesamt 13,7 % vielleicht höher ausgefallen, als wenn auch die Patienten eingerechnet worden wären, die nach der Biopsie keine weiteren Schritte unternommen haben. Bei ihnen wurde individuell oder multidisziplinär aufgrund eines individuell niedrigeren Risikoprofils die Entscheidung getroffen, keine weitere Intervention durchzuführen und stattdessen abzuwarten.

Einschränkend ist zudem die Tatsache zu werten, dass die Risikofaktoren, wegen der kleinen Fallzahlen der einzelnen B3-Subtypen, immer nur in Bezug auf alle B3-Läsionen ausgewertet werden konnten. So konnten zwar allgemeine Aussagen dazu getroffen werden, wie die einzelnen Faktoren das Höherstufungsrisiko aller B3-Läsionen erhöhen, jedoch nicht untergruppenspezifisch.

Eine weitere Einschränkung betrifft die Rezidivrate. Da B3-Läsionen, die bei einem Patienten in Folge in der gleichen Brust auftraten, als einzelne Fälle gewertet wurden, kann nur wenig über die Rezidivrate ausgesagt werden. Bei 2,1 % (vier Fällen) traten nacheinander B3-Läsionen in der gleichen Brust auf. Bezogen auf alle B3-Läsionen würde es sich aber bei Auswertung dieser Ergebnisse um eine sehr niedrige Rezidivrate handeln. Dazu kommt, dass nicht alle Patienten über einen gleich langen Follow-Up-Zeitraum nachverfolgt werden

konnten, da hier Daten bei der Recherche noch nicht vorlagen. Deshalb kann mit dieser Studie keine Aussage zur Rezidivrate der einzelnen B3-Läsionen getroffen werden.

Quellenverzeichnis

1. Reinecke P. Institute of Pathology, Medical Faculty, University of Düsseldorf, Germany. 2019.
2. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe Berlin: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; 2016 [updated 16.01.2020].
3. S.R. L, O. El, J. SS, H. TP, J. vdVM. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC; 2012.
4. Diagnostik und Therapie des Mamma-Karzinoms, State of the Art. 5. Auflage ed. Untch M, Sittek H, editors. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag; 2008.
5. Mamma K. Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3). In: Onkologie Ag, editor. AGO-Online. ago-online.de3/2020.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Version 4.2 AWMF-Registernummer: 032-045OL2019 [updated 25.11.2019].
7. Sardanelli F, Aase HS, Alvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. European radiology. 2016.
8. Kim KI, Lee KH, Kim TR, Chun YS, Lee TH, Choi HY, et al. Changing patterns of microcalcification on screening mammography for prediction of breast cancer. Breast Cancer. 2016;23(3):471-8.
9. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. Mamma. Radiologie. Germany: Georg Thieme Verlag; 3/2011.
10. D'Orsi CJ. ACR BI-RADS Illustrierte Anleitung zur einheitlichen Befunderstellung von Mammographie Mammasonographie MR Mammographie. 4. Auflage ed. Thieme Verlag: U. Fischer (ÖRG) T. Helbich (DRG); 2006.
11. Mamma K. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mamma-Ca. In: Onkologie Ag, editor. AGO-Online. ago-online.de3/2019.

12. Golatta M, Harcos A, Junkermann H, Heil J. Mammasonografie. In: Sohn C, Holzgreve W, editors. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2013.
13. Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A. BI-RADS analoge DEGUM-Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust- Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York 2006. 374-9 p.
14. Degenhard F. Stellungnahme: Die Mammasonographie zur Kontrolle von Tumoren der weiblichen Brust: AG Mammasonographie DEGUM; [Available from: <http://www.degum.de/fileadmin/dokumente/arbeitskreise/mammasonographie/StellungnahmeProfDegenhardtzurMammasonographie.pdf>].
15. Bickelhaupt S, Laun FB, Tesdorff J, Lederer W. Fast and Noninvasive Characterization of Suspicious Lesions Detected at Breast Cancer X-Ray Screening: Capability of Diffusion-weighted MR Imaging with MIPs. RSNA Radiology. 2016;278(3).
16. Kuhl CK. MR imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2006;14(3):391-402, vii.
17. Obenauer S, Mohrmann S. Sonografisch und mammografisch gesteuerte Biopsie der Mamma. Radiologie up2date. 2/2011.
18. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast cancer research and treatment. 2019;174(2):279-96.
19. Purushothaman HN, Lekanidi K, Shousha S. Lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3): what do we know? Clinical radiology. 2016(71):134-40.
20. Menes TS, Kerlikowske K, Lange J, Jaffer S, Rosenberg R, Miglioretti DL. Subsequent Breast Cancer Risk Following Diagnosis of Atypical Ductal Hyperplasia on Needle Biopsy. JAMA oncology. 2017;3(1):36-41.
21. Chae BJ, Lee A, Song BJ, Jung SS. Predictive factors for breast cancer in patients diagnosed atypical ductal hyperplasia at core needle biopsy. World journal of surgical oncology. 2009;7:77.
22. Richter-Ehrenstein C, Maak K, Roger S, Ehrenstein T. Lesions of "uncertain malignant potential" in the breast (B3) identified with mammography screening. BMC cancer. 2018;18(1):829.
23. Murray M. Pathologic High-risk Lesions, Diagnosis and Management. Clinical obstetrics and gynecology. 2016;59(4):727-32.

24. Nagi C, O'Donnel J, M. T. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer*. 2009;112:2152-8.
25. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast cancer research : BCR*. 2003;5(5):258-62.
26. O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23 Suppl 2:S14-25.
27. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *The American Journal of Pathology*. 1941;17(4):491-6.3.
28. Nakhlis F, Gilmore L, Gelman R, Bedrosian I, Ludwig K, Hwang ES, et al. Incidence of Adjacent Synchronous Invasive Carcinoma and/or Ductal Carcinoma In-situ in Patients with Lobular Neoplasia on Core Biopsy: Results from a Prospective Multi-Institutional Registry (TBCRC 020). *Annals of surgical oncology*. 2016;23(3):722-8.
29. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(4):534-43.
30. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2014;7(2):211-7.
31. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2007;109(2):180-7.
32. Boufelli G, Giannotti MA, Ruiz CA, Barros N, Chala LF, Maesaka JY, et al. Papillomas of the breast: factors associated with underestimation. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2018;27(4):310-4.
33. Böcker W, Kreipe H. *Pathologie*, 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2012. 811-26 p.
34. FA T, P D. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Press I, editor. Lyon2003.
35. Mylvaganam S, Toro C, Frank L, Vestey S, Thrush S. Phylloides tumours of the breast: best practice for follow-up. *Updates in surgery*. 2015;67(1):91-5.

36. P R, S C, JA C, DT A, MJ P. Challenges in management of phyllodes tumors of the breast: A retrospective analysis of 150 patients. *Indian J Cancer*. 2013;50:345-8.
37. Abdul Hamid S, Rahmat K, Ramli MT, Fadzli F, Jamaris S, See MH, et al. Radiopathological characteristics and outcomes of phyllodes tumor of the breast in Malaysian women. *Medicine*. 2018;97(31):e11412.
38. Sawalhi S, Al-Shatti M. Phyllodes tumor of the breast: a retrospective study of the impact of histopathological factors in local recurrence and distant metastasis. *Annals of Saudi medicine*. 2013;33(2):162-8.
39. Ditsatham C, Chongruksut W. Phyllodes tumor of the breast: diagnosis, management and outcome during a 10-year experience. *Cancer management and research*. 2019;11:7805-11.
40. Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002;20(1):64-71.
41. Kilic MO, Terzioglu SG, Bozkurt B, Daglar G. Phyllodes Tumor of the Breast: Analysis of 48 Patients. *The journal of breast health*. 2016;12(4):158-64.
42. Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016;68(1):5-21.
43. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgraduate medical journal*. 2001;77(909):428-35.
44. Venter AC, Rosca E, Daina LG, Mutiu G, Pirte AN, Rahota D. Phyllodes tumor: diagnostic imaging and histopathology findings. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2015;56(4):1397-402.
45. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):665-71.
46. Abusalem OT, Al-Masri A. Phyllodes Tumors of the Breast. *Materia socio-medica*. 2011;23(4):200-5.
47. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN surgery*. 2013;2013:361469.
48. Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, Larbcharoensub N. Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2014;20(1):27-33.

49. Bettendorf U, Fisseler-Eckhoff A. Die Rolle des Pathologen im Mammographiescreening, Mammakarzinom. *Frauenarzt*. 2008(49):825-35.
50. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer*. 1996;77(5):910-6.
51. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *Journal of surgical oncology*. 2005;91(3):185-94.
52. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(10):1065-8.
53. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):430-6.
54. Sanders ME, Page DL, Simpson JF, Schuyler PA, Dale Plummer W, Dupont WD. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. *Cancer*. 2006;106(7):1453-61.
55. Donaldson A, Sieck L, Booth C, Calhoun B. Radial scars diagnosed on breast core biopsy: Frequency of atypia and carcinoma on excision and implications for management. *Breast*. 2016;30:201-7.
56. Rageth CJ, O'Flynn EA, Comstock C, Kurtz C, Kubik R, Madjar H, et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast cancer research and treatment*. 2016;159(2):203-13.
57. Donaldson AR, Sieck L, Booth CN, Calhoun BC. Radial scars diagnosed on breast core biopsy: Frequency of atypia and carcinoma on excision and implications for management. *Breast*. 2016;30:201-7.
58. Rakha E, Beca F, D'Andrea M, Abbas A, Petrou-Nunn W, Shaaban AM, et al. Outcome of radial scar/complex sclerosing lesion associated with epithelial proliferations with atypia diagnosed on breast core biopsy: results from a multicentric UK-based study. *Journal of clinical pathology*. 2019.
59. A. AS, C. CL, A. CG. Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(1):277-85.

60. Noske A, Pahl S, Fallenberg E. Flat epithelial atypia is a common subtype of B3 lesions and is associated with noninvasive cancer but not with invasive cancer in final excision histology. *Hum Pathol.* 2010;41:522-7.
61. Lieske B, Ravichandran D, Alvi A. screen-detected breast lesions with an indeterminate (B3) core needle biopsy should be excised. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2008;34:1293-8.
62. Cheung AM, Chaudhry R, Kapral M. Perimenopausal and Postmenopausal Health. *BMC Womens Health.* 2004;4:21-3.
63. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *The American journal of surgical pathology.* 2002;26(9):1095-110.
64. Forester ND, Lowes S, Mitchell E, Twiddy M. High risk (B3) breast lesions: what is the incidence of malignancy for individual lesion subtypes? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology.* 2019;45:519-27.
65. Bianchi S, Caini S, Renne G, Cassano E, al. e. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): A large multi-institutional study in Italy. *The Breast.* 2011;20:264-70.
66. de Beça F, Rasteiro C, Correia A, Costa S, Amendoeira I. Improved malignancy prediction by B3 breast lesions subclassification. *Annals of diagnostic pathology.* 2013;17(5):434-6.
67. Dillon M, McDermott E, Hill A. Predictive value of breast lesions of "uncertain malignant potential" and "suspicious for malignancy" determined by needle core biopsy. *Annals of surgical oncology.* 2007;14:704-11.
68. El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology.* 2008;53(6):650-7.
69. Hayes B, O'Doherty A, Quinn C. Correlation of needle core biopsy with excision histology in screendetected B3 lesions: the Merrion Breast Screening Unit experience. *Journal of clinical pathology.* 2009;62:1136-40.
70. Hoffmann O, Stamatis GA, Bittner AK, Arnold G, Schnabel R, Kruger K, et al. B3-lesions of the breast and cancer risk - an analysis of mammography screening patients. *Molecular and clinical oncology.* 2016;4(5):705-8.

71. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3). *British Journal of Cancer*. 2007;96(8):1253-7.
72. Lee AHS, Denley HE, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Vujovic P, et al. Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). *Histopathology*. 2003;42(4):331-6.
73. Lieske B, Ravichandran D, Alvi A, Lawrence DAS, Wright DJ. Screen-detected breast lesions with an indeterminate (B3) core needle biopsy should be excised. *European journal of surgical oncology*. 2008;34(12):1293-8.
74. Mayer S, Kayser G, Rücker G, Bögner D, Hirschfeld M, Hug C, et al. Absence of epithelial atypia in B3-lesions of the breast is associated with decreased risk for malignancy. *The Breast*. 2017;31:144-9.
75. Rakha E, Lee AHS, Jenkins J, Murphy A, Hamilton L, Ellis I. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *International journal of cancer*. 2011;129(6):1417-24.
76. Saladin C, Haueisen H, Kampmann G, Oehlschlegel C, Seifert B, Rageth L, et al. Lesions with unclear malignant potential (B3) after minimally invasive breast biopsy: evaluation of vacuum biopsies performed in Switzerland and recommended further management. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2016;57(7):815-21.
77. El-Sayed M, Rakha E, Reed J. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology*. 2008;53:650-7.
78. Carrillo M, Maturana G, Maiz C, Romero D, Dominguez F, Oddo D, et al. Breast lesions with atypia in percutaneous biopsies, managed with surgery in the last 10 years. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:923.
79. Rakha E, Ho B, Naik V, Sen S, Hamilton L, Hodi Z, et al. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology*. 2011;58(4):626-32.
80. Yu C-C, Ueng S-H, Cheung Y-C, Shen S-C, Kuo W-L, Tsai H-P, et al. Predictors of underestimation of malignancy after image-guided core needle biopsy diagnosis of flat epithelial atypia or atypical ductal hyperplasia. *The breast journal*. 2015;21(3):224-32.

81. Purushothaman HN, Lekanidi K, Shousha S, Wilson R. Lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3): what do we know? *Clinical radiology*. 2016;71(2):134-40.
82. Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, et al. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology*. 2011;58(4):626-32.
83. T K, X C, D W, P K, M Q, S L. Nomogram to predict the likelihood of upgrade of atypical ductal hyperplasia diagnosed on a core needle biopsy in mammographically detected lesions. *Histopathology*. 2015;67(1):106-20.
84. Menes TS, Rosenberg R, Balch S, Jaffer S, Kerlikowske K, Miglioretti DL. Upgrade of high-risk breast lesions detected on mammography in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *American journal of surgery*. 2014;207(1):24-31.
85. Hwang H, Barke L, Mendelson E. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2008;21(10):1208-16.
86. Nguyen CV, Albarracin CT, Whitman GJ, Lopez A, Sneige N. Atypical ductal hyperplasia in directional vacuum-assisted biopsy of breast microcalcifications: considerations for surgical excision. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(3):752-61.
87. Khoury T, Chen X, Wang D. Nomogram to predict the likelihood of upgrade of atypical ductal hyperplasia diagnosed on a core needle biopsy in mammographically detected lesions. *Histopathology*. 2015;67:106-20.
88. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. *Histopathology*. 2016;68(1):138-51.
89. Rageth CJ, Rubenov R, Bronz C, Dietrich D, Tausch C, Rodewald A-K, et al. Atypical ductal hyperplasia and the risk of underestimation: tissue sampling method, multifocality, and associated calcification significantly influence the diagnostic upgrade rate based on subsequent surgical specimens. *Breast Cancer*. 2019;26(4):452-8.
90. Khoury T, Li Z, Sanati S, Desouki MM, Chen X, Wang D, et al. The risk of upgrade for atypical ductal hyperplasia detected on magnetic resonance imaging-guided biopsy: a study of 100 cases from four academic institutions. *Histopathology*. 2016;68(5):713-21.
91. Liberman L, Holland AE, Marjan D, Murray MP, Bartella L, Morris EA, et al. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(3):684-90.

92. Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselman J, Anderson I, et al. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer*. 2006;106(5):982-90.
93. Strigel RM, Eby PR, Demartini WB, Gutierrez RL, Allison KH, Peacock S, et al. Frequency, upgrade rates, and characteristics of high-risk lesions initially identified with breast MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(3):792-8.
94. Lamb LR, Bahl M, Gadd MA, Lehman CD. Flat Epithelial Atypia: Upgrade Rates and Risk-Stratification Approach to Support Informed Decision Making. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;225(6):696-701.
95. Atkins K, Cohen M, Nicholson B, Rao S. Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ at core breast biopsy: use of careful radiologic-pathologic correlation to recommend excision or observation. *Radiology*. 2013;269(2):340-7.
96. Lavoue V, Roger CM, Poilblanc M, Proust N, Monghal-Verge C, Sagan C, et al. Pure flat epithelial atypia (DIN 1a) on core needle biopsy: study of 60 biopsies with follow-up surgical excision. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(1):121-6.
97. Ingegnoli A, d'Aloia C, Frattaruolo A, Pallavera L, Martella E, Crisi G, et al. Flat epithelial atypia and atypical ductal hyperplasia: carcinoma underestimation rate. *The breast journal*. 2010;16(1):55-9.
98. Lee T-Y, Macintosh R, Rayson D, Barnes P. Flat epithelial atypia on breast needle core biopsy: a retrospective study with clinical-pathological correlation. *The breast journal*. 2010;16(4):377-83.
99. Rudin AV, Hoskin TL, Fahy A, Farrell AM, Nassar A, Ghosh K, et al. Flat Epithelial Atypia on Core Biopsy and Upgrade to Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(12):3549-58.
100. Lakhani S, Schnitt S, O'Malley F. World Health Organization classification of tumors of the breast. Lyon, France: International Agency of Research and Cancer (IARC); 2012.
101. Menon S, Porter GJ, Evans AJ, Ellis IO, Elston CW, Hodi Z, et al. The significance of lobular neoplasia on needle core biopsy of the breast. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2008;452(5):473-9.
102. Khoury T, Kumar PR, Li Z, Karabakhtsian RG, Sanati S, Chen X, et al. Lobular neoplasia detected in MRI-guided core biopsy carries a high risk for upgrade: a study of 63 cases from four different institutions. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29(1):25-33.

103. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(3):914-21.
104. Chaudhary S, Lawrence L, McGinty G, Kostroff K, Bhuiya T. Classic lobular neoplasia on core biopsy: a clinical and radio-pathologic correlation study with follow-up excision biopsy. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2013;26(6):762-71.
105. Zhao C, Desouki M, Florea A, Mohammed K, Li X, Dabbs D. Pathologic findings of follow-up surgical excision for lobular neoplasia on breast core biopsy performed for calcification. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;138(1):72-8.
106. Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Simsir A, et al. Is Surgical Excision Necessary for the Management of Atypical Lobular Hyperplasia and Lobular Carcinoma In Situ Diagnosed on Core Needle Biopsy?: A Report of 38 Cases and Review of the Literature. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2008;132(6):979-83.
107. Brem R, Lechner M, KJackman R. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinomas at surgical excision. *Am J Roentgenol*. 2008;190:637-41.
108. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer*. 2013;119(5):1073-9.
109. Muller KE, Roberts E, Zhao L, Jorns JM. Isolated Atypical Lobular Hyperplasia Diagnosed on Breast Biopsy: Low Upgrade Rate on Subsequent Excision With Long-Term Follow-up. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):391-5.
110. King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, et al. Lobular Carcinoma in Situ: A 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(33):3945-52.
111. Swapp RE, Glazebrook KN, Jones KN, Brandts HM, Reynolds C, Visscher DW, et al. Management of benign intraductal solitary papilloma diagnosed on core needle biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(6):1900-5.
112. Han SH, Kim M, Chung YR, Yun B, Jang M, Kim SM, et al. Benign Intraductal Papilloma without Atypia on Core Needle Biopsy Has a Low Rate of Upgrading to Malignancy after Excision. *Journal of breast cancer*. 2018;21(1):80-6.
113. Rizzo M, Linebarger J, Lowe MC, Pan L, Gabram SG, Vasquez L, et al. Management of papillary breast lesions diagnosed on core-needle biopsy: clinical pathologic and radiologic

analysis of 276 cases with surgical follow-up. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;214(3):280-7.

114. Pareja F, Corben AD, Brennan SB, Murray MP, Bowser ZL, Jakate K, et al. Breast intraductal papillomas without atypia in radiologic-pathologic concordant core-needle biopsies: Rate of upgrade to carcinoma at excision. *Cancer*. 2016;122(18):2819-27.

115. Hodorowicz-Zaniewska D, Siarkiewicz B, Brzuszkiewicz K, Szpor J. Underestimation of breast cancer in intraductal papillomas treated with vacuum-assisted core needle biopsy. *Ginekologia polska*. 2019;90(3):122-7.

116. Cheng TY, Chen CM, Lee MY, Lin KJ, Hung CF, Yang PS, et al. Risk factors associated with conversion from nonmalignant to malignant diagnosis after surgical excision of breast papillary lesions. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(12):3375-9.

117. Bianchi S, Bendinelli B, Saladino V, Vezzosi V, Brancato B, Nori J, et al. Non-malignant breast papillary lesions - b3 diagnosed on ultrasound--guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 114 cases from a single institution and review of the literature. *Pathology oncology research : POR*. 2015;21(3):535-46.

118. Tennant SL, Evans A, Hamilton LJ, James J, Lee AH, Hodi Z, et al. Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases. *Breast*. 2008;17(6):546-9.

119. Liberman L, Tornos C, Huzjan R, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR American journal of roentgenology*. 2006;186(5):1328-34.

120. Jaffer S, Nagi C, Bleiweiss IJ. Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core needle biopsy. *Cancer*. 2009;115(13):2837-43.

121. Sohn V, Keylock J, Arthurs Z, Wilson A, Herbert G, Perry J, et al. Breast papillomas in the era of percutaneous needle biopsy. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2979-84.

122. Leithner D, Kaltenbach B, Hodl P, Mobus V, Brandenbusch V, Falk S, et al. Intraductal Papilloma Without Atypia on Image- Guided Breast Biopsy: Upgrade Rates to Carcinoma at Surgical Excision. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2018;13(5):364-8.

123. Hodorowicz-Zaniewska D, Szpor J, Basta P. Intraductal papilloma of the breast - management. *Ginekologia polska*. 2019;90(2):100-3.

124. Bekes I, deGregorio A, deWaal A, Nerlich A, deWaal J, Janni W, et al. Review on current treatment options for lesions of uncertain malignant potential (B3 lesions) of the breast: do B3 papillary lesions need to be removed in any case by open surgery? *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;300(2):481-4.

125. Lawton TJ, Acs G, Argani P, Farshid G, Gilcrease M, Goldstein N, et al. Interobserver variability by pathologists in the distinction between cellular fibroadenomas and phyllodes tumors. *International journal of surgical pathology*. 2014;22(8):695-8.
126. McCarthy E, Kavanagh J, O'Donoghue Y, McCormack E, D'Arcy C, O'Keeffe SA. Phyllodes tumours of the breast: radiological presentation, management and follow-up. *The British journal of radiology*. 2014;87(1044):20140239.
127. Toh YF, Cheah PL, Looi LM, Teoh KH, Tan PH. Phyllodes tumours of the breast: retrospective analysis of a University Hospital's experience. *The Malaysian journal of pathology*. 2016;38(1):19-24.
128. Cowan ML, Argani P, Cimino-Mathews A. Benign and low-grade fibroepithelial neoplasms of the breast have low recurrence rate after positive surgical margins. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2016;29(3):259-65.
129. Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, Simpson J, George R. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2019;62(1`):E19-e21.
130. Qian Y, Quan ML, Ogilvi T, Bouchard-Fortier A. Surgical management of benign phyllodes tumours of the breast: Is wide local excision really necessary? *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2018;61(6):17617.
131. Mooney KL, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2016;29(12):1471-84.
132. Nassar A, Connors AL, Celik B, Jenkins SM, Smith CY, Hieken TJ. Radial scar/complex sclerosing lesions: a clinicopathologic correlation study from a single institution. *Annals of diagnostic pathology*. 2015;19(1):24-8.
133. Conlon N, D'Arcy C, Kaplan JB, Bowser ZL, Cordero A, Brogi E, et al. Radial Scar at Image-guided Needle Biopsy: Is Excision Necessary? *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(6):779-85.
134. Bianchi S, Giannotti E, Vanzi E, Marziali M, Abdulcadir D, Boeri C, et al. Radial scar without associated atypical epithelial proliferation on image-guided 14-gauge needle core biopsy: analysis of 49 cases from a single-centre and review of the literature. *Breast*. 2012;21(2):159-64.

135. Ferreira AI, Borges S, Sousa A, Ribeiro C, Mesquita A, Martins PC, et al. Radial scar of the breast: Is it possible to avoid surgery? *European journal of surgical oncology*. 2017;43(7):1265-72.
136. Chou WYY, Veis DJ, Aft R. Radial scar on image-guided breast biopsy: is surgical excision necessary? *Breast cancer research and treatment*. 2018;170(2):313-20.
137. F N, S L, C D, SM W, A M, Golshan M. Complex sclerosing lesions and radial sclerosing lesions on core needle biops: Low risk of carcinoma on excision in cases with clinical and imaging concordance. *Breast* 2018;24:133-8.
138. Bacci J, MacGrogan G, Alran L, Labrot-Hurtevent G. Management of radial scars/complex sclerosing lesions of the breast diagnosed on vacuum-assisted large-core biopsy: is surgery always necessary? *Histopathology*. 2019.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Menschen bedanken, die mir während der Dissertation zur Seite standen:

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Tanja Fehm bedanken, welche mir dieses spannende Thema überlassen hat.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Svjetlana Mohrmann, welche mich über die lange Zeit sehr gut betreute. Insbesondere möchte ich ihr für die ständige Gesprächsbereitschaft danken. In zahlreichen Angelegenheiten kam mir ihr kompetenter Rat und ihre Hilfe zugute.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Gerald Antoch für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Dr. med. Petra Reinecke für das großzügige Überlassen ihrer histologischen Bilder der B3-Läsionen.

Vielen Dank auch an Herrn Sebastian Ullrich, welcher mir bezüglich der Statistik beratend zur Seite stand.

Ich danke auch meinem Bruder, welcher mir immer mit Rat zur Seite stand und bei der Formatierung den Feinschliff vornahm, sowie meinen Eltern, welche mich immer unterstützten.

Mein Dank gilt aber vor allem auch meinen Kindern und meinem Mann, die es mir ermöglicht haben, Zeit zu finden, mich dieser Dissertation zu widmen.

An letzter Stelle möchte ich mich auch noch bei all jenen bedanken, die zwar nicht namentlich erwähnt wurden, die aber durch aufmunternde Worte oder sonstige Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.